

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

# **МЕСТО ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ- ГЛЮКОЗНОГО КО- ТРАНСПОРТЕРА-2 В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

**Авторы:**

Приколота А.В., к.мед.н., доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка  
Кривущев В.Б., ассистент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка  
Багрий В.А., к.мед.н., врач-кардиолог ЦГКБ №1

**Современные подходы к диагностике и лечению  
сердечной недостаточности**

**Донецк, 17 марта 2023 года**

## 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

## 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association  
Joint Committee on Clinical Practice Guidelines

Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.<sup>108,109</sup>



1. In patients with symptomatic chronic HFrEF, SGLT2i are recommended to reduce hospitalization for HF and cardiovascular mortality, irrespective of the presence of type 2 diabetes (1,2).

**По имеющимся в настоящее время рекомендациям (ESC 2021 и АНА/АСС 2022), ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2) **дапаглифлозин и эмпаглифлозин** рекомендуются как препараты первой линии для лечения ХСН с низкой ФВ ЛЖ для снижения риска госпитализаций и кардиоваскулярной смертности (1 класс, уровень доказательности А).**

# **ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КО-ТРАНСПОРТЕРА-2 (иНГЛТ-2, ГЛИФЛОЗИНЫ)**

**иНГЛТ представляют собой относительно новый класс лекарственных средств (применяются в лечение больных СД 2 типа с 2013г.), который изначально относился к сахароснижающим препаратам**

**В основе их действия – влияние на почки, играющее центральную роль в регуляции выведения глюкозы и жидкости**

# **иНГЛТ-2, ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА**

**Флоризин был впервые выделен из коры яблони Лоран-Гийом де Конинк и Жаном Серве Стас в 1835 г. В 1900-х годах фон Меринг обнаружил, что он обладает глюкозурическими свойствами.**

**В 1980-х годах стало известно, что глюкозурия возникает в результате ингибирования флоризином реабсорбции глюкозы в почечных канальцах, что снижает концентрацию глюкозы в крови у крыс с диабетом.**

**В 1990-х гг. был синтезирован первый иНГЛТ-2**

**В период с 2012 по 2017 год Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам одобрили канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин и эртуглифлозин для снижения гипергликемии у пациентов с диабетом 2 типа.**

# **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ иНГЛТ-2**

**Реабсорбция глюкозы происходит в почках при активном участии натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (НГЛТ-2), который обеспечивает около 90% всей канальцевой реабсорбции глюкозы**

**У пациентов с СД повышенная реабсорбция глюкозы при действии НГЛТ-2 сопровождается повышением реабсорбции и натрия следовательно неудовлетворительный контроль СД может ассоциироваться и с задержкой натрия и воды.**

**иНГЛТ-2 вызывая глюкозурию и повышая натрийурез способны:**

- снижать гликемию;**
- обеспечивать умеренное снижение массы тела (вследствие выведения глюкозы);**
- снижают АД (из-за стимуляции выведения натрия и уменьшения экстрацеллюлярного объема жидкости).**

# СРАВНЕНИЕ иНГЛТ-2 И ДИУРЕТИКОВ

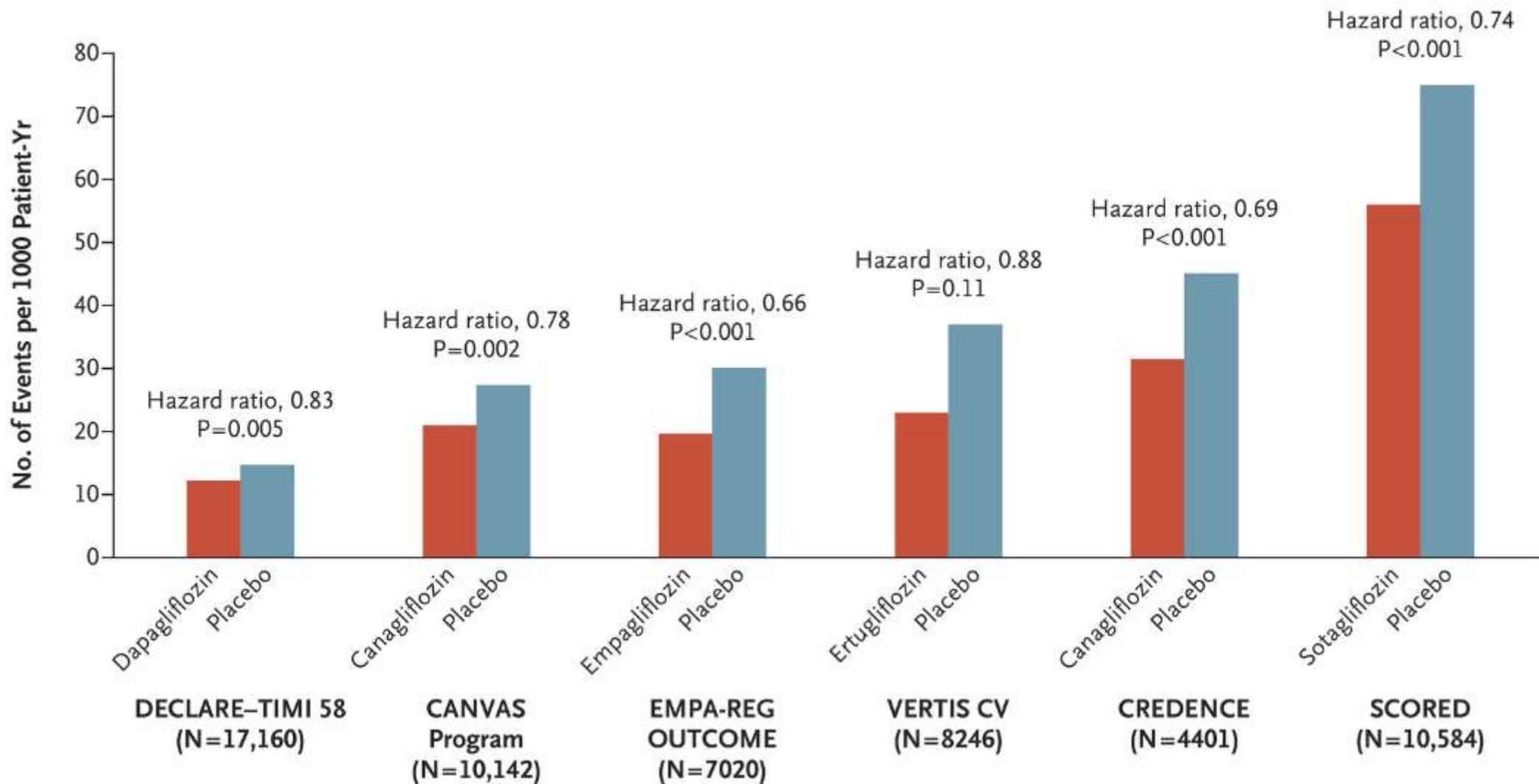
Свойства	Петлевые диуретики	иНГЛТ-2
На какой сегмент нефрона действует	Восходящая часть петли Генле	Проксимальные канальцы
Влияние на натрийурез	Мощный натрийуретический эффект, со временем - резистентность	Ранний, умеренный и непродолжительный эффект
Влияние на функцию почек	Высокие дозы могут ее ухудшать	Кратковременное обратимое↓, затем ренопротекция
Влияние на симптомы ХСН	Быстрое уменьшение симптомов	Быстрое уменьшение симптомов и улучшение качества жизни
Влияние на частоту госпитализаций по поводу ХСН (декомпенсаций)	Косвенные данные о благоприятных эффектах из-за снижения давления в малом круге	В РКИ с ХСН снижают риск на 30%
Влияние на смертность	Данных недостаточно	В РКИ с ХСН на 10-20 % снижают СС и общую смертность
Кому назначать (целевая группа)	Лицам с перегрузкой объемом и признаками застоя в легких	Широкий спектр лиц с ХСН или риском ее развития, независимо от волемического статуса

**В 2008 г., до одобрения иНГЛТ-2, опасения по поводу сердечно-сосудистой безопасности росиглитазона (который увеличивал риск ИМ и СС смерти на 43 %), популярного противодиабетического средства, привели к тому, что FDA выпустило руководство для промышленности, в котором рекомендовалось, чтобы спонсоры новых или недавно одобренных противодиабетических средств «продемонстрировали, что терапия не будет приводить к неприемлемому увеличению сердечно-сосудистого риска». Чтобы удовлетворить это требование, было проведено шесть крупных клинических испытаний для оценки иНГЛТ-2 и их влияние на кардио-васкулярный прогноз у больных СД-2.**

# СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСПЫТАНИЯ У БОЛЬНЫХ СД 2Т

	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	CREDENCE	DECLARE- TIMI 58	VERTIS CV	SCORED	Все испытания
<b>Препарат</b>	<b>Эмпагли- флозин</b>	<b>Канагли- флозин</b>	<b>Канагли- флозин</b>	<b>Дапагли- флозин</b>	<b>Эртугли- флозин</b>	<b>Сотаглиф- лозин</b>	
<b>К-во больных</b>	<b>7020</b>	<b>10,142</b>	<b>4401</b>	<b>17,160</b>	<b>8246</b>	<b>10,584</b>	<b>57,553</b>
<b>ССЗ %</b>	<b>100</b>	<b>65.6</b>	<b>50.4</b>	<b>40.6</b>	<b>100</b>	<b>48.6</b>	<b>63.0</b>
<b>ХСН %</b>	<b>10.1</b>	<b>14.4</b>	<b>14.8</b>	<b>10.0</b>	<b>23.7</b>	<b>31.0</b>	<b>17.0</b>
<b>СС события</b>	↓ <b>14 %</b>	↓ <b>14 %</b>	↓ <b>20 %</b>	↓ <b>7 %</b>	↓ <b>1 %</b>	↓ <b>23 %</b>	↓ <b>11 %</b>
<b>СС смерть</b>	↓ <b>38 %</b>	↓ <b>13 %</b>	↓ <b>22 %</b>	↓ <b>2 %</b>	↓ <b>8 %</b>	↓ <b>10 %</b>	↓ <b>14 %</b>
<b>Госпит из-за ХСН</b>	↓ <b>35 %</b>	↓ <b>33 %</b>	↓ <b>39 %</b>	↓ <b>27 %</b>	↓ <b>30 %</b>	↓ <b>33 %</b>	↓ <b>32 %</b>

# СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СМЕРТЬ ИЛИ ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ ПО ПОВОДУ ХСН У БОЛЬНЫХ СД 2Т



## **СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ У БОЛЬНЫХ СД 2 НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГЛТ-2**

**Метаанализ пяти РКИ с применением иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2, в котором принимали участие 46 969 пациентов, из которых 31 116 имели атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, показал:**

- 1. Снижение риска основных неблагоприятных СС событий на **11 %****
- 2. Снижение сердечно-сосудистой смертности на **24 %****
- 3. Снижение госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на **32 %****

**В представленных выше РКИ у 17 % пациентов была диагностирована ХСН, однако возникло 2 вопроса:**

- 1. Каков эффект глифлозинов у лиц без СД 2?**
- 2. Какой эффект окажут глифлозины у лиц с ФВ ЛЖ  $\leq 40$  %?**

**На эти вопросы ответило исследования DAPA-HF**

# **ДАПАГЛИФЛОЗИН РКИ ДАРА-НФ, 2019г.**

**4744 больных (средний возраст 66 лет) с ХСН II-IV функциональных классов при ФВ ЛЖ < 40% (в среднем ФВ ЛЖ – 31%; причина ХСН ишемическая – у 56%, фибрилляция предсердий – у 38%; СД 2 типа – у 42%)**

**Все больные получали полноценную/оптимальную терапию в соответствии с современными рекомендациями.**

**Рандомизация 1 : 1 на 2 группы: прием дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут или плацебо**

**Длительность наблюдения в среднем – 18,2 месяца.**

**Первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть + ухудшение ХСН (госпитализация по поводу декомпенсации или потребность во внутривенном введении лекарственных препаратов).**

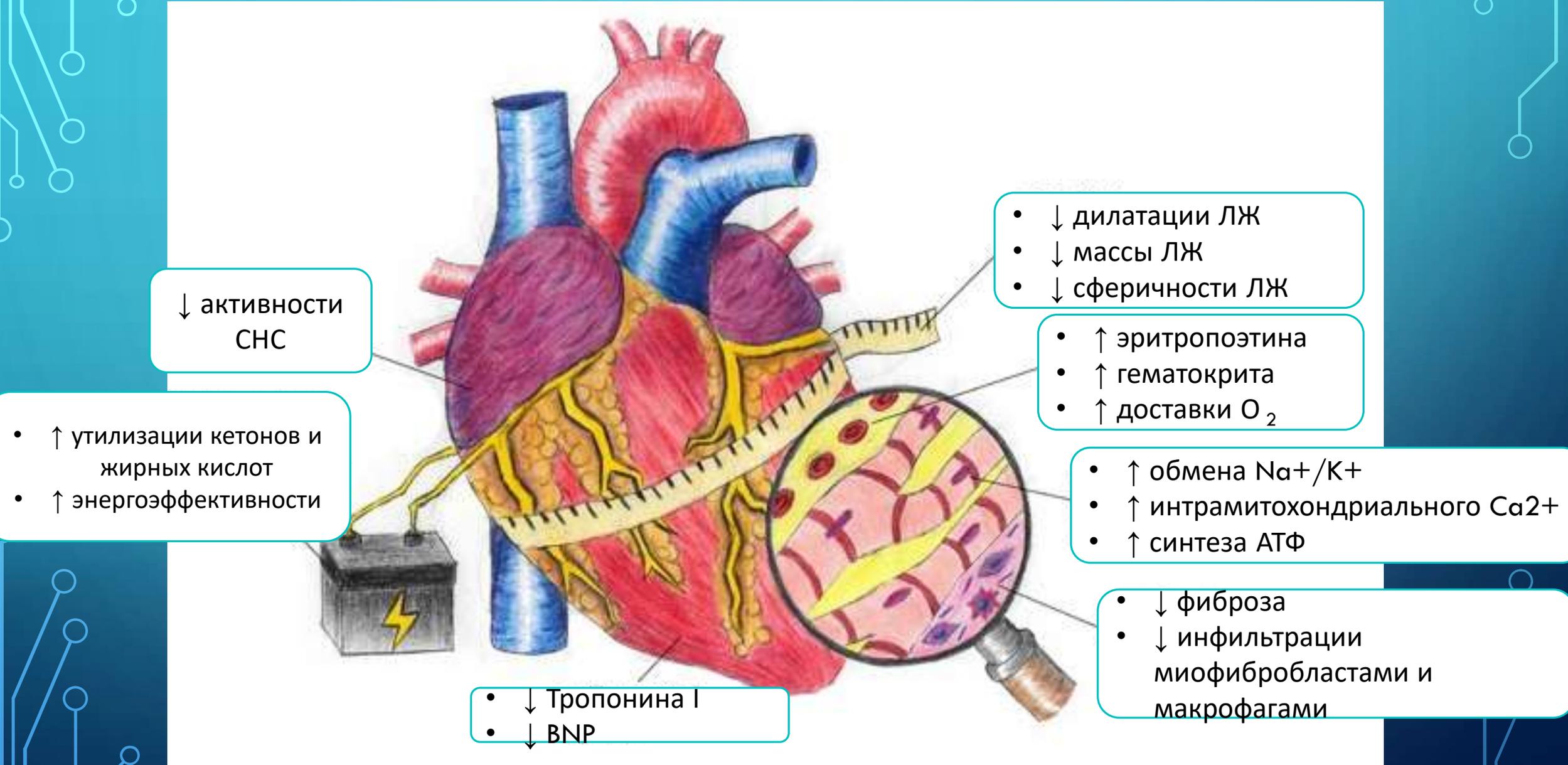
# РЕЗУЛЬТАТЫ РКИ ДАРА-HF

## В «группе дапаглифлозина» в сравнении с «группой плацебо»:

- НвА1С – достоверное ↓ на 0,24%;
- умеренное, но достоверное ↓ массы тела и систолического АД;
- достоверное уменьшение уровней мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP – разница в среднем на 303 пг/мл);
- первичная конечная точка – достоверное ↓ на **26 %**,  $p < 0,001$ ;
- общая смертность – достоверное снижение на **17%**;
- сердечно-сосудистая смертность – достоверное снижение на **18%**;
- частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН – достоверное снижение на **30%**;
- благоприятные эффекты дапаглифлозина на сердечно-сосудистый прогноз при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ не зависели от наличия или отсутствия СД 2 типа.

**Переносимость:** частота побочных эффектов между группами значительно не различалась; отмена препарата из-за побочных эффектов – 4,7% в «группе дапаглифлозина» и 4,9% – в «группе плацебо», различия недостоверны.

# МЕХАНИЗМ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА ИНГЛТ-2



СНС – симпатическая нервная система; BNP – мозговой натрийуретический пептид; ЛЖ – левый желудочек

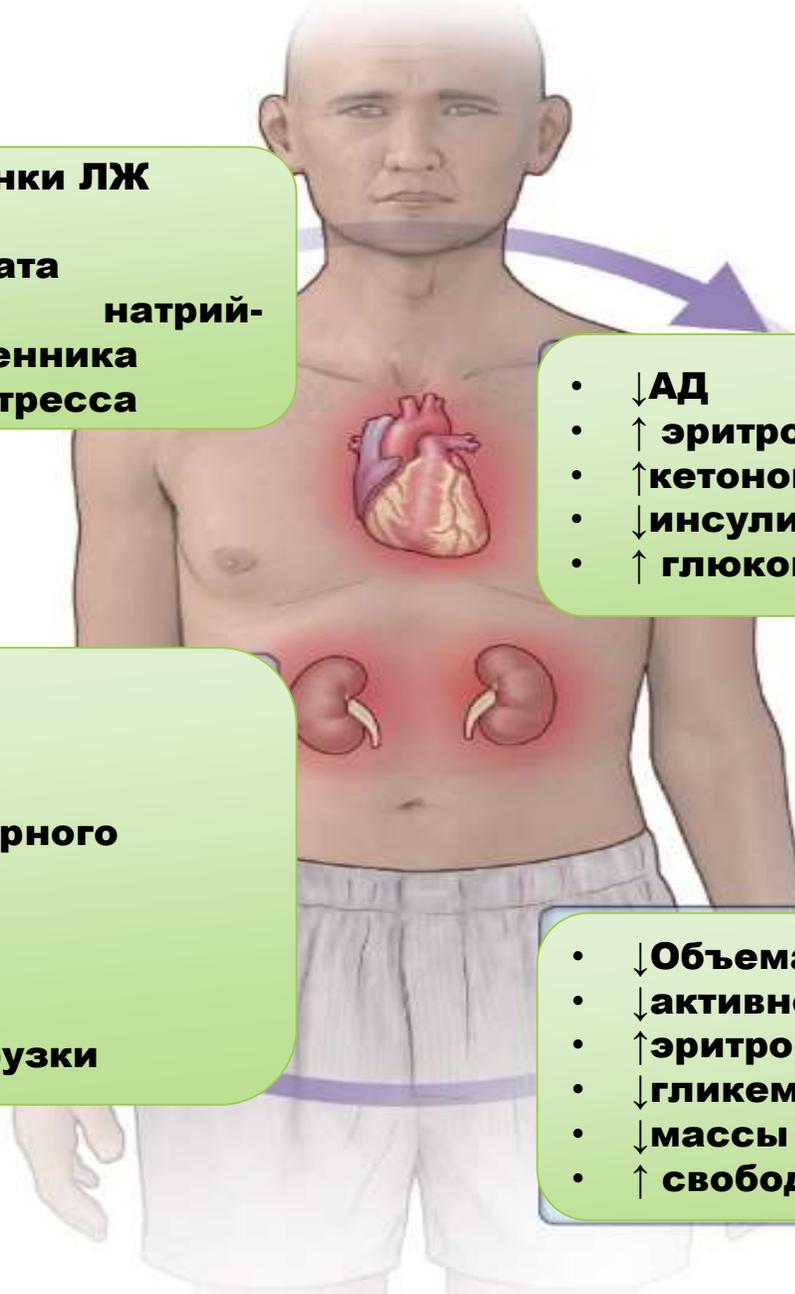
# ПОЧКИ – СЕРДЦЕ: ОРГАНОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГЛТ-2

- ↓ Напряжения стенки ЛЖ
- ↑ доставки O<sub>2</sub>
- ↑ b-гидроксибутирата
- ↓ активности натрий-водородного обменника
- ↓ оксидативного стресса

- ↓ АД
- ↑ эритроцитов
- ↑ кетонов
- ↓ инсулинорезистентности
- ↑ глюкогона

- Натрийурез
- Диурез
- Восстановление тубулогломерулярного ответа
- ↓ гломерулярной гипертензии
- Глюкозурия
- ↓ тубулярной нагрузки

- ↓ Объема плазмы
- ↓ активности СНС
- ↑ эритропоэтина
- ↓ гликемии
- ↓ массы тела
- ↑ свободных жирных кислот



# ПРИМЕНЕНИЕ иНГЛТ-2 ПРИ ХСН

- **А. Следующие показания к назначению иНГЛТ-2 при ХСН:**
  - ХСН при уровнях ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  независимо от наличия СД 2;
  - функциональный класс ХСН II-IV;
- **Б. Препараты и дозировки:** рекомендуется среди иНГЛТ-2 выбирать дапаглифлозин или эмпаглифлозин (как наиболее изученные и безопасные), начальные и поддерживающие дозировки одинаковы и составляют 10 мг/сут, титрования не требуется.
- **В. Противопоказания:**
  - иНГЛТ-2 не имеют разрешения на применение при СД 1 типа;
  - беременность и лактация;
  - СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> для дапаглифлозина и  $< 20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> для эмпаглифлозина.
- **Г. Некоторые предосторожности:**
  - иНГЛТ-2 могут повышать риск генитальных грибковых инфекций и инфекций мочевой системы – требуется контроль, соблюдение мер личной гигиены;
  - эти препараты могут способствовать развитию гиповолемии, при их применении может потребоваться снижение дозы диуретиков;
  - для уменьшения риска кетоацидоза перед плановыми хирургическими вмешательствами необходима отмена иНГЛТ-2.

## **ИНГЛТ-2 ПРИ ХСН СОХРАННОЙ ИЛИ УМЕРЕННО-СНИЖЕННОЙ ФВ ЛЖ РКИ DELIVER**

**6263 пациента в возрасте 40 лет и старше с фракция выброса левого желудочка > 40%.**

**Все больные получали полноценную терапию в соответствии с современными рекомендациями.**

**Рандомизация 1 : 1 на 2 группы: прием дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут или плацебо**

**Длительность наблюдения в среднем – 2,3 года.**

**Первичная конечная точка: ухудшение ХСН (внеплановая госпитализация по поводу декомпенсации) или сердечно-сосудистая смерть**

# РЕЗУЛЬТАТЫ РКИ DELIVER



**ВЫВОДЫ** дапаглифлозин снижает риск ухудшения сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с сердечной недостаточностью и умеренно-сниженной или сохранной фракция выброса

**Переносимость:** Частота серьезных побочных эффектов была одинаковой в обеих группах.

# **ИНГЛТ-2 ПРИ ХСН СОХРАННОЙ ИЛИ УМЕРЕННО-СНИЖЕННОЙ ФВ ЛЖ РКИ EMPEROR-PRESERVED**

**5988 пациентов с хронической сердечной недостаточностью функционального класса II–IV по NYHA и фракцией выброса левого желудочка > 40%, средний возраст 72 года**

**Все больные получали полноценную/оптимальную терапию в соответствии с современными рекомендациями.**

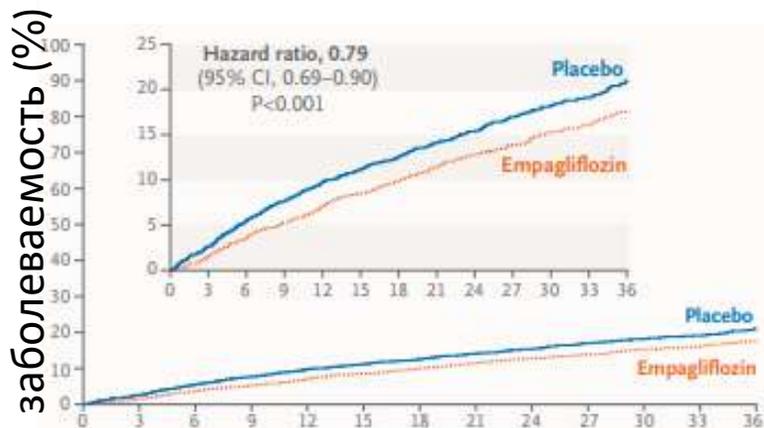
**Рандомизация 1 : 1 на 2 группы: прием эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут или плацебо**

**Длительность наблюдения в среднем – 26,2 месяца.**

**Первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу декомпенсации ХСН**

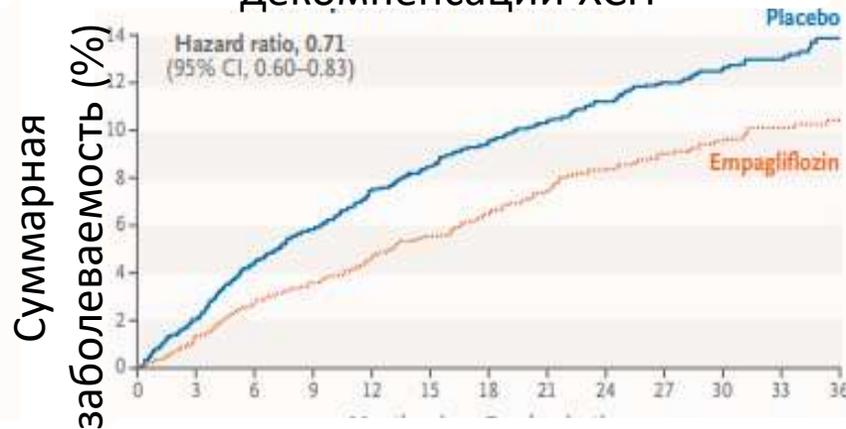
# РЕЗУЛЬТАТЫ РКИ РКИ EMPEROR-PRESERVED

Первичная конечная точка



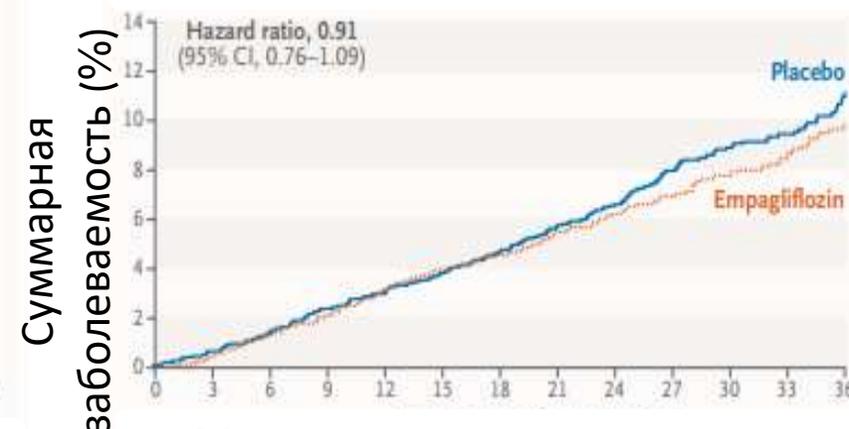
Месяцы после рандомизации

Первая госпитализация по поводу декомпенсации ХСН



Месяцы после рандомизации

Сердечно-сосудистая смерть



Месяцы после рандомизации

**Выводы** У больных с ХСН и сохранной фракцией выброса эмпаглифлозин снижал комбинированный риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, в основном за счет сокращения госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

**Переносимость:** Серьезные побочные эффекты были у 47,9% пациентов в группе эмпаглифлозина и у 51,6% в группе плацебо. Неосложненная генитальная инфекция мочевыводящих путей и артериальная гипотензия чаще наблюдались при приеме эмпаглифлозина

# ВЫВОДЫ

- **иНГЛТ-2** сравнительно новый класс препаратов, однако уже занимает позицию препаратов первой линии в лечении больных с ХСН и низкой фракцией выброса ЛЖ независимо от наличия СД для улучшения прогноза
- Последние полученные данные могут расширить сферу применения иНГЛТ-2 для пациентов с ХСН и сохранной или умеренно-сниженной ФВ ЛЖ

## Использованная литература:

1. Eugene Braunwald, M.D. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease./ N Engl J Med 2022; 386:2024-2034. DOI: 10.1056/NEJMr2115011
2. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381:1995–2008.
3. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383:1413–1424.
4. Parizo JT, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon JA, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction. JAMA Cardiol. 2021;6:926–935.
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377:644–657.
6. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380:347–357.
7. Zelniker 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.
8. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure./ JACC VOL. 79, NO. 17, 2022. MAY 3, 2022:e263 – e421.//<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>
9. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure./ European Heart Journal (2021) 42, 3599-3726.//[doi:10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368)