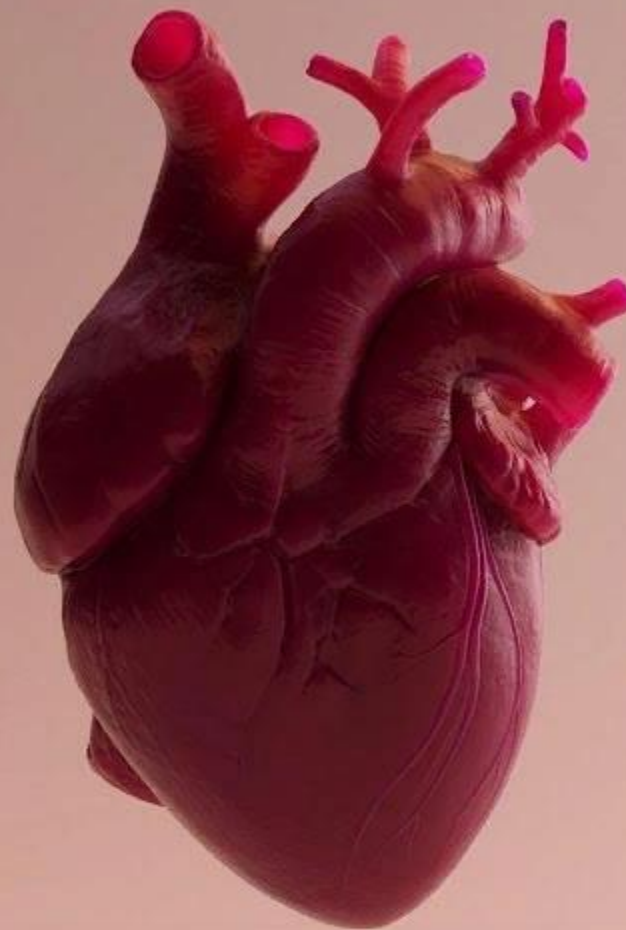


ФГБОУ ВО ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО МЗ РФ  
Кафедра внутренних болезней №2



# Применение глифлозинов в кардиологии

**Зав. кафедрой:** д.мед.н.,  
профессор, проректор по  
последипломному образованию

Багрий Андрей Эдуардович  
Доцент кафедр внутренних  
болезней №2 Ефременко

Валентина Анатольевна  
Голодников Илья Анатольевич

**Клин. ординатор:**

Дружинкина Н.В.

Трандафилова М.Н.



Донецк 2023

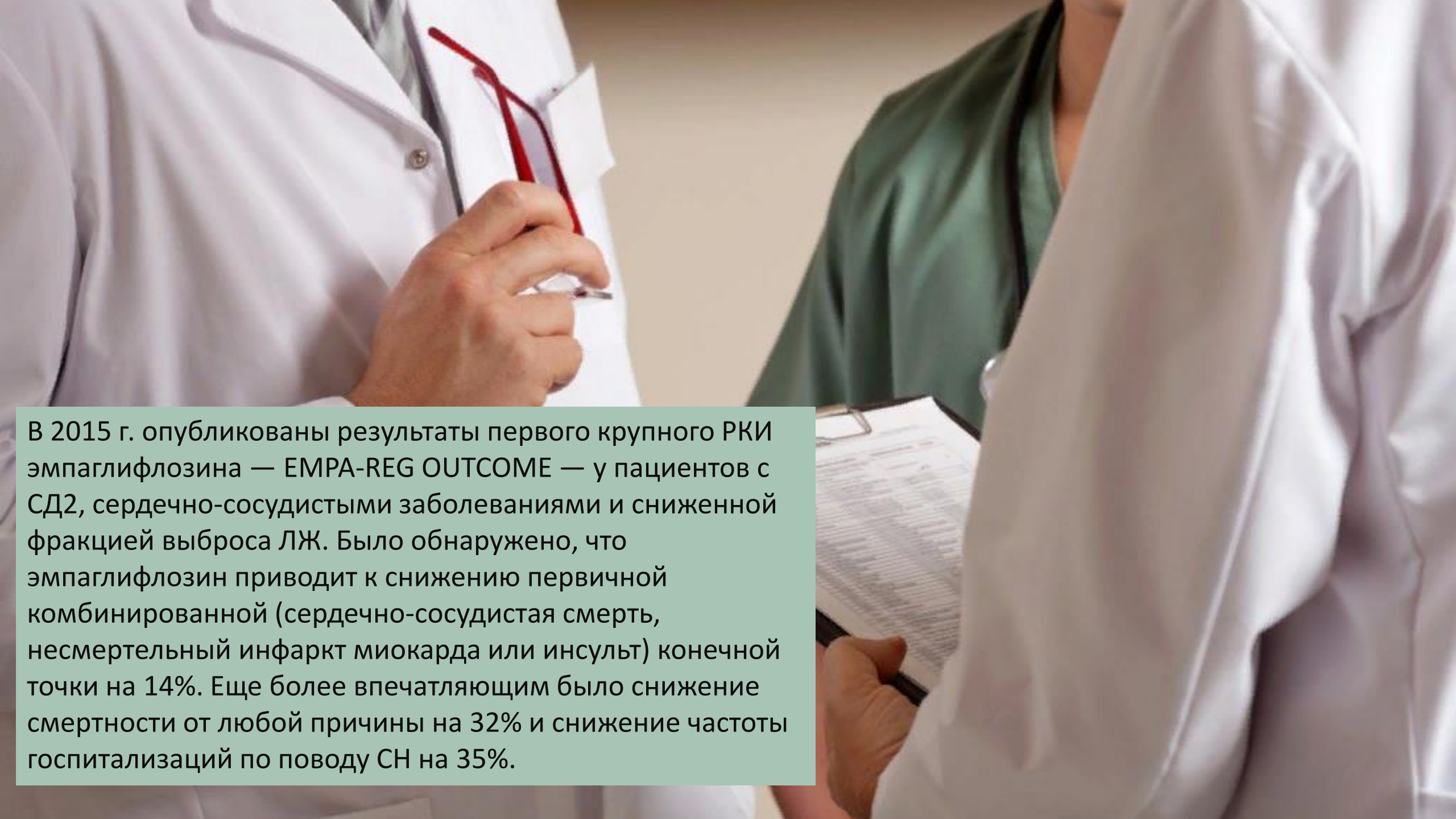
**Глифлозины (ингибиторы SGLT2)** — класс сахароснижающих средств, которые действуют путём ингибирования реабсорбции глюкозы в почках, за счёт подавления натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), благодаря чему достигается снижение уровня сахара в крови.





Началом истории ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера следует считать 1835 г., когда французский химик С. Petersen выделил из коры корня яблони флоризин, который сначала был использован для лечения малярии. Только спустя полвека, в 1886 г., von Mering, немецкий профессор медицины, обнаружил глюкозурический и, как следствие, гипогликемический эффект флоризина. В 1996 г. исследователями из Киотского университета и компании Tanuba Seiygyu Co. (Япония) были разработаны аналоги флоризина — первые химически созданные ИГНКТ.





В 2015 г. опубликованы результаты первого крупного РКИ эмпаглифлозина — EMPA-REG OUTCOME — у пациентов с СД2, сердечно-сосудистыми заболеваниями и сниженной фракцией выброса ЛЖ. Было обнаружено, что эмпаглифлозин приводит к снижению первичной комбинированной (сердечно-сосудистая смерть, несмертельный инфаркт миокарда или инсульт) конечной точки на 14%. Еще более впечатляющим было снижение смертности от любой причины на 32% и снижение частоты госпитализаций по поводу СН на 35%.



# Основные хронологические вехи изменений терапевтической парадигмы в результате клинических исследований группы и-SGLT2

## А. Первое изменение терапевтической парадигмы (2015-2019 гг.)

EMPA-REG OUTCOME [12],  
CANVAS [13, 14],  
DECLARE-TIMI 58 [15]

**иНГКТ-2** не только оказывают глюкозурическое действие, но и снижают развитие и прогрессирование СН и увеличивают продолжительность жизни у пациентов с СД2 и сниженной ФВ ЛЖ [2]

## Б. Второе изменение терапевтической парадигмы (2019-2020 гг.)

DAPA-HF [16],  
EMPEROR-Reduced [17]

**иНГКТ-2** улучшают исходы у пациентов с СНнФВ независимо от наличия или отсутствия СД2, тем самым значительно расширяя потенциальную целевую группу для этих препаратов [2]

## В. Третье изменение терапевтической парадигмы (2021 г.)

EMPEROR-Preserved [19]

Терапия **эмпаглифлозином** высокоэффективна в профилактике сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по причине СН, по-видимому, независимо от ФВ ЛЖ и наличия СД2 [20]

## Г. Четвертое изменение терапевтической парадигмы (2015-2021 гг.)

EMPA-REG OUTCOME [12],  
DAPA-HF [16],  
EMPEROR-Reduced [17],  
EMPEROR-Preserved [19],  
DAPA-CKD [22]

**иНГКТ-2** замедляют развитие терминальной стадии хронической болезни почек. В настоящее время изучается польза иНГКТ-2 у пациентов без СД2, но с различными хроническими заболеваниями почек [2]

## Д. Пятое изменение терапевтической парадигмы (2022 г.)

EMPULSE [24]

**Эмпаглифлозин** имеет несомненную клиническую пользу у госпитализированных и стабилизированных пациентов с острой декомпенсацией СН вне зависимости от статуса СН и наличия СД2 [25]



# Eugene Braunwald:

«Глифлозины безопасны, при СД2 ↓  
HbA1C на 0,5—1,1%,  
и не увеличивают риск  
гипогликемии при отсутствии  
диабета. Они обладают значимыми  
кардио- и ренопротекторными  
эффектами, существенно улучшают  
с/с и почечный прогноз при ХСН»



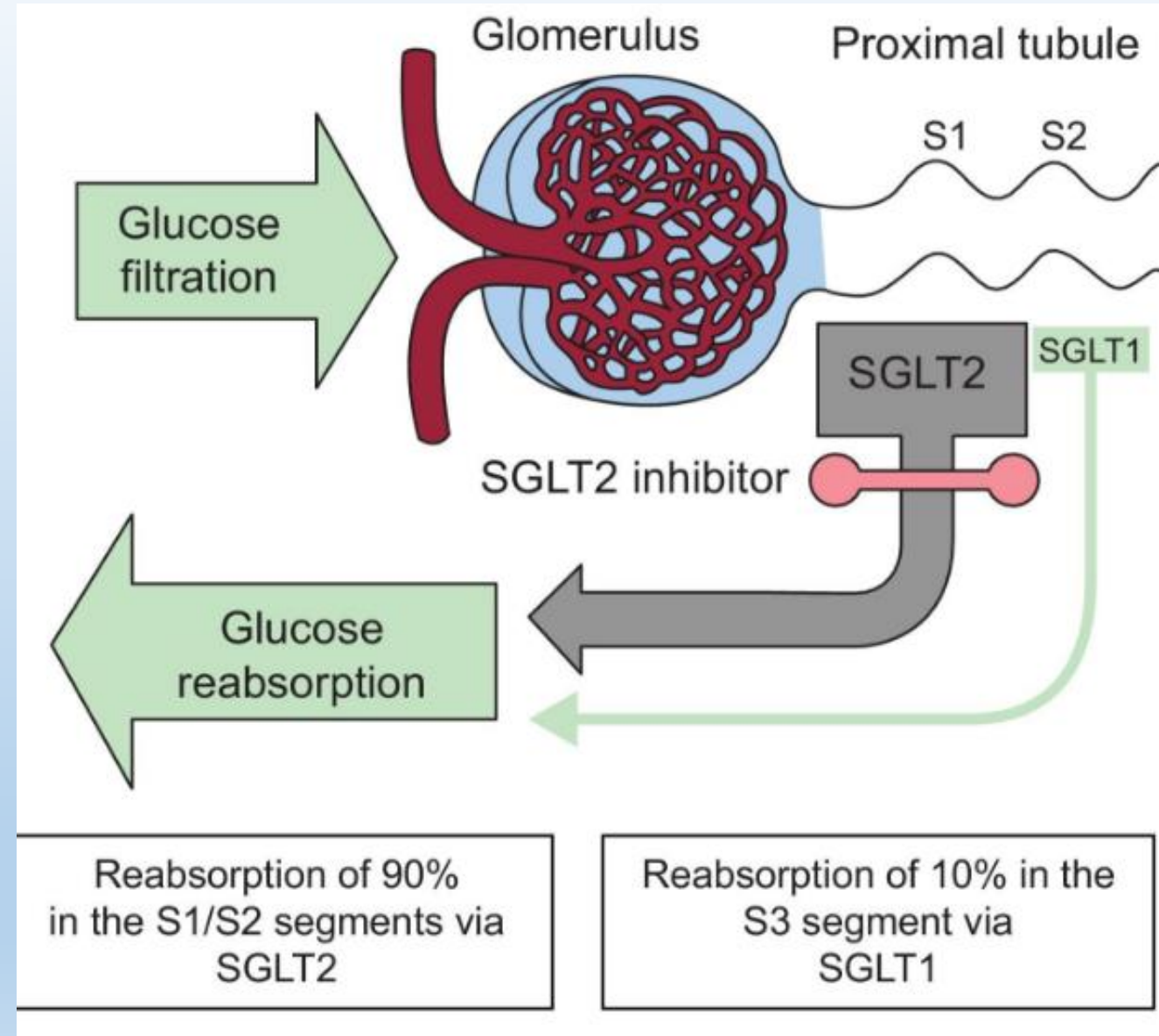


Реабсорбция глюкозы из клубочкового фильтрата является активным процессом, который связан с натрием и требует белка-носителя, называемого натриевым котраспортером глюкозы (SGLT).

Были описаны 2 изоформы SGLT:

SGLT1, локализуется преимущественно в тонком кишечнике и оказывает незначительное влияние на почечные канальцы;

SGLT2 обладает свойствами низкой аффинности и высокой емкости и обнаруживается, почти исключительно, в эпителиальных клетках проксимального почечного канальца, где он отвечает за более чем 90% реабсорбируемой глюкозы и 65% реабсорбируемого натрия.



# **Основные эффекты глифлозинов**





# СЕРДЦЕ

Улучшение  
метаболизма энергии

↓ оксидативного стресса

↓ воспаления (NLRP3)

↓ активности НГЛТ-1

↓ аутофагии и  
лизосомальной  
деградации

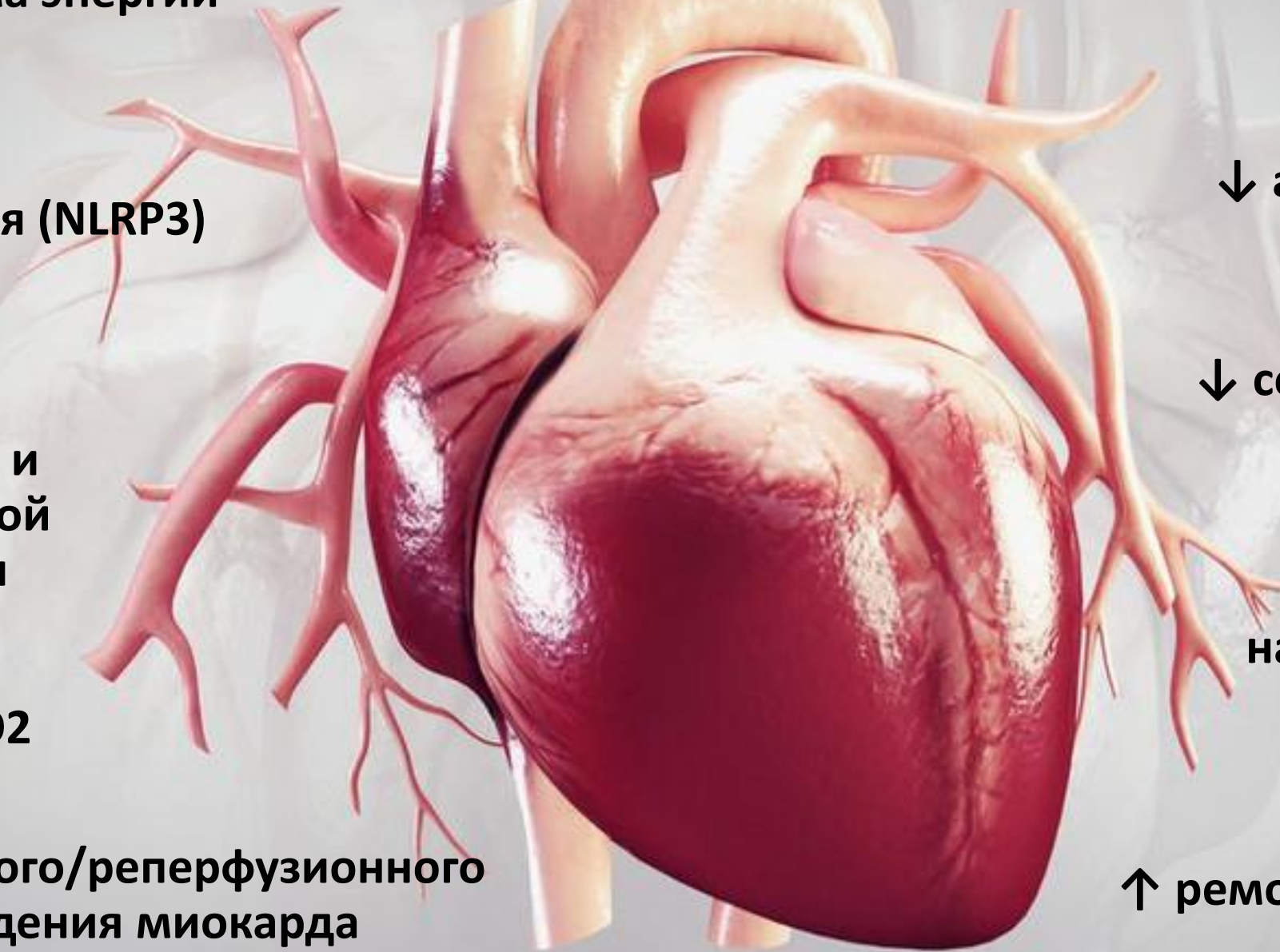
↓ содержания жира в  
эпикарде

↑ доставки O<sub>2</sub>

Ингибирование  
натрий-водородного  
обменника

↓ ишемического/реперфузионного  
повреждения миокарда

↑ ремоделирования ЛЖ





↑ натрийуреза/диуреза

# ПОЧКИ

↓ гиперурикемии

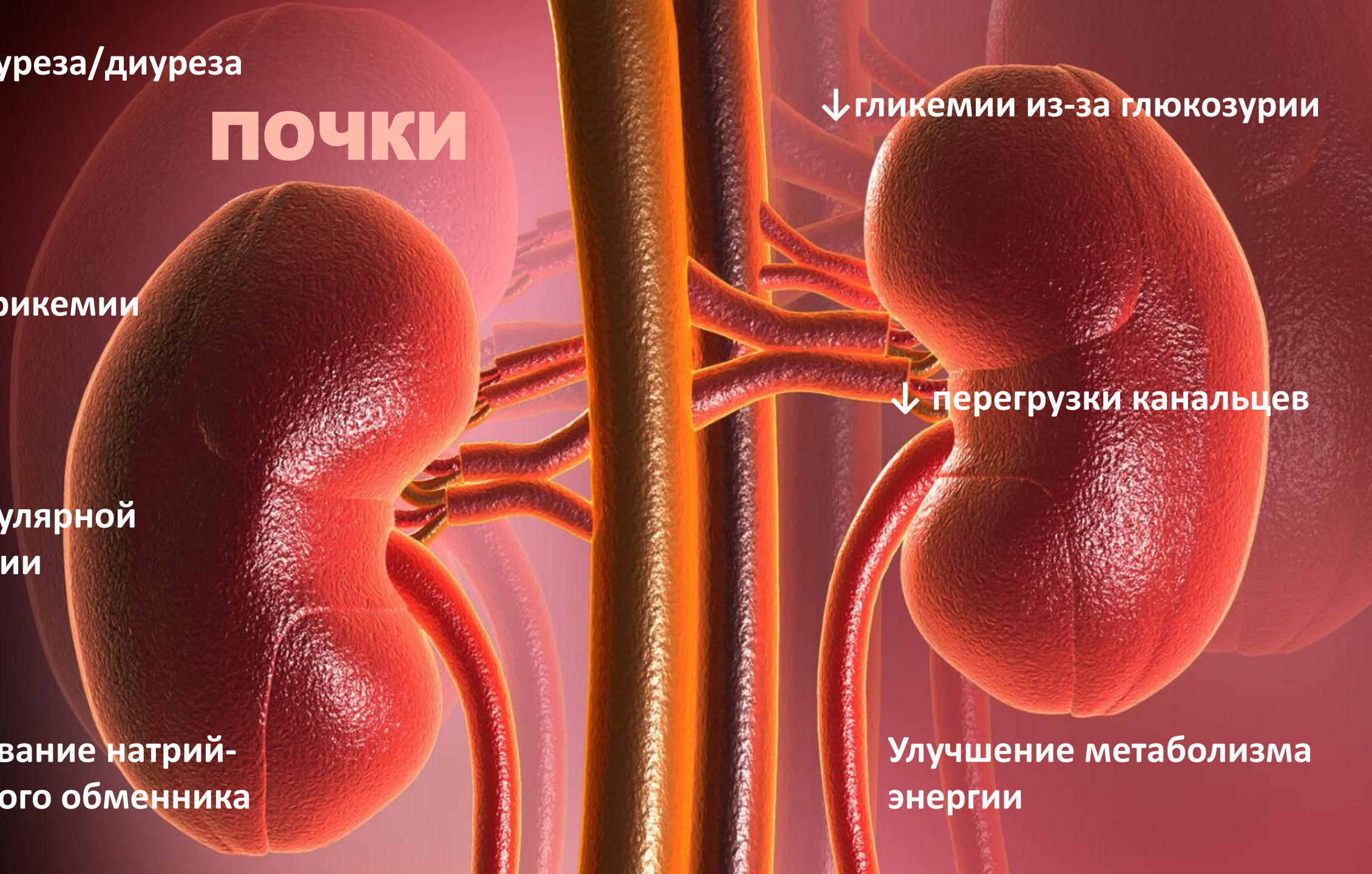
↓ гломерулярной  
гипертензии

Ингибирование натрий-  
водородного обменника

↓ гликемии из-за глюкозурии

↓ перегрузки канальцев

Улучшение метаболизма  
энергии





# СОСУДЫ

A 3D medical illustration of a blood vessel, likely an artery, shown in a cutaway view. The vessel is filled with red blood cells. The vessel wall is shown with a yellowish, textured layer, indicating atherosclerosis or plaque buildup. The vessel is surrounded by smaller branches and is set against a dark background with floating red blood cells. The word 'СОСУДЫ' is written in large, bold, red letters across the middle of the image.

↓ воспаления

↑ вазодилатации

↑ количества клеток-  
предшественников  
сосудистой стенки

↓ артериального давления

# ОРГАНИЗМ В ЦЕЛОМ



↓ объема циркулирующей плазмы

↓ инсулинорезистентности

↑ уровня эритропоэтина

↓ активности симпатической нервной системы

↑ глюкагона

↓ массы тела

**Снижение степени тяжести ХСН с низкой, промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ**



# Печень

↓ АЛТ

↓ Содержания жира в печени

↓ Снижение маркеров фиброза печени

Благоприятные эффекты на кетогенез

Способствует утилизации  
неэстерифицированных жирных кислот в  
печени



Традиционная (постепенная)  
последовательность подбора  
медикаментозной терапии СН

Шаг 1

иАПФ / БРА



Шаг 2

БАБ



Шаг 3

АМКР



Шаг 4

АРНИ



Шаг 5

«НГКТ-2»

*Титрование до целевых доз на каждом шаге обычно требует 6 месяцев или более*

Последовательность подбора  
медикаментозной терапии СН  
по J.J. McMurray и M. Packer (2020 г.)

Шаг 1

БАБ

+

«НГКТ-2»



Шаг 2

АРНИ



Шаг 3

АМКР

*Все 3 шага выполняются в течение 4 недель титрования до целевых доз*

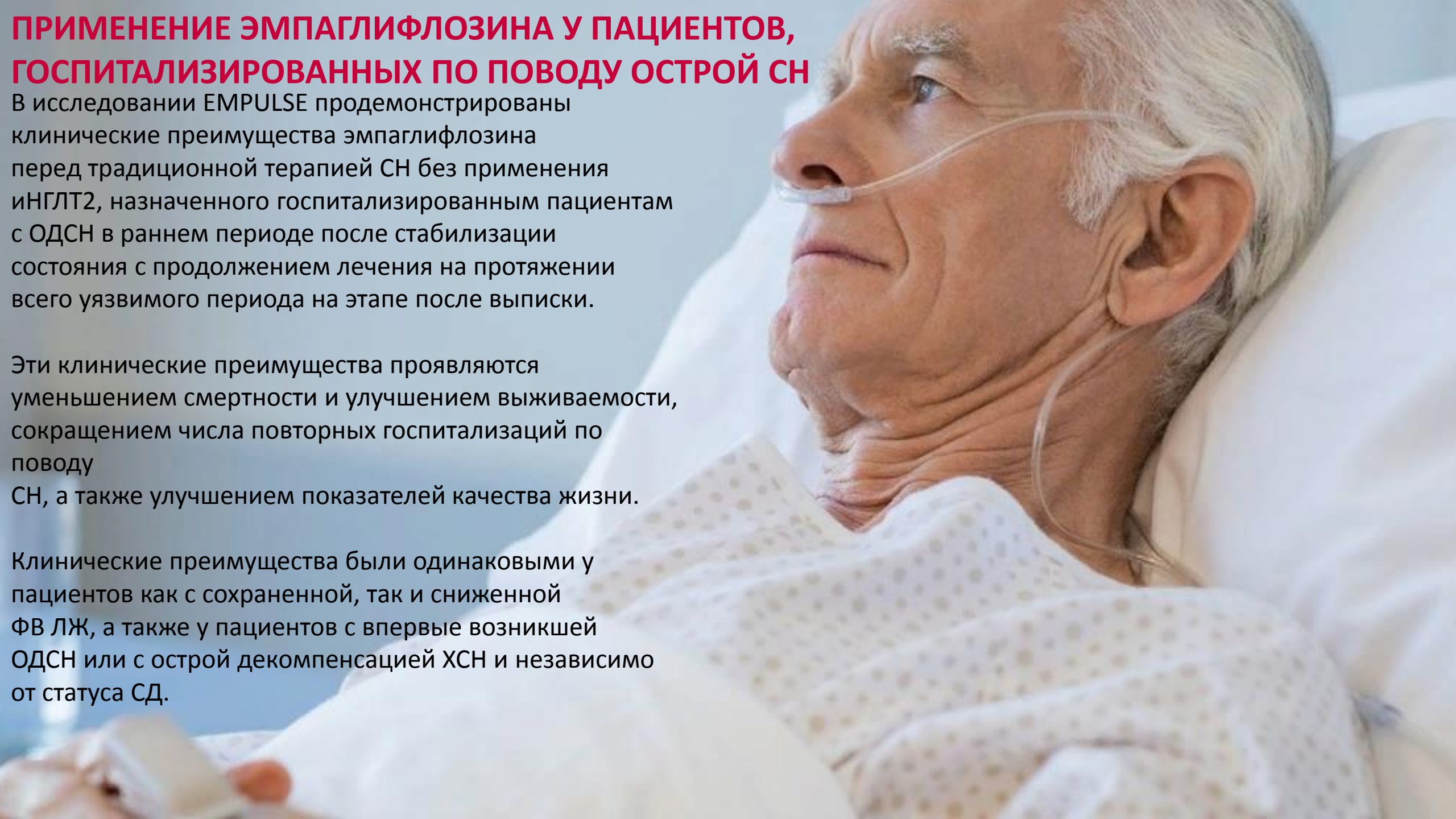


## **ПРИМЕНЕНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ОСТРОЙ СН**

В исследовании EMPULSE продемонстрированы клинические преимущества эмпаглифлозина перед традиционной терапией СН без применения ИГЛТ2, назначенного госпитализированным пациентам с ОДСН в раннем периоде после стабилизации состояния с продолжением лечения на протяжении всего уязвимого периода на этапе после выписки.

Эти клинические преимущества проявляются уменьшением смертности и улучшением выживаемости, сокращением числа повторных госпитализаций по поводу СН, а также улучшением показателей качества жизни.

Клинические преимущества были одинаковыми у пациентов как с сохраненной, так и сниженной ФВ ЛЖ, а также у пациентов с впервые возникшей ОДСН или с острой декомпенсацией ХСН и независимо от статуса СД.



# Как иНГЛТ-2 влияют на АД

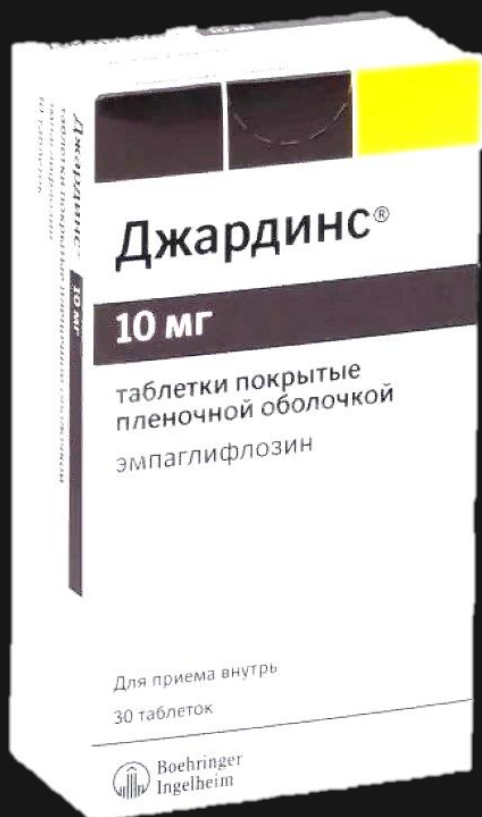
Установлено, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа терапия иНГЛТ-2 сопровождалась статистически значимым снижением уровня систолического АД на 3.46 мм рт. ст. (95% доверительный интервал 3.81-3.09 мм рт. ст.). При этом у пациентов без сахарного диабета аналогичной зависимости обнаружено не было.





# Джардинс (Эмпаглифлозин)

10 мг таб. 1 р/д  
длительно  
от 3616.80 руб.- №30  
таблетки



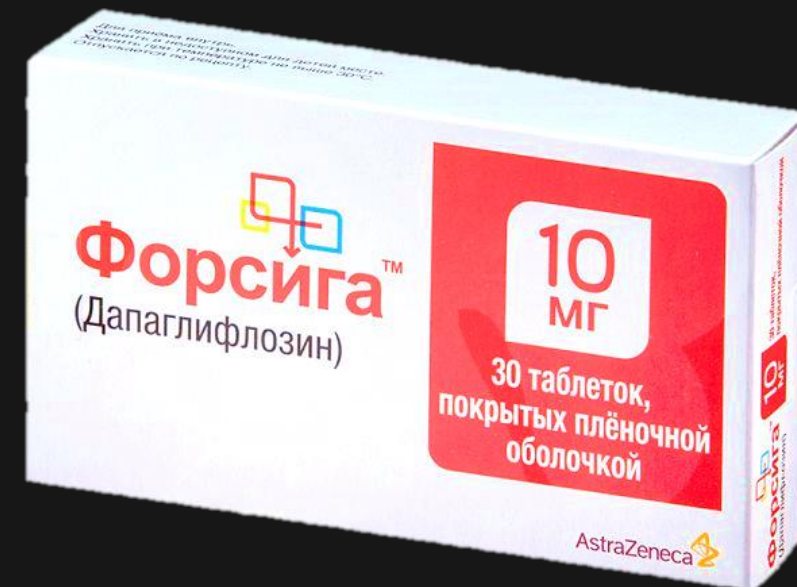
# Инвокана (Канаглифлозин)

100 мг таб. 1 р/д  
длительно  
от 2350 руб.- №30  
таблетки



# Форсига (Дапаглифлозин)

10 мг таб. 1 р/д  
длительно  
2900 руб. - №30  
таблетки



# Противопоказания

- гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к дапаглифлозину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз;
- нарушение функции почек при рСКФ <25 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> (для начала терапии);
- терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа;
- наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной популяции).



## **Инфекционные и паразитарные**

**заболевания:** часто – вульвовагинит, баланит и связанные с ними инфекции половых органов, инфекция мочевыводящих путей;

**Со стороны обмена веществ:** очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином);

**Со стороны нервной системы:** часто – головокружение.

**Со стороны ЖКТ:** нечасто – запор, сухость во рту.


**Со стороны кожи и подкожных тканей:** часто – сыпь; очень редко – ангионевротический отек.

**Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:** часто – боль в спине.

**Со стороны мочевыделительной системы:** часто – дизурия, полиурия; нечасто – никтурия.

## **Лабораторные и инструментальные**

**данные:** часто – дислипидемия, повышение значения гематокрита, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии;



**Побочные эффекты**

# Вывод

Таким образом, с момента внедрения в клиническую практику глифлозинов эти лекарственные препараты успешно и достаточно быстро прошли путь от противодиабетических препаратов второй линии, для которых было достаточно только не ухудшать прогноз серьезных сердечно-сосудистых осложнений, до самостоятельного, эффективного класса препаратов в лечении сердечной недостаточности (с классом рекомендаций I и IIa). Получены убедительные основания рассматривать глифлозины как терапию первой линии, «краеугольный камень» в формировании медикаментозной стратегии лечения хронической сердечной недостаточности.

