

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в лечении хронической сердечной недостаточности: новые доказательные данные

В.Н. Ларина¹, <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>, larinav@mail.ru

М.В. Леонова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Российская академия естественных наук; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 29/16

³ Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50

Резюме

Рациональная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается актуальной проблемой из-за неблагоприятного прогноза. Ряд крупных исследований подтвердил благоприятный эффект на снижение частоты госпитализаций и смертности современной болезнью-модифицирующей терапии, включающей и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2, или глифлозины), рассматриваемые в качестве терапии первой линии, независимо от значения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и сахарного диабета у пациентов с ХСН. В обзоре представлены изученные механизмы действия иНГЛТ-2 при ХСН, включая метаболические, гемодинамические и другие плейотропные эффекты, благодаря которым препараты предупреждают развитие и прогрессирование ХСН с разной ФВ ЛЖ. Применение иНГЛТ-2 у пациентов при ХСН с низкой ФВ достоверно снижает риск комбинированного исхода на 25%, а при ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ – на 21–23%. Обсуждаются возможности влияния иНГЛТ-2 на клинические симптомы и качество жизни пациентов с ХСН, изменение уровня N-концевого натрийуретического пептида В-типа как цели для обоснования рационального клинического применения. Представлена концепция квадротерапии в зависимости от клинической ситуации, основой которой является быстрое и одновременное начало комбинации основных жизненно важных групп препаратов (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента / сакубитрил + валсартан, иНГЛТ-2, β-блокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов), направленной на улучшение клинического состояния и прогноза. Таким образом, современный эффективный подход к ведению пациентов с ХСН и разной ФВЛЖ обязательно включает в себя препараты группы иНГЛТ-2, имеющие достаточную доказательную базу для применения у этой категории пациентов.

Ключевые слова: фармакотерапия, фракция выброса левого желудочка, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, квадротерапия, прогноз

Для цитирования: Ларина ВН, Леонова МВ. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в лечении хронической сердечной недостаточности: новые доказательные данные. *Медицинский совет.* 2024;18(6):187–196. <https://doi.org/10.21518/ms2024-129>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in the treatment of chronic heart failure: new evidence

Vera N. Larina¹, <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>, larinav@mail.ru

Marina V. Leonova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² The Russian Academy of Natural Sciences; 29/16, Sivtsev Vrazhek, Moscow, 119002, Russia

³ Moscow Regional Branch of Clinical Pharmacology Association, Interregional Non-Profit Organisation; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia

Abstract

Rational pharmacotherapy for chronic heart failure (HF) remains a relevant issue due to the unfavorable prognosis. Several major studies have confirmed the beneficial effect on reducing hospitalization rates and mortality of modern disease-modifying therapy, including sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors or gliflozins), considered first-line therapy regardless of the left ventricular ejection fraction (LVEF) and diabetes mellitus in HF patients. The review presents the studied mechanisms of action of this group of drugs in HF, including metabolic, hemodynamic, and other pleiotropic effects, through which SGLT-2 inhibitors prevent the development and progression of HF with different LVEF. The possibilities of the influence of SGLT-2 inhibitors on clinical symptoms and quality of life of HF patients are discussed, as well as the change in the level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a target for rational clinical use justification. The concept of quadruple therapy, depending on the clinical situation, is presented, the basis of which is the rapid and simultaneous initiation of a combina-

tion of major life-saving drug groups (angiotensin-converting enzyme inhibitors / sacubitril + valsartan, SGLT-2 inhibitors, beta-blockers, and mineralocorticoid receptor antagonists), aimed at improving the clinical condition and prognosis. Thus, a modern, effective approach to managing patients with HF and different LVEF necessarily includes the use of SGLT-2 inhibitors, which have sufficient evidence for their use in this category of patients.

Keywords: pharmacotherapy, left ventricular ejection fraction, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, quadruple therapy, prognosis

For citation: Larina VN, Leonova MV. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in the treatment of chronic heart failure: new evidence. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):187–196. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-129>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) сохраняет высокую актуальность и, несмотря на существенные достижения в фармакотерапии, частота госпитализаций и смертности остается высокой во всем мире и в России [1, 2].

Распространенность ХСН неуклонно нарастает, особенно среди лиц в возрасте старше 64 лет и с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) [3]. Ожидается, что к 2030 г. встречаемость данной патологии достигнет 1–3% среди взрослого населения индустриальных стран [1].

В течение 30 лет фармакологическая терапия ХСН продолжает совершенствоваться. Несмотря на появление новых классов лекарственных препаратов, возможности фармакотерапии далеки от желаемых. Важно отметить возможный потенциал благоприятного влияния на прогноз пациентов с ХСН современной болезнь-модифицирующей терапии, в том числе включающей и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2, или глифлозины), рекомендованные в качестве терапии первой линии, независимо от значения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Результаты промежуточного анализа Российского эпидемиологического исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН (проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с ХСН в Российской Федерации), в которое включены данные 6255 пациентов, свидетельствуют, что доля пациентов с низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ) составила 42,4% пациентов, а доля пациентов с СНсФВ – 31,9% [4]. В большинстве случаев (57,4%) пациенты были отнесены ко II функциональному классу (ФК) ХСН, а артериальная гипертензия (75,8%), ишемическая болезнь сердца (48,5%), фибрилляция предсердий (39,5%) были ведущими причинами ХСН. Хроническая болезнь почек и сахарный диабет также оказались значимыми патологиями в структуре мультиморбидности (43,2 и 26,7% соответственно). Анализ фармакотерапии ХСН показал, что среди отдельных групп болезнь-модифицирующих лекарственных препаратов доля иНГЛТ-2 составила 16,9% и частота квадротерапии достигла 11,8%.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГЛТ-2 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Новый класс препаратов для лечения сахарного диабета – иНГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин) стал доступен с 2010-х гг. и получил

дополнительное значение по влиянию на риск сердечно-сосудистых осложнений.

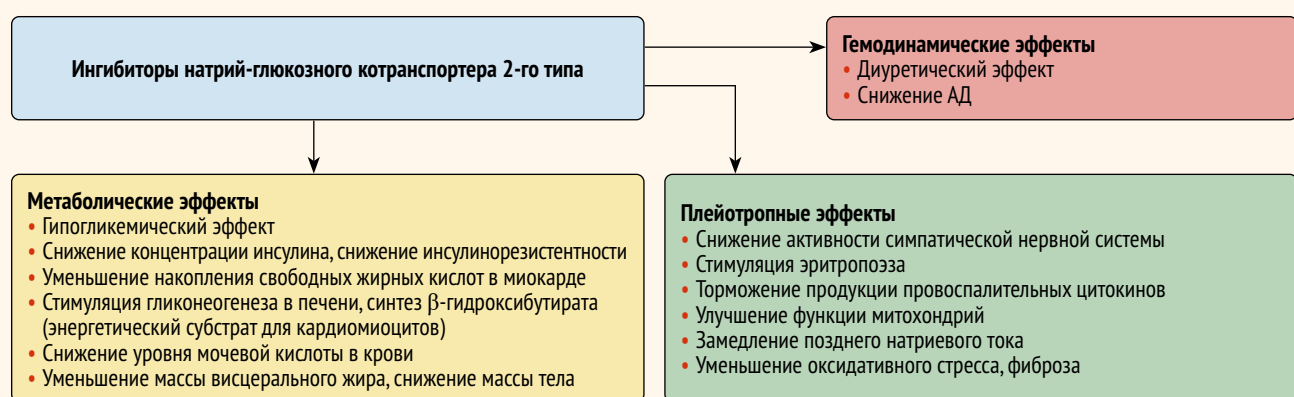
Белки транспортера НГЛТ-2 экспрессируются в основном в проксимальных извитых канальцах почек и отвечают за реабсорбцию примерно 90% отфильтрованной глюкозы вместе с натрием. Поэтому механизм действия иНГЛТ-2 связан с уменьшением реабсорбции глюкозы в почках путем ингибирования НГЛТ-2 в просветной эпителиальной мембране проксимальных извитых канальцев, что приводит к снижению порога глюкозурии от обычного значения гликемии 180 мг/дл до 40 мг/дл, не вызывая гипогликемии, и реабсорбцию натрия. За счет увеличения доставки натрия к дистальным почечным канальцам, усиливается канальцево- клубочковое обратное сопряжение и уменьшается внутриклубочковое давление. Таким образом, иНГЛТ-2 способствуют осмотическому диурезу и уменьшению перегрузки объемом, артериального давления, преднагрузки и постнагрузки, оказывая положительное воздействие на процесс ремоделирования в сердце и почках [5–7].

Помимо основного механизма действия, связанного с влиянием на активность транспортера, выделяют также метаболические, гемодинамические и другие плеiotропные эффекты, благодаря которым иНГЛТ-2 предупреждают развитие и прогрессирование ХСН, улучшают течение заболевания, способствуют обратному ремоделированию сердца за счет уменьшения апоптоза, некроза и аутофагии, улучшения доставки кислорода к миокарду, уменьшают симпатическую стимуляцию, модулируют уровни лептина и адипонектина, сохраняют функцию почек, уменьшают воспаление и окислительный стресс [8, 9] (рисунк).

Эффекты влияния иНГЛТ-2 на стимуляцию эритропоэза и снижение уровня мочевой кислоты, которые реализуются за счет действия потенциалзависимого транспортера органических ионов, преимущественно фруктозы и глюкозы, а также уратов, GLUT-9 (Facilitated Glucose Transporter Member 9, кодируемый SLC2A9 геном – solute carrier family 2 member 9), экспрессируемого в проксимальных канальцах и собирательных трубках почек, можно рассматривать в качестве чувствительных маркеров эффективной работы этой группы препаратов [11–13].

Полагают, что улучшение прогноза пациентов с ХСН на фоне приема иНГЛТ-2 связано с повышением уровня гематокрита и гемоглобина, что отражает уменьшение объема циркулирующей крови. Возможны и другие механизмы: уменьшение эпикардальной жировой ткани и изменение передачи сигналов адипокинов, что может играть

- **Рисунок.** Эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (адаптировано из [10])
- **Figure.** Effects of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors (adapted from [10])



роль в уменьшении воспаления и окислительного стресса; влияние на ионный гомеостаз кардиомиоцитов через прямые или косвенные механизмы воздействия на ионные каналы; влияние на жесткость миофиламентов, ремоделирование / фиброз внеклеточного матрикса в сердце, улучшая диастолическую функцию [14].

Диуретический эффект ИНГЛТ-2 связан со стимуляцией натрийуреза и осмотического диуреза, что важно особенно при сопутствующей перегрузке объемом и рассматривается в качестве одного из ведущих механизмов, способствующих снижению летальности и количества госпитализаций при ХСН. Благодаря уменьшению реабсорбции натрия на фоне приема ИНГЛТ-2 усиливается эффект петлевых диуретиков, что является обоснованием добавления ИНГЛТ-2 пациентам с задержкой жидкости и неэффективностью диуретиков [15]. В частности, дапаглифлозин является первым препаратом ИНГЛТ-2, одобренным при ХБП и снижении рСКФ > 25 мл/мин/1,73 м² независимо от наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА О ВЛИЯНИИ ТЕРАПИИ ИНГЛТ-2 НА ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С СННФВ

В ряде клинических исследований ИНГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин) у пациентов с СД 2-го типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) было обнаружено значимое снижение сердечно-сосудистой смертности, общей смертности, а также количества госпитализаций в связи с ХСН [16–18]. Так, первые данные о влиянии ИНГЛТ-2 по конечной точке, связанной с ХСН у пациентов с СД 2-го типа, были опубликованы в 2015 г. в исследовании EMPEROR-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) [18]. В РКИ EMPEROR-REG OUTCOME ($n = 7020$, длительность лечения 3,1 года) в группе применения эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо было выявлено значимое снижение относительного риска сердечно-сосудистой смертности на 38% (ОР = 0,62; $p < 0,0001$) и общей смертности на 32% (ОР = 0,68; $p < 0,0001$), а также риска госпитализации по поводу ХСН – на 35% (ОР = 0,65; $p = 0,0017$), что было неожиданно. Это послужило основанием для включения эмпаглифлозина

в Европейские и Российские клинические рекомендации по ХСН 2016 г. для предупреждения развития СН или продления жизни у пациентов с СД 2-го типа (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности В) [19, 20].

Дальнейшие исследования, изучающие эффекты других ИНГЛТ-2 на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такие как DECLARE (дапаглифлозин, $n = 17160$) [21], CANVAS (канаглифлозин, $n = 10142$) [16], VERTIS-CV (эртуглифлозин, $n = 8246$) [22], так же продемонстрировали положительное влияние на сердечно-сосудистые и почечные исходы.

Полученные данные стали обоснованием к проведению специальных РКИ у пациентов с ХСН с низкой или сохраненной ФВЛЖ независимо от наличия или отсутствия СД (EMPEROR-REDUCED, DAPA-HF, EMPEROR-PRESERVED, DELIVER и SOLOIST-WH). Результаты этих исследований привели к смене парадигмы, включив ИНГЛТ-2 в состав основной фармакотерапии пациентов с ХСН независимо от ФВЛЖ [23].

В Европейских и Российских клинических рекомендациях по ХСН (2020–2021 гг.) дапаглифлозин и эмпаглифлозин были рекомендованы к назначению всем пациентам с СННФВ, которые получают терапию нейрогормональными блокаторами, независимо от наличия или отсутствия сопутствующего СД, для снижения риска госпитализации в связи с ХСН и сердечно-сосудистой смертности (класс I, уровень доказанности В) [24, 25].

Недавний метаанализ M. Vaduganathan et al. в 2022 г., объединивший все 5 крупнейших плацебоконтролируемых РКИ по изучению эффективности ИНГЛТ-2 у 21 947 пациентов с ХСН (EMPEROR-REDUCED, DAPA-HF, EMPEROR-PRESERVED, DELIVER и SOLOIST-WH), показал значимое снижение относительного риска комбинированного исхода (сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ХСН) на 23% (ОР 0,77; $p < 0,0001$) по всему спектру ФВЛЖ, в том числе снижение сердечно-сосудистой смерти на 13% (ОР 0,87; $p = 0,0022$), общей смертности на 8% (ОР 0,92; $p = 0,025$) и первой госпитализации по поводу ХСН на 28% (ОР 0,72; $p < 0,0001$) (табл. 1). Полученные результаты подтверждают эффективность этих препаратов при ХСН в широком диапазоне значений ФВЛЖ [26].

- **Таблица 1.** Эффекты ИНГЛТ-2 на исходы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [26]
 ● **Table 1.** Effects of SGLT2 inhibitors on outcomes in patients with chronic heart failure [26]

Фенотип ХСН	ФВЛЖ	Относительный риск (95% ДИ)		
		Комбинированный исход	Сердечно-сосудистая смертность	Госпитализации в связи с ХСН
СНнФВ	≤40%	0,75 (0,68–0,83)**	0,86 (0,76–0,98)*	0,69 (0,62–0,78)**
СНпФВ и СНсФВ	>40%	0,80 (0,73–0,87)**	0,88 (0,77–1,00)	0,74 (0,67–0,83)**

Примечание. СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой ФВ; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной ФВ; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной ФВ;
 * – статистическая значимость $p < 0,05$; ** – статистическая значимость $p < 0,001$.

Важным фактом, дополняющим результаты РКИ, стали результаты большого общенационального исследования пожилых пациентов (≥65 лет) участников программы Medicare в США с ХСН и СД 2-го типа ($n = 59\,605$), в котором было обнаружено снижение риска основных исходов ХСН при использовании ИНГЛТ-2 по сравнению с ингибитором ДПП4 ситаглиптином [27]. Так, стандартизованный риск первичного комбинированного исхода (общая смертность, госпитализация по поводу ХСН или срочное обращение, требующее внутривенного введения диуретиков) был снижен на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,67–0,77), риск общей смертности – на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,63–0,78), риск госпитализации по поводу ХСН – на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,58–0,70) и риск для срочного обращения, требующего внутривенного введения диуретиков, – на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,69–0,86). Преимущества ИНГЛТ-2 оказались одинаковыми для отдельных препаратов класса ИНГЛТ-2 (канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин), а также для разных показателей фракции выброса – СНнФВ (ОР 0,64; 95% ДИ 0,51–0,79) и СНсФВ (ОР 0,72; 95% ДИ 0,66–0,78).

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГЛТ-2 ПРИ СНнФВ

Исследование DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) было первым исследованием, в котором оценивалась эффективность ИНГЛТ-2 дапаглифлозина у пациентов с ХСН и сниженной ФВ с наличием или отсутствием СД. В исследовании приняли участие 4744 пациента со стабильной ХСН II–IV ФК по NYHA с ФВ < 40%, за которыми наблюдали в течение 18 мес. [17]. Назначался дапаглифлозин в дозе 10 мг в сут. однократно или плацебо дополнительно к стандартной терапии ХСН. Первичным исходом была комбинация ухудшения ХСН (незапланированные госпитализации по поводу ХСН, неотложные посещения по поводу ХСН для получения внутривенной терапии по поводу ХСН) или сердечно-сосудистой смертности. Было обнаружено, что дапаглифлозин значительно снижает частоту комбинированного исхода по сравнению с плацебо (16,3 против 21,2% соответственно в группах) и снижает риск на 26% (ОР 0,74; $p < 0,001$). Кроме того, в группе дапаглифлозина был снижен риск сердечно-сосудистой и общей смертности (ОР 0,82 и ОР 0,83 соответственно). Анализ в подгруппах с наличием или отсутствием СД показал, что компоненты комбинированного исхода значительно снижались при терапии дапаглифлозином независимо от исходного статуса СД [17].

Результаты следующего РКИ EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart

Failure and a Reduced Ejection Fraction) показали снижение риска госпитализации в связи с ХСН и сердечно-сосудистой смертностью у пациентов с СНнФВ на фоне приема эмпаглифлозина, что явилось основой для регистрации нового показания к применению эмпаглифлозина у пациентов с ХСН II–IV ФК по NYHA и низкой ФВЛЖ [28]. В исследовании приняли участие 3730 пациентов в возрасте с ФВЛЖ < 40%; они получали эмпаглифлозин в дозе 10 мг в сут. однократно или плацебо, дополнительно к стандартной терапии ХСН. На протяжении периода наблюдения 16 мес. в группе приема эмпаглифлозина частота наступления комбинированного исхода (сердечно-сосудистая смертность и госпитализация по поводу ХСН) составила 19,4%, в группе плацебо – 24,7%, что соответствовало снижению риска на 25% (ОР 0,75; $p < 0,001$). Частота госпитализаций по поводу ХСН в группе эмпаглифлозина также была гораздо меньше – 13,2 против 18,3% в группе плацебо (ОР 0,70; $p < 0,001$). Положительный эффект эмпаглифлозина на выживаемость пациентов с ХСН был отмечен у пациентов, независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета [28].

Дальнейший объединенный анализ обоих РКИ подтвердил значительное снижение сердечно-сосудистой смертности на 14% (ОР 0,86; $p = 0,027$) и общей смертности на 13% (ОР 0,87; $p = 0,018$), а также совокупного риска сердечно-сосудистой смертности или первой госпитализации по поводу ХСН на 26% (ОР 0,74; $p < 0,0001$) на фоне применения ИНГЛТ-2 [29].

Последующие РКИ по оценке эффективности ИНГЛТ-2 на исходы у пациентов с ХСН нашли отражение в ряде метаанализов (табл. 2) [30–32]. В метаанализах также установлено значимое влияние ИНГЛТ-2 на снижение смертности и частоты госпитализаций у пациентов с СНнФВ, по сравнению со стандартной терапией, что позволяет рассматривать эту группу ЛС как стандарт лечения пациентов со сниженной ФВ.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГЛТ-2 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ И СОХРАНЕННОЙ ФВЛЖ

СНсФВ ЛЖ представляет собой более сложный фенотип ХСН, чем СНнФВ, но также ассоциирована с ухудшением качества жизни и неблагоприятным прогнозом (частые госпитализации и повышенная смертность). Причем распространенность СНсФВ увеличивается, а прогноз – ухудшается [33].

В основе патогенеза ХСН с промежуточной и сохраненной ФВЛЖ лежат иные механизмы, чем при СНнФВ.

● **Таблица 2.** Отдаленная эффективность иНГЛТ-2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса

● **Table 2.** Long-term efficacy of SGLT2 inhibitor use in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction

Авторы, год	Препараты	Число РКИ, число пациентов	Период наблюдения	Эффект терапии
D. Chamberg-Michilot 2020 г. [30]	Эмпаглифлозин и дапаглифлозин, стандартная терапия	9 РКИ, n = 9 230	6–38 мес.	ОРобщ = 0,88, (95%ДИ 0,79–0,98), ОРспс = 0,73 (95%ДИ 0,66–0,81), ОР обращений в отделение неотложной помощи из-за ХСН = 0,40, (95%ДИ 0,21–0,76), ОР улучшение качества жизни = 1,70 (95%ДИ 1,67–1,73)
A. Aimo 2021 г. [31]	Дапаглифлозин и эмпаглифлозин, сакубитрил / валсартан, стандартная терапия	6 РКИ n = 22 820	>1 года	ОРкомб = 0,92 (95%ДИ 0,81–1,05) по сравнению с сакубитрилом/ валсартаном, ОРспс = 0,69 (95%ДИ 0,62–0,77) по сравнению со стандартной терапией
Y. Ahmad 2022 г. [32]	Эмпаглифлозин, дапаглифлозин, сотаглифлозин, стандартная терапия	4 РКИ n = 5 864	20 мес.	ОРобщ = 0,91 (p = 0,071), ОРсс = 0,88, (p = 0,012), ОРспс = 0,70 (p < 0,001)

Примечания. ОР – относительный риск; ОРсс – ОР сердечно-сосудистой смертности; ОРобщ – ОР общей смертности; ОРкомб – ОР комбинации общая смертность и госпитализации по поводу ХСН, ОРспс – ОР госпитализаций по поводу ХСН.

Так, если СНнФВ относят к систолической недостаточности с эксцентрическим ремоделированием, то СНсФВ – к диастолической недостаточности с концентрическим ремоделированием, сопровождающимся нарушением релаксации миокарда и повышенной жесткостью, а для СНпФВ может наблюдаться как систолическая, так и диастолическая дисфункция. Но при этом для СНпФВ и СНсФВ отмечается повышенная смертность и частота госпитализаций [34].

Фармакотерапия ХСН с сохраненной ФВ остается неопределенной, хотя многие классы препаратов, используемых для лечения ХСН со сниженной ФВ, рекомендуются при данном фенотипе.

В первом исследовании EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) изучалась эффективность эмпаглифлозина у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ (фенотипы СНпФВ и СНсФВ) независимо от диабетического статуса пациентов [35]. Включено 5988 пациентов с ФВ > 40% и II–IV ФК по NYHA; наблюдение продолжалось в течение 26,2 мес. Результаты РКИ были аналогичны тем, о которых сообщалось в EMPEROR-Reduced, и эмпаглифлозин показал снижение частоты наступления комбинированного исхода (сердечно-сосудистая смертность и госпитализаций по поводу ХСН) на 19–13,8% против 17,1% в группе плацебо (ОР 0,79; p < 0,001). Этот эффект был главным образом связан с более низким риском госпитализации по поводу ХСН в группе эмпаглифлозина на 27% (ОР 0,73; p < 0,001) и отмечался вне зависимости от исходного статуса СД 2. Необходимо отметить некоторое ослабление эффекта влияния на основные исходы ХСН по мере увеличения показателей ФВ: при ФВ < 50% снижение риска составило 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,57–0,88), при ФВ 50–60% – на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,64–0,99), при ФВ > 60% – на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ 0,69–1,10), что указывает на возможно большую эффективность в нижней части спектра нормальной ФВЛЖ [35].

Данный факт получил подтверждение в совокупном анализе двух РКИ с эмпаглифлозином при ХСН – EMPEROR-Pooled (EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved, n = 9718),

и пациенты были сгруппированы на основе ФВ: <25% (n = 999), 25–34% (n = 2230), 35–44% (n = 1272), 45–54% (n = 2260), 55–64% (n = 2092) и ≥65% (n = 865). Отношения рисков для разных групп ФВ составили: ФВ < 25% – ОР 0,73 (95% ДИ 0,55–0,96); ФВ 25–34% – ОР 0,63 (95% ДИ 0,50–0,78); ФВ 35–44% – ОР 0,72 (95% ДИ 0,52–0,98); ФВ 45–54% – ОР 0,66 (95% ДИ 0,50–0,86); ФВ 55–64% – ОР 0,70 (95% ДИ 0,53–0,92); ФВ ≥ 65% – ОР 1,05 (95% ДИ 0,70–1,58) [36].

В исследовании DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure) изучалась эффективность дапаглифлозина у пациентов с ХСН с умеренно сниженной или сохраненной ФВЛЖ [37]. Было включено 6263 пациента с ХСН и широкой сопутствующей патологией, среди которой преобладали АГ (89%), сахарный диабет (45%), ИБС (51%), ФП (47%) и ожирение (45%); пациенты были рандомизированы в группы дапаглифлозина или плацебо; длительность наблюдения составила в среднем 2,3 года. Первичным результатом был комбинированный исход – ухудшение сердечной недостаточности (незапланированная госпитализация по поводу ХСН или срочное посещение по поводу ХСН) или сердечно-сосудистая смертность. Дапаглифлозин в комплексной терапии мультиморбидных пациентов способствовал снижению частоты наступления комбинированного исхода – 16,4% в группе дапаглифлозина и 19,5% в группе плацебо (ОР 0,82; p < 0,001). Причем эффекты влияния дапаглифлозина на основные исходы ХСН были сопоставимыми при разных значениях ФВ: при ФВ ≤ 49% снижение риска составило 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,72–1,04), при ФВ 50–59% – 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,65–0,97), при ФВ ≥ 60% – 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,62–0,98), что предполагает пользу от ингибирования НГЛТ-2 во всем диапазоне ФВ [37].

Исследование SOLOIST-WHF (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure, n = 1222) было первым РКИ по изучению эффективности иНГЛТ-2 сотаглифлозина у пациентов с СД 2-го типа при обострении ХСН

с сохраненной ФВ [38]. Было показано преимущество иНГЛТ-2 в снижении сердечно-сосудистых событий у пациентов с СНсФВ в виде уменьшения частоты основных исходов ХСН (сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций и неотложных посещений по поводу ХСН) на 33% (ОР 0,67; $p < 0,001$) (табл. 3) [27, 36, 38].

Обобщение результатов исследований с применением иНГЛТ-2 у пациентов с СНсФВ было в метаанализе М. Vanejje et al. в 2023 г., в который было включено 6 РКИ с участием 15769 пациентов с ХСН с ФВ $\geq 50\%$ [39]. Оценивали исходы, связанные с ХСН и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями, и общую смертность в качестве конечных точек. Объединенный анализ показал, что применение иНГЛТ-2 по сравнению с плацебо связано со значимым улучшением исходов сердечно-сосудистых заболеваний / ХСН и снижением риска на 20% (ОР 0,80, $p < 0,001$). При отдельном анализе преимущества иНГЛТ-2 оставались значимыми в снижении риска исходов как при СНсФВ (ОР 0,79, $p < 0,00001$), так и при СНпФВ (ОР 0,77, $p = 0,0003$). Метаанализ и ряд крупных РКИ, таких как SCORED, DECLARE-TIMI и VERTIS-CV, позволили установить место иНГЛТ-2 в качестве базовой терапии у пациентов с ХСН с сохраненной или промежуточной ФВ независимо от статуса СД [39–42].

В сетевом метаанализе В. Xiang et al. в 2022 г. проводилось сравнение основных классов препаратов для лечения ХСН (ИАПФ, БРА, β -блокаторов, АРНИ, АМКР) и иНГЛТ-2 по влиянию на исходы у пациентов с симптоматической ХСН и промежуточной / сохраненной ФВ ЛЖ [43]. В анализ было включено 19 РКИ с участием 20 633 пациентов с СНсФВ и СНпФВ (ФВ $> 40\%$). По результатам метаанализа применение 3 классов препаратов ассоциировалось со значимым снижением риска госпитализации по поводу ХСН по сравнению с плацебо: для иНГЛТ-2 снижение риска составило 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,60–0,83), для АРНИ – 26% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61–0,95) и для АМКР – 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,69–0,99). В то же время применение иНГЛТ-2 показало наиболее выраженное снижение риска госпитализаций по поводу ХСН – на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,60–0,83) среди других классов препаратов, что демонстрирует высокую эффективность иНГЛТ-2 при СНсФВ [43].

Таким образом, класс иНГЛТ-2 возможно рассматривать в качестве болезнь-модифицирующих сердечно-сосудистых лекарственных препаратов при лечении пациентов с СНсФВ независимо от статуса СД.

ВЛИЯНИЕ ИНГЛТ-2 НА СИМПТОМЫ И МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Представляют интерес данные по влиянию иНГЛТ-2 не только на основные исходы ХСН, но и симптомы и качество жизни, изменение ФВ, N-концевого натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP), которые предоставляют ценные научные данные для обоснования рационального клинического применения. Проведен систематический обзор и метаанализ 18 исследований ($n = 23\,953$) по изучению влияния иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин) на симптомы ХСН с разным спектром ФВ [44]. Метаанализ 9 РКИ показал, что в группе иНГЛТ-2 наблюдалось статистически значимое снижение специфического биомаркера NT-proBNP на 136,03 пг/мл по сравнению с плацебо ($p = 0,021$), а снижение уровня NT-proBNP на 20% отмечалось чаще у пациентов в группе иНГЛТ-2 (37,1 против 27,1% в группе плацебо; ОР 1,45; $p = 0,072$). В 5 РКИ изучалось влияние иНГЛТ-2 на ФВ и показано улучшение ФВ на 2,79% ($p = 0,036$) по сравнению с плацебо ЛЖ.

Оценка качества жизни у пациентов с ХСН проводилась с помощью Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (KCCQ) в 8 РКИ. Результатами было замечное улучшение общего показателя качества жизни KCCQ-OS при использовании иНГЛТ-2 в диапазоне от 0,94 до 2,52 ($p < 0,0001$) по сравнению с плацебо и увеличение частоты динамики показателя KCCQ-OS на ≥ 5 баллов (ОР 1,15, $p < 0,00001$). Динамика клинического суммарного балла KCCQ-CS составила 1,7 балла ($p < 0,00001$) в группе иНГЛТ-2 и чаще наблюдалось увеличение показателя KCCQ-CS ≥ 5 баллов по сравнению с плацебо (ОР 1,25; $p < 0,00001$). Наиболее существенное повышение баллов общего показателя KCCQ-CS наблюдалось при приеме эмпаглифлозина (на 8,0 баллов за 6 мес.) [44].

● **Таблица 3.** РКИ по изучению иНГЛТ-2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

● **Table 3.** RCT of SGLT2 inhibitors in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction

Название РКИ	Число и характеристика больных	Препараты	Относительный риск (95%ДИ)	
			Комбинированный исход	Другие исходы
EMPEROR-Reduced [27]	$n = 5988$; ХСН с ФВ $> 40\%$	Эмпаглифлозин 10 мг против плацебо; 26,2 мес.	0,79 (0,69–0,90)*	ОР _{осп} = 0,73 (0,61–0,88)* ОР _{сс} = 0,91 (0,76–1,09) ОР _{общ} = 1,00 (0,87–1,15)
DELIVER [36]	$n = 6263$; ХСН с ФВ $> 40\%$, сопутствующая патология	Дапаглифлозин 10 мг против плацебо; 2,3 года	0,79 (0,69–0,91)*	ОР _{осп} = 0,77 (0,67–0,89) ОР _{сс} = 0,88 (0,74–1,05) ОР _{общ} = 0,94 (0,83–1,07)
SOLOIST-WHF [38]	$n = 1222$, ухудшение ХСН	Сотаглифлозин 200 мг против плацебо; 9 мес	0,67 (0,52–0,85)*	ОР _{осп} = 0,64 (0,49–0,83)* ОР _{сс} = 0,84 (0,58–1,22) ОР _{общ} = 0,82 (0,59–1,14)

Примечания. Комбинированный исход – сердечно-сосудистая смертность и госпитализации по поводу ХСН; ОР_{осп} – ОР госпитализаций по поводу ХСН; ОР_{сс} – ОР сердечно-сосудистой смертности, ОР_{общ} – ОР общей смертности; * – наличие статистической значимости.

В метаанализе отмечено увеличение дистанции 6-минутной ходьбы на фоне применения иНГЛТ-2 на 23,98 м ($p = 0,003$) по сравнению с контрольной группой / плацебо, причем наибольший прирост показан для эмфалфозиона (на 149,7 м за 83 нед.) [44].

МЕСТО ИНГЛТ-2 В ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – 4-КОМПОНЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ

В последние годы эксперты отказались от концепции последовательного подхода к назначению фармакотерапии пациентам с СНнФВ, а именно от последовательного начала с последующим титрованием дозировок отдельных препаратов, и вместо этого рекомендуют быстрое и одновременное начало тройной комбинации основных жизненно важных групп препаратов: ИАПФ/БРА, β -блокаторов и АМКР. С появлением новых доказательных данных по АРНИ и иНГЛТ-2 изменилась концепция комбинированной тройной терапии на 4-компонентную терапию (квадротерапию): ИАПФ/АРНИ, β -блокаторы, АМКР и иНГЛТ-2. Данный подход имеет цель свести к минимуму значительную задержку, а, возможно, и даже отсутствие несвоевременного начала приема всех жизненно важных препаратов. С другой стороны, возможно развитие некоторых потенциальных проблем с переносимостью, развитием побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, особенно у мультиморбидных пациентов [24, 45–47].

Представляют большую научную и практическую значимость для обоснования включения нового класса иНГЛТ-2 в фармакотерапию ХСН результаты нескольких метаанализов.

В первом метаанализе M. Vaduganathan et al. 2020 г. эффективность комбинированной болезнью-модифицирующей терапии (АРНИ, β -блокатор, АМКР и иНГЛТ-2) у пациентов с СНнФВ показала выраженное снижение риска комбинированного исхода (сердечно-сосудистая смертность или первая госпитализация по поводу ХСН) на 62% (ОР 0,38; 95% ДИ 0,30–0,47), а также увеличение от 2,7 (для 80-летнего человека) до 8,3 дополнительных лет (для 55-летнего

человека) жизни без сердечно-сосудистой смерти или первой госпитализации в связи с ХСН и от 1,4 (для 80-летнего человека) до 6,3 дополнительных лет (для 55-летнего человека) жизни по сравнению с традиционной терапией (ИАПФ, БРА, β -блокаторов) [48].

В сетевом метаанализе J. Tromp et al. 2022 г. (75 РКИ, $n = 95444$) проводилось сравнение влияния всех классов препаратов и их комбинаций, применяющихся в лечении ХСН с низкой ФВЛЖ: ИАПФ, БРА, β -блокаторов, АМКР, АРНИ, иНГЛТ-2, дигоксина, гидралазина, изосорбида динитрата, ивабрадина, верицигуата и омекамтита мекарбила [49]. Было показано, что комбинация АРНИ, β -блокатора, АМКР и иНГЛТ-2 в лечении СНнФВ была наиболее эффективной в снижении общей смертности (ОР 0,39; 95% ДИ 0,31–0,49) и комбинированного исхода (сердечно-сосудистой смертности или первой госпитализации по поводу ХСН) (ОР 0,36; 95% ДИ 0,29–0,46), и превосходила по эффективности все другие комбинации препаратов, а дополнительные годы жизни, прибавленные к жизни 70-летнего и 50-летнего человека, применяющего данную комбинацию, достигли 5,0 (2,5–7,5) и 7,9 (4,7–11,2) года соответственно, при сравнении с отсутствием терапии.

В другом сетевом метаанализе B. Xiang et al. 2022 г. при сравнении ряда комбинаций препаратов для лечения СНнФВ также было выявлено наилучшее снижение риска госпитализаций по поводу ХСН для 4-компонентной терапии ИАПФ, β -блокатор, АМКР, иНГЛТ-2 на 80% (ОР 0,19; 95% ДИ 0,09–0,35), а также значимое снижение риска сердечно-сосудистой и общей смертности (ОР 0,32 и ОР 0,42 соответственно) [50].

Эксперты разных международных кардиологических обществ придерживаются единого мнения относительно значимости квадротерапии с включением класса иНГЛТ-2 при СНнФВ и разных позиций в отношении последовательности их назначения (табл. 4) [23, 51, 52].

Эти рекомендации подчеркивают обоснованность квадротерапии и имеют главное сходство в том, что быстрое последовательное добавление нескольких классов препаратов способствует снижению заболеваемости и смертности. Каждый вариант терапии оказывает

● **Таблица 4.** Текущий клинический консенсус и практические клинические рекомендации по назначению квадротерапии при СНнФВ

● **Table 4.** Current clinical consensus and clinical practice guidelines for proscribing quadruple therapy in HFrEF

Общество	Квадротерапия	Рекомендации
Европейское общество кардиологов [23]	Сакубитрил / валсартан или ИАПФ / БРА, ББ, АМКР, иНГЛТ-2	Рекомендовано всем пациентам для снижения риска смерти
Американский колледж кардиологов [51]	Пациентам с недавно диагностированной СНнФВ стадии С следует начинать терапию ИАПФ / БРА / сакубитрила + валсартана в любом порядке Затем следует рассмотреть возможность добавления АМКР, контролируя электролиты иНГЛТ2 также рекомендованы при II–IV ФК NYHA	Каждый препарат следует титровать до максимально переносимой или целевой дозы Начало терапии ББ лучше переносится при отсутствии застойных явлений, ИАПФ / БРА / сакубитрил + валсартан при застойных явлениях
Канадское сердечно-сосудистое общество [52]	Стандартная (4-компонентная) терапия применима у большинства пациентов с СНнФВ Необходимо приложить все усилия для начала терапии и титрации дозы ЛС	Для снижения сердечно-сосудистой смертности и количества госпитализаций по поводу ХСН Возможно предпочтительно одновременное титрование доз различных ЛС («параллельный» подход), а не полное титрование 1 класса ЛС перед назначением дополнительного ЛС («строгий последовательный» подход)

Примечания. ББ – β -блокатор

лечебный эффект вне зависимости от доз препаратов. Кроме того, низкие дозы каждого из основных компонентов квадротерапии обладают аддитивной терапевтической эффективностью, поэтому начало в низких дозах всех 4 классов препаратов квадротерапии должно быть приоритетным (табл. 5). Пациенты с хронической стабильной СНнФВ имеют большое бремя сопутствующих заболеваний, включая СД 2-го типа и хроническую болезнь почек, что обосновывает значимость быстрого включения в терапию АРНИ и иНГЛТ-2 [45].

Для фенотипа ХСН с промежуточной или сохраненной ФВЛЖ также проведены обобщения о роли иНГЛТ-2 в составе комбинированной фармакотерапии. Так, в сетевом метаанализе B. Xiang et al. в 2022 г. (19 РКИ, $n = 20\,633$) у пациентов с ХСН и ФВ $\geq 40\%$ комбинация блокатора РАС, β -блокатора и иНГЛТ-2 показала значительное снижение риска госпитализации по поводу ХСН по сравнению с блокатором РАС (ОР 0,57; 95% ДИ 0,30–0,98), β -блокаторами (ОР 0,60; 95% ДИ 0,48–0,75), блокатором РАС / β -блокатором (ОР 0,71; 95% ДИ 0,60–0,83) и АРНИ / β -блокатором (ОР 0,79; 95% ДИ 0,64–0,97) [43].

Преимущества включения иНГЛТ-2 в фармакотерапию пациентов с ХСН по всему спектру показателя ФВЛЖ представлены в модельном прогнозном исследовании, в котором при назначении иНГЛТ-2 можно дополнительно предотвратить / отложить ухудшение сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистых смертей у миллионов пациентов с ХСН [53].

Таким образом, стратегия лечебных мероприятий при симптоматической ХСН комплексная и основана на 4-компонентной терапии, в зависимости от клинической ситуации. Сочетание болезнь-модифицирующих классов препаратов (ИАПФ / сакубитрил + валсартан, β -блокатор, АМКР, иНГЛТ-2), составляющих квадротерапию, является в настоящее время наиболее рациональной схемой лечения пациентов с ХСН, направленной на улучшения клинического состояния и прогноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом высокой актуальности проблемы фармакотерапии пациентов с ХСН, независимо от показателя ФВЛЖ, потребность усовершенствования эффективной стратегии лечения данной когорты пациентов не вызывает сомнений, поскольку заболевание ассоциировано с высокой заболеваемостью и летальностью.

Несмотря на существенные различия в факторах риска, клиническом профиле, сопутствующих заболеваниях и причинах смерти в зависимости от фенотипов ХСН, риск неблагоприятных клинических исходов, таких как сердечно-сосудистая смертность и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью, сходен по всему спектру значений ФВЛЖ. Патогенез ХСН достаточно сложен, поскольку в его процесс вовлекаются разные нейрогуморальные системы, включая чрезмерную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы, а также подавляется активность защитных механизмов, таких как система

- **Таблица 5.** Подходы к назначению лекарственных средств в составе квадротерапии при СНнФВ (адаптировано из [45])
- **Table 5.** Approaches to the prescription of drugs used as part of quadruple therapy in HFrEF (adapted from [45])

Стабильное течение СНнФВ			
Препарат	Начало терапии	Через 2 нед.	Через 2–4 нед.
ИАПФ / БРА	☒		
Сакубитрил / валсартан	⊙	✦	✦
иНГЛТ-2	⊙	↗	↗
β -блокатор	↗	✦	✦
АМКР		⊙	✦
Впервые возникшая СНнФВ неишемического генеза			
Сакубитрил / валсартан	⊙	✦	✦
иНГЛТ-2		⊙	↗
β -блокатор	⊙	✦	↗
АМКР		⊙	✦

Примечание. ☒ – отменить, ⊙ – начало терапии; ↗ – продолжить прием; ✦ – титрация.

натрийуретических пептидов, оксида азота, система гуанилатциклазы-цГМФ и др. В центре постоянного изучения находятся и механизмы действия разных классов препаратов при ХСН.

Вместе с тем цели лечения пациентов с ХСН остаются неизменными и включают снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации, в том числе и повторной, а также облегчение выраженности клинических симптомов и улучшение качества жизни. В этом контексте медицинское научное сообщество рекомендует в качестве терапии первой линии у пациентов с ХСН и сниженной ФВЛЖ квадротерапию ИАПФ / сакубитрил + валсартан, β -блокатора, АМКР и иНГЛТ-2. Назначение нового класса иНГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин) также показано пациентам с ХСН с умеренно сниженной и сохраненной ФВЛЖ. Раннее назначение лекарственных препаратов, которые изменяют клиническое течение и улучшают прогноз, является обязательным для снижения бремени ХСН. К таким препаратам относятся иНГЛТ-2. иНГЛТ-2 снижают не только количество госпитализаций по поводу СН или эпизоды ухудшения СН, но и смертность, оказывая долгосрочный устойчивый благоприятный эффект у всех категорий пациентов с ХСН.

Описанные гемодинамические, нейромодулирующие, метаболические и плейотропные механизмы иНГЛТ-2 объясняют доказанные во многих крупных РКИ благоприятные эффекты на развитие и прогрессирование ХСН.

Таким образом, современный рациональный и эффективный подход к ведению пациентов с ХСН и разной ФВЛЖ, независимо от наличия сахарного диабета, обязательно включает в себя препараты группы иНГЛТ-2. 

Поступила / Received 19.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 29.02.2024
Принята в печать / Accepted 07.03.2024

Список литературы / References

- Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272–3287. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>.
- Шляхто ЕВ, Беленков ЮН, Бойцов СА, Виллевалде СВ, Галевич АС, Глезер МГ и др. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5456. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5456>. Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG et al. Relationships and Activities. The study is supported by OOO AstraZeneca Pharmaceuticals. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5456. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5456>.
- Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, Escobar MA, Romero SP, Garcia-Arjona R et al. Incidence and mortality of heart failure: a community-based study. *Int J Cardiol*. 2011;151:40–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.04.055>.
- Шляхто ЕВ, Беленков ЮН, Бойцов СА, Виллевалде СВ, Галевич АС, Глезер МГ и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5593. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5593>. Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer NG et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5593. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5593>.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
- Gutmann C, Zelner T, Mayr M. SGLT2 inhibitors in heart failure: insights from plasma proteomics. *Eur Heart J*. 2022;43(48):5003–5005. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac624>.
- Zelner TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:422–434. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.031>.
- Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632–644. <https://doi.org/10.1016/j.jacnts.2020.02.004>.
- Dardano A, Miccoli R, Bianchi C, Daniele G, Del Prato S. Invited review. Series: Implications of the recent CVOTs in type 2 diabetes: which patients for GLP-1RA or SGLT-2 inhibitor? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108112. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108112>.
- Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, Akagi S, Saito Y, Ejiri K et al. Pathophysiology and treatment of diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3587. <https://doi.org/10.3390/ijms23073587>.
- Packer M. Critical examination of mechanisms underlying the reduction in heart failure events with SGLT2 inhibitors: identification of a molecular link between their actions to stimulate erythrocytosis and to alleviate cellular stress. *Cardiovasc Res*. 2021;117(1):74–84. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa064>.
- Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, Witkowska K, Charchar FJ, Doblado M et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med*. 2008;5(10):e197. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050197>.
- Паневин ТС, Елисеев МС, Бобкова АО, Димитрева АЕ, Урумова ММ. Применение дапаглитфлозина у коморбидного пациента: новые возможности. *Нефрология*. 2023;27(2):109–115. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-2-109-115>. Panevin TS, Eliseev MS, Bobkova AO, Dimitreva AE, Urumova MM. The use of dapagliflozin in a comorbid patient: new perspectives. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2023;27(2):109–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-2-109-115>.
- Pandey AK, Bhatt DL, Pandey A, Marx N, Cosentino F, Pandey A, Verma S. Mechanisms of benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3640–3651. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad389>.
- Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. *Circulation*. 2020;142(11):1028–1039. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691>.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
- Мареєв ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Беграмбекова ЮЛ, Беленков ЮН и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2017;18(1):3–40. Режим доступа: https://endovascular-society.ru/download/guidelines_2/2016_CHF_rus.pdf. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Belenkov YuN et al. Clinical recommendations. Chronic Heart Failure (CHF). *Serdchnaya Nedostatochnost*. 2017;18(1):3–40. (In Russ.) Available at: https://endovascular-society.ru/download/guidelines_2/2016_CHF_rus.pdf.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415602>.
- Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZ, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S 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):2205–2215. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255>.
- Marx N, Müller-Wieland D. SGLT2 inhibitors in heart failure and type 2 diabetes: from efficacy in trials towards effectiveness in the real world. *Eur Heart J*. 2023;44(24):2231–2233. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad282>.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
- Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Беграмбекова ЮЛ, Беленков ЮН, Бойцов СА, Васюк ЮА и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>. Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Belenkov YuN, Boytsov SA, Vasyuk YuA et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400:757–767. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5).
- Fu EL, Patorno E, Everett BM, Vaduganathan M, Solomon SD, Levin R et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors vs. sitagliptin in heart failure and type 2 diabetes: an observational cohort study. *Eur Heart J*. 2023;44(24):2216–2230. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad273>.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819–829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9).
- Chambergo-Michilot D, Tauma-Arrué A, Loli-Guevara S. Effects and safety of SGLT2 inhibitors compared to placebo in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;32:100690. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100690>.
- Aimo A, Pateras K, Stamatielopoulou K, Bayes-Genis A, Lombardi CM, Passino C et al. Relative Efficacy of Sacubitril-Valsartan, Vericiguat, and SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(5):1067–1076. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07099-2>.
- Ahmad Y, Madhavan MV, Stone GW, Francis DP, Makkar R, Bhatt DL, Howard JP. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022;8(4):383–390. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab072>.
- Upadhyay B, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management. *Clin Cardiol*. 2020;43(2):145–155. <https://doi.org/10.1002/clc.23321>.
- Zhou Q, Li P, Zhao H, Xu X, Li S, Zhao J et al. Heart Failure With Mid-range Ejection Fraction: A Distinctive Subtype or a Transitional Stage? *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:678121. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.678121>.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
- Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schne J et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left

- ventricular ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022;43(5):416–426. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab798>.
37. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>.
 38. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>.
 39. Banerjee M, Pal R, Nair K, Mukhopadhyay S. SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J*. 2023;75(2):122–127. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.03.003>.
 40. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(2):129–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>.
 41. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelner TA, Cahn A, Furtado RHM et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2528–2536. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>.
 42. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1425–1435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>.
 43. Xiang B, Zhang R, Wu X, Zhou X. Optimal Pharmacologic Treatment of Heart Failure With Preserved and Mildly Reduced Ejection Fraction: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(9):e2231963. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.31963>.
 44. Chen J, Jiang C, Guo M, Zeng Y, Jiang Z, Zhang D et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiac function and health status in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):2. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02042-9>.
 45. Sharma A, Verma S, Bhatt DL, Connelly KA, Swiggum E, Vaduganathan M et al. Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF: How Do We Translate These Findings Into Clinical Care? *JACC Basic Transl Sci*. 2022;7(5):504–517. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2021.10.018>.
 46. Голухова ЕЗ. Эксперты призывают незамедлительно начинать четырехкомпонентную терапию больных с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Креативная кардиология*. 2020;14(3):201–205. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2020-14-3-201-205>.
 - Golukhova EZ. Experts tout immediate quadruple therapy for HFrEF patients. *Creative Cardiology*. 2020;14(3):201–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2020-14-3-201-205>.
 47. Карпов ЮА, Пушкарёва СЮ, Тхорикова ВН. «Великолепная четверка»: эффективность и влияние каждого из 4 компонентов базовой терапии и своевременности их назначения на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Новости кардиологии*. 2022;1(1):32–40. <https://doi.org/10.24412/2076-4189-2022-12702>.
 - Karpov YuA, Pushkareva SYu, Tkhorikova VN. "The Magnificent Four": the Effectiveness and Role of Impact and Timely Administration of Each of the Four Components of Basic Therapy on Disease Prognosis in Patients with Chronic Heart Failure. *Novosti Kardiologii*. 2022;1(1):32–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2076-4189-2022-12702>.
 48. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10244):121–128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0).
 49. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, van der Meer P et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2022;10(2):73–84. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.09.004>.
 50. Xiang B, Yu Z, Zhou X. Comparative Efficacy of Medical Treatments for Chronic Heart Failure: A Network Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:787810. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.787810>.
 51. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772–810. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.022>.
 52. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2021;37(4):531–546. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.01.017>.
 53. Talha KM, Butler J, Greene SJ, Aggarwal R, Anker SD, Claggett BL et al. Potential global impact of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(7):999–1009. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2864>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.В. Леонова**

Концепция и дизайн исследования – **М.В. Леонова**

Написание текста – **В.Н. Ларина**

Обзор литературы – **В.Н. Ларина, М.В. Леонова**

Анализ материала – **М.В. Леонова**

Редактирование – **М.В. Леонова**

Утверждение окончательного варианта статьи – **М.В. Леонова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Marina V. Leonova**

Study concept and design – **Marina V. Leonova**

Text development – **Vera N. Larina**

Literature review – **Vera N. Larina, Marina V. Leonova**

Material analysis – **Marina V. Leonova**

Editing – **Marina V. Leonova**

Approval of the final version of the article – **Marina V. Leonova**

Информация об авторах:

Ларина Вера Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; larinav@mail.ru
Леонова Марина Васильевна, д.м.н., профессор, член-корр., Российская академия естественных наук; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 29/16; клинический фармаколог, Член Московского регионального отделения организации, Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50; anti23@mail.ru

Information about the authors:

Vera N. Larina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; larinav@mail.ru

Marina V. Leonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member, The Russian Academy of Natural Sciences; 29/16, Sivtsev Vrazhek, Moscow, 119002, Russia; Clinical Pharmacologist, Moscow Regional Branch of Clinical Pharmacology Association, Interregional Non-Profit Organisation; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia ; anti23@mail.ru