

Хроническая сердечная недостаточность – изменение парадигмы лечения

С.Н. Насонова¹, И.В. Жиров^{✉1,2}, С.Н. Терещенко^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Актуальность проблемы хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается на высоком уровне. Несмотря на существенные успехи в базисной терапии пациентов с ХСН, прогноз пациентов остается неблагоприятным. Назначение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дапаглифлозина позволило изменить парадигму лечения пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дапаглифлозин, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Для цитирования: Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Хроническая сердечная недостаточность – изменение парадигмы лечения. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):13–19. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201445

REVIEW

Chronic heart failure – modification of treatment paradigm

Svetlana N. Nasonova¹, Igor V. Zhirov^{✉1,2}, Sergey N. Tereshchenko^{1,2}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

The relevance of chronic heart failure (CHF) remains high. Despite significant advances in basic therapy for CHF patients, the prognosis remains poor. The prescription of inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 dapagliflozin made it possible to change the paradigm of treatment of patients with CHF with low left ventricular ejection fraction.

Keywords: chronic heart failure, dapagliflozin, inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2

For citation: Nasonova SN, Zhirov IV, Tereshchenko SN. Chronic heart failure – modification of treatment paradigm. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):13–19. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201445

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается актуальной на протяжении последних десятилетий, поскольку число пациентов с этим синдромом неуклонно растет. Прогнозируется, что у 1 из 5 человек в течение жизни разовьется сердечная недостаточность (СН). Около 63 млн человек во всем мире страдают от СН [1]. В нашей стране в период с 1998 по 2014 г. распространенность ХСН выросла на 5,3% ($p=0,01$) [2]. Эра нейрорегуляторных блокаторов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β -адреноблокаторов (β -АБ), антагонистов минералкортикоидных рецепторов (АМКР) позволила достичь определенных успехов в снижении смертности пациентов с ХСН. Появившийся в арсенале врачей сакубитрил/валсартан – единственный на сегодняшний день представитель нового класса – антагонист рецепторов ангиотензина II с ингибитором неперилизина (АРНИ) – может более существенно влиять

на прогноз пациентов с ХСН по сравнению с иАПФ [3, 4]. По отечественным данным, с 1998 по 2017 г., несмотря на существенные успехи в базисной терапии пациентов с ХСН, прогноз пациентов остается неблагоприятным: при ХСН I–II функционального класса (ФК) медиана времени дожития составляет 8,4 (95% доверительный интервал – ДИ 7,8–9,1) года, а при ХСН III–IV ФК – 3,8 (95% ДИ 3,4–4,2) года. Кроме того, изменяется и портрет пациента с ХСН: за данный период времени отмечается увеличение роли инфаркта миокарда и сахарного диабета (СД) как причин ХСН [5]. Таким образом, проблема поиска новых препаратов в лечении ХСН обусловлена высокой заболеваемостью, смертностью пациентов с ХСН, а также возрастающим числом коморбидных пациентов. Данный обзор посвящен обсуждению результатов применения одного из ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) дапаглифлозина, назначение которого позволило

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: dr.nasonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0920-7417

Терещенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., первый зам. ген. дир., зам. ген. дир. по научной работе, рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: tereshchenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9234-6129

✉ **Igor V. Zhirov** – D. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Svetlana N. Nasonova – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: dr.nasonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0920-7417

Sergey N. Tereshchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: tereshchenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9234-6129

изменить парадигму лечения пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Первоначально группа иНГЛТ-2, к которой относится дапаглифлозин, входила в число сахароснижающих препаратов и применялась для лечения СД 2-го типа (СД 2). Основной эффект уменьшения гликемии осуществляется за счет выведения глюкозы с мочой [6]. В основе этого эффекта лежит механизм блокады натрий-глюкозного котранспортера в начальной части проксимального извитого канальца, с помощью которого происходит реабсорбция глюкозы [7]. Именно поэтому иНГЛТ-2 способствуют выведению глюкозы с мочой, вызывают снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак и после приема пищи, уровня гликированного гемоглобина, а также способствуют увеличению секреции инсулина и повышению чувствительности тканей к нему [8]. Однако после завершения ряда исследований (DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG, CANVAS), которые продемонстрировали влияние этих препаратов на прогноз и снижение сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2, стало очевидно, что действие иНГЛТ-2 не ограничивается глюкозурией. При анализе действия иНГЛТ-2 доказаны многочисленные положительные эффекты на сердечно-сосудистую систему и почки. Так, одновременно с замедлением реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах происходит повышенная экскреция натрия, что в свою очередь ведет к увеличению диуреза [9]. Происходит снижение объема внеклеточной жидкости, что, по всей видимости, способствует снижению уровня систолического и диастолического артериального давления (АД) на 5–6 и 1–2 мм рт. ст. соответственно и уменьшению пред- и постнагрузки. Кроме того, у пациентов, принимающих данную группу препаратов около полугода, отмечается уменьшение массы тела на 2,5–3 кг [8]. Благодаря подавлению синтеза коллагена за счет ингибирования миофибробластов и активации макрофагов в экспериментальных исследованиях дапаглифлозин демонстрирует способность к уменьшению фиброза миокарда [10]. Кроме того, ингибиторы SGLT-2 оказывают антиатерогенное действие, уменьшая уровень маркеров воспаления и окислительного стресса [11]. Влияние иНГЛТ-2 на почки также очевидно. Они вызывают снижение гидростатического давления в почечных клубочках: повышение концентрации натрия и хлоридов в моче через механизм тубуло-гломерулярной обратной связи ведет к повышению тонуса афферентных артериол почечных клубочков. Этот важный механизм лежит в основе предотвращения прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [12]. Перечень механизмов действия иНГЛТ-2 представлен в табл. 1.

В исследовании DECLARE-TIMI 58 оценивалась одна первичная конечная точка безопасности, включающая серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или ишемический инсульт) и две первичные конечные точки эффективности – серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события и комбинацию сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине СН.

Анализ безопасности показал, что дапаглифлозин по сравнению с плацебо соответствовал предварительно установленному критерию «не хуже» в отношении серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (верхняя граница 95% ДИ < 1,3; $p < 0,001$).

В ходе оценки эффективности дапаглифлозин по сравнению с плацебо не показал более низкую частоту серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (8,8% в группе дапаглифлозина и 9,4% в группе плацебо; отношение рисков – ОР 0,93; 95% ДИ 0,84–1,03; $p = 0,17$), но в то же время статистически значимо снижал риск событий второй первичной конечной точки эффективности, включающей сердечно-сосудистую смерть и госпитализации по поводу ХСН, на 17% и риск госпитализации из-за декомпенсации

Таблица 1. Потенциальные механизмы действия иНГЛТ-2, лежащие в основе влияния на сердечно-сосудистую систему (адаптировано [1])

Потенциальные механизмы действия
1. Стимуляция натрийуреза
2. Стимуляция осмотического диуреза
3. Ингибирование обмена Na ⁺ /H кардиомиоцитов
4. Повышение энергетики миокарда за счет изменения метаболизма
5. Уменьшение массы ЛЖ
6. Улучшение систолической и диастолической функции миокарда
7. Улучшение наполнения сердца ввиду снижения пред- и постнагрузки
8. Увеличение циркулирующих проангиогенных клеток-предшественников
9. Повышение уровня эритропоэтина
10. Снижение активности Ca ²⁺ /кальмодулин-зависимой протеинкиназы II в миокарде
11. Улучшение функции эндотелия
12. Ингибирование процессов фиброза в миокарде
13. Увеличение сердечного выброса, частоты сердечных сокращений, потребления O ₂ , коронарного кровотока ввиду повышения уровня циркулирующего глюкогона
14. Благоприятное влияние на апоптоз

ХСН на 27% [13]. Отдельным интересом в этом исследовании оказалось влияние дапаглифлозина на почечные исходы. Под почечными исходами понимали устойчивое снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на 40% и более, развитие терминальной стадии почечной недостаточности или смерть от почечной либо сердечно-сосудистой причины. Продemonстрировано, что дапаглифлозин может снижать риск развития почечной конечной точки на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,43–0,66; $p < 0,0001$), также риск развития терминальной стадии почечной недостаточности или почечной смерти оказался ниже в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо (ОР 0,41; 95% ДИ 0,20–0,82; $p = 0,012$) [14]. Полученные результаты открыли путь к новым исследованиям дапаглифлозина уже у пациентов с ХСН без СД 2. Исследование DAPA-HF является первым клиническим исследованием, в котором дапаглифлозин, препарат группы иНГЛТ-2, назначался не с целью коррекции СД 2, а для лечения ХСНнФВ. Именно результаты этого исследования повлияли на пересмотр Национальных клинических рекомендаций Минздрава России по лечению ХСН [3], а затем и рекомендаций Европейского общества кардиологов [4].

Итак, в исследовании DAPA-HF (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03036124) сравнивались эффективность и безопасность дапаглифлозина в дозе 10 мг и плацебо у пациентов с ХСНнФВ. Причем доза являлась стандартной и не требовала титрации. Дапаглифлозин назначался дополнительно к стандартной терапии ХСН. Нужно отметить, что у большей части участников исследования отсутствовал СД 2. В исследовании включены 4744 пациента (средний возраст участников 66 лет), и медиана наблюдения составила 18,2 мес [15, 16]. Критериями включения в исследование являлись возраст старше 18 лет и установленный не менее 2 мес назад диагноз ХСНнФВ, II–IV ФК по шкале Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ < 40%. Причем ХСН должна была быть доказана уровнем натрийуретического пептида (N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида – NT-proBNP) > 600 пг/мл (или в случае госпитализации по поводу СН в течение предыдущих 12 мес NT-proBNP ≥ 400 пг/мл), пациенты также должны были получать базовую стандартную терапию ХСНнФВ. Основными критериями исключения являлись СД 1-го типа, симптомы гипотонии или систолическое АД (САД) < 95 мм рт. ст., скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73 м².

При описании участников исследования отмечено, что чуть больше 1/2 (68%) всех пациентов имели II ФК, остальные пациенты – с тяжелой ХСН (32% – III ФК и 1% – IV ФК). Медиана уровня NT-proBNP составила 1437 пг/мл, среднее САД/диастолическое АД 122/74 мм рт. ст., средняя рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² составила 41%; 56% пациентов страдали ХСН ишемической этиологии. Первичная конечная точка оценки эффективности являлась комбинированной и включала госпитализацию по поводу СН, обращение за неотложной помощью по поводу СН или смерть по сердечно-сосудистым причинам. Вторичная конечная точка включала госпитализацию по поводу СН и/или сердечно-сосудистых событий. Также обозначены и дополнительные вторичные точки, к которым относилось общее количество госпитализаций в связи с СН, включая повторные, и сердечно-сосудистая смерть, качество жизни, снижение функции почек (определяемое как стойкое уменьшение рСКФ на 50% и более, или терминальная почечная недостаточность, или почечная смерть), а также смерть по любым причинам [16]. В исследовании DAPA-HF продемонстрировано, что события комбинированной первичной конечной точки регистрировались в группе дапаглифлозина статистически достоверно реже: у 16,3% (386 человек) vs 21,2% (502 человека), ОР составило 0,74 (95% ДИ 0,65–0,85; $p < 0,001$), т.е. регистрировалось снижение риска наступления конечной точки на 26%. Число пациентов, которым необходимо назначить дапаглифлозин для предотвращения одного любого события, составило 21 человек за период исследования. Важно отметить, что дапаглифлозин по сравнению с плацебо снижал относительный риск обоих компонентов первичной конечной точки: как событий ухудшения течения СН на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,59–0,83), так и сердечно-сосудистой смерти на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,69–0,98) [16]. Влияние дапаглифлозина зафиксировано и на вторичные конечные точки: число умерших от сердечно-сосудистых причин или госпитализированных в связи с СН в группе дапаглифлозина статистически значимо ниже, чем в группе плацебо (ОР 0,75; 95% ДИ 0,65–0,85; $p < 0,001$), следовательно, снижение относительного риска на 25%. Вместе с тем отмечалось снижение относительного риска на 17% общей смертности в группе дапаглифлозина (ОР 0,83, 95% ДИ 0,71–0,97). Следует отметить, что эффективность дапаглифлозина не зависела от возраста участников (участники старше или моложе 65 лет), ФВ ЛЖ, уровня NT-proBNP, этиологии ХСН, принимаемой терапии АМКР, функции почек и, самое главное, – от наличия или отсутствия СД 2 [16]. Частота событий вторичной комбинированной почечной конечной точки не отличалась в группах дапаглифлозина и плацебо (ОР 0,71, 95% ДИ 0,44–1,16). Вместе с тем, как показал последующий субанализ DAPA-HF, дапаглифлозин замедлял скорость снижения рСКФ у больных с ХСНнФВ, причем как у больных СД, так и без него (скорость снижения рСКФ между 14 и 720-м днями меньше при приеме дапаглифлозина -1,09 (от -1,40 до -0,77) по сравнению с плацебо -2,85 (от -3,17 до -2,53) мл/мин/1,73 м² в год ($p < 0,001$). Разницы в эффективности дапаглифлозина в зависимости от исходной функции почек в предотвращении риска сердечно-сосудистой смерти или прогрессирования СН также не выявлено. В проведенном субанализе все пациенты разделены на две группы: рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² ($n = 1926$; 41%) и группу с рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м². Дапаглифлозин одинаково снижал относительный риск первичной комбинированной точки как в группе с ХБП, так и без нее: ОР 0,71 (95% ДИ 0,59–0,86) в 1-й группе и ОР 0,77 (95% ДИ 0,64–0,93) во 2-й. Различий в клинических исходах между группами пациентов с СД 2 и без него не выявлено [17].

В дополнительном субанализе изучался вопрос влияния дапаглифлозина на течение заболевания в зависимости от ФВ ЛЖ. Напомним, что средняя ФВ ЛЖ в исследовании составила 31,1±6,8%, в данном субанализе пациенты рас-

пределены в группы в зависимости от ФВ ЛЖ: ФВ ЛЖ < 26% ($n = 1143$), ФВ ЛЖ от 26 до 30% ($n = 1018$), ФВ ЛЖ 31–35% ($n = 1187$) и ФВ ЛЖ > 35% ($n = 1396$). Продемонстрировано, что дапаглифлозин снижал первичную комбинированную точку у всех пациентов вне зависимости от ФВ ЛЖ. Так, в группе с ФВ ЛЖ < 26% произошло снижение относительного риска на 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,59–0,95); для ФВ ЛЖ 26–30% относительный риск снижался также на 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,57–0,98), в 3-й группе с ФВ ЛЖ 31–35% относительный риск снижался на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,51–0,89), однако в группе пациентов с ФВ ЛЖ > 35% статистически значимого снижения относительного риска наступления первичной комбинированной точки не выявлено. Различий в группах пациентов с СД 2 и без него не выявлено [18].

Как и в прочих других исследованиях, в DAPA-HF кроме эффективности применения дапаглифлозина изучался вопрос безопасности проводимой терапии. Полученные результаты свидетельствуют, что большинство показателей в группах дапаглифлозина и плацебо сопоставимы по таким побочным эффектам, как гиповолемия, переломы и ампутации конечностей, значимая гипогликемия, диабетический кетоацидоз. Число случаев гипогликемии составило по 4 (0,2%) случая в каждой из групп, диабетический кетоацидоз наблюдался у 3 (0,1%) участников из группы дапаглифлозина. Перечисленные нежелательные явления (НЯ) наблюдались лишь у пациентов с СД. Серьезные НЯ со стороны почек в группе дапаглифлозина наблюдались статистически значимо реже, чем в группе плацебо: 38 (1,6%) vs 65 (2,7%), $p = 0,009$ [16]. Также количество побочных эффектов не различалось в группах пациентов с различной ФВ ЛЖ.

Итак, результаты исследования DAPA-HF позволили рекомендовать дапаглифлозин пациентам с ХСНнФВ и сохраняющимися симптомами СН для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН. Следует подчеркнуть, что дапаглифлозин назначается в одной дозе – 10 мг утром и не требует титрации дозы в отличие от нейрогормональных блокаторов/модуляторов [3]. В 2021 г. появились рекомендации по лечению ХСН Европейского общества кардиологов [4], которые четко определяют место иНГЛТ-2 (дапаглифлозина и эмпаглифлозина) в лечении пациентов с ХСНнФВ. Дапаглифлозин или эмпаглифлозин рекомендуются как обязательный компонент оптимальной медикаментозной терапии (иАПФ/АРНИ, β-АБ, АМКР) пациентам с ХСНнФВ независимо от наличия СД 2 (класс I, уровень А). Кроме того, акцентировано внимание на том, что их натрийуретическое действие может дополнительно приводить к уменьшению явлений гиперволемии и позволяет уменьшить потребность в петлевом диуретике [19]. Таким образом, на сегодняшний день иНГЛТ-2 прочно вошли в состав основной медикаментозной терапии пациентов с ХСНнФВ. Другими словами, пациентам с ХСНнФВ рекомендована квадротерапия: иАПФ/АРНИ+β-АБ+АМКР+иНГЛТ-2. Однако существует вопрос очередности назначения групп лекарственных препаратов. Безусловно, иНГЛТ-2 должны быть назначены на первом же очередном визите пациента с известной ХСНнФВ, получающего оптимальную медикаментозную терапию при отсутствии противопоказаний. Как правило, это пациенты амбулаторного звена. А какова очередность назначения вышеуказанных групп лекарственных препаратов пациентам с впервые выявленной ХСНнФВ (de novo)? Отвечая на поставленный вопрос, следует помнить об основных особенностях терапии иАПФ/АРНИ, β-АБ, АМКР. Во-первых, иАПФ/АРНИ, β-АБ требуют старта терапии с минимальных доз с последующей медленной титрацией дозы до максимально переносимой дозы. Во-вторых, иАПФ/АРНИ, β-АБ могут вызывать симптомную гипотонию. Во-третьих, назначение β-АБ у пациентов высокого ФК и крайне низкой ФВ ЛЖ требует пристального внимания из-за

опасности нарастания явлений ХСН ввиду отрицательно-инотропного эффекта, который развивается в первые недели от начала терапии β -АБ. В-четвертых, существует опасность развития гиперкалиемии при терапии всеми ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Справедливости ради следует отметить, что и ИГЛТ-2 снижают уровень АД уровня САД, так, через 8 нед от начала терапии уровень САД снижался на $-1,92 \pm 14,92$ мм рт. ст. в группе дапаглифлозина по сравнению с группой плацебо $-0,38 \pm 15,27$ мм рт. ст. [разница $-1,41$ ($-2,27$ – $-0,52$ мм рт. ст.); $p=0,002$] [DAPA-HF], а также возможен транзиторный рост креатинина и снижение рСКФ первые 6 мес терапии. Однако следует отметить, что даже у пациентов со склонностью к гипотонии (с исходным САД <110 мм рт. ст.) препарат хорошо переносился, а снижение относительного риска наступления первичной комбинированной конечной точки оказалось максимальным именно в группе пациентов с САД <100 мм рт. ст. [20]. Эти предпосылки легли в основу нового алгоритма назначения медикаментозной терапии, предложенного J. McMurray и M. Packer. В представленном алгоритме медикаментозной терапии первым шагом является одновременное назначение β -АБ и ИГЛТ-2, вторым шагом – назначение АРНИ и третьим шагом – АМКР [21]. Безусловно, данный алгоритм требует переосмысления и, как полагают авторы, не так однозначен и зависит от клинического и гемодинамического статуса каждого пациента. Тем не менее профиль безопасности ИГЛТ-2 позволяет рассматривать данную группу препаратов как лекарственные средства 1-й линии. Кроме того, следует помнить, что по данным субанализа DAPA-HF продемонстрирован ранний эффект влияния дапаглифлозина на первичную комбинированную конечную точку. Риск ухудшения ХСН (госпитализация по причине декомпенсации или необходимость усиления мочегонной терапии амбулаторно) + сердечно-сосудистых событий снижался уже через 28 дней. Снижение относительного риска в группе дапаглифлозина на 49% (ОР 0,51; 95% ДИ 0,28–0,94, $p=0,03$) [22], а тот факт, что у пациентов II ФК ХСН дапаглифлозин более эффективен по сравнению с пациентами III и IV ФК, подчеркивает необходимость более раннего назначения дапаглифлозина пациентам с ХСН и ФВ.

Возможность ИГЛТ-2 замедлять прогрессирование ХБП у пациентов с СД 2, доказанная в ранних исследованиях, подтолкнула исследователей к изучению влияния дапаглифлозина на течение ХБП. Так, спланировано исследование DAPA-CKD (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03036150). Особенную актуальность это исследование приобретает в связи с повышенным интересом к коморбидным состояниям, поскольку процент таких пациентов с ХСН неуклонно растет. Вместе с тем, если рассматривать эту проблему в свете кардиоренального синдрома, ее актуальность становится еще более неоспоримой, ведь показано, что от 20 до 67% пациентов с СН страдают ХБП [23]. У пациентов как с СН, так и с ХБП риск смертности повышен на 25–30% по сравнению с пациентами только с СН [24]. DAPA-CKD – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование, в котором сравнивались эффективность и безопасность применения дапаглифлозина 10 мг по сравнению с плацебо у пациентов с ХБП. Всего в исследовании включены 4304 пациента, средний возраст составил 61,8 года, преобладали мужчины, причем у 67,5% пациентов – СД 2. Критериями включения являлись диабетическая и недиабетическая ХБП, рСКФ от 25 до 75 мл/мин/1,73 м², отношением альбумин/креатинин мочи (ОАКМ) от 200 до 5000 мг/г, также пациенты должны были находиться на оптимальной медикаментозной терапии иАПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина в течение не менее 4 недель до скрининга. Примечательным является тот факт, что в этом исследовании возможная минимальная рСКФ для

возможности применения препарата впервые снижена до 25 мл/мин/1,73 м². Основными критериями исключения являлись СД 1-го типа, аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный поликистоз почек, волчаночный нефрит или васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов; получение цитотоксической терапии, иммуносупрессивной терапии или другой иммунотерапии при первичном или вторичном заболевании почек в течение 6 мес до включения в исследование; застойная СН класса IV по NYHA на момент включения в исследование; инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 8 нед до включения в исследование [25]. Задана комбинированная первичная конечная точка: время до снижения рСКФ $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем подтверждено повторным измерением в течение 28 дней и более по уровню креатинина сыворотки; время до терминальной стадии болезни почек определяется как рСКФ <15 мл/мин/1,73 м², необходимость в хроническом диализе (оба подтверждены в течение 28 дней и более) или трансплантация почки; время до почечной или сердечно-сосудистой смерти. Вторичными точками являлись: снижение рСКФ $\geq 50\%$ от исходного уровня (подтверждено на протяжении 28 дней по уровню креатинина сыворотки); терминальная стадия болезни почек определяется как рСКФ <15 мл/мин/1,73 м², необходимость в хроническом диализе или трансплантация почки; почечная смерть; время до случая сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН; время до смерти по любой причине. Почечная смерть определялась как смерть по причине терминальной стадии болезни почек, когда диализ намеренно приостановлен (диализ не начат или прекращен) по какой-либо другой причине. Наибольшее число включенных больных имели значения рСКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² и ОАКМ от 300 до 1000 мг/г. Вместе с тем наблюдалась категория больных с уровнем ОАКМ <300 мг/г и рСКФ <30 мл/мин/1,73 м². Рандомизация на группы проводилась таким образом, чтобы 30% пациентов относились либо к подгруппе с диабетической либо недиабетической ХБП, а доля пациентов с рСКФ 60–75 мл/мин/1,73 м² составляла не более 10%. Давая характеристику пациентов, включенных в исследование, следует отметить, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) встречались у 37,4% пациентов. В данном исследовании к ССЗ относились: ишемическую болезнь (стенокардия, инфаркт миокарда, ишемический стеноз артерии, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование); цереброваскулярные заболевания (ишемический инсульт, геморрагический инсульт, стеноз сонной артерии, преходящие ишемические атаки); заболевания периферических артерий (облитерирующий эндартериит, аневризмы брюшной аорты, сосудистый стент); СН; заболевания клапанов сердца; фибрилляция предсердий или трепетание предсердий; желудочковую аритмию; тромбоэмболию легочной артерии; сердечные устройства, отличные от сердечной ресинхронизирующей терапии (кардиостимулятор, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор). ССЗ имелись в анамнезе у 1610 пациентов (813 – в группе дапаглифлозина и 797 – в группе плацебо) и отсутствовали у 2694 (1339 – в группе дапаглифлозина, 1355 – в группе плацебо). Составляя характеристику пациентов в исследовании, авторы разделили их на 2 группы: пациенты с СД 2 ($n=2906$) и пациенты без СД 2 ($n=1398$). При анализе причин, приведших к развитию ХБП в 1-й группе, ожидаемо наиболее частой стала диабетическая нефропатия (86,4%), в группе пациентов без СД – хронический гломерулонефрит (42,8%). Однако из сопутствующих заболеваний артериальная гипертензия встречалась в 98,3% в группе СД 2 и 90,5% в группе без СД 2, какие-либо ССЗ у пациентов с СД 2 встречались в 44,1%, а у пациентов без СД 2 встречались реже – 23,5%. СН как сопутствующее за-

болевание вынесено 12,4% пациентов 1-й группы и 7,7% 2-й группы.

В исследовании показано, что первичная комбинированная точка встречалась в группе приема дапаглифлозина 9,2% по сравнению с плацебо 14,5%. Таким образом, продемонстрировано, что дапаглифлозин способен снижать относительный риск наступления первичной комбинированной точки (почечные события + сердечно-сосудистые события) на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72, $p=0,000000028$), а относительный риск прогрессирования ХБП может снижать на 44% (ОР 0,56; 95% ДИ 0,45–0,68, $p=0,000000018$). Причем такие компоненты первичной точки, как время до снижения рСКФ $\geq 50\%$, по сравнению с исходным уровнем подтверждены повторным измерением в течение 28 дней и более по уровню креатинина сыворотки; время до терминальной стадии болезни почек определяется как рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м², необходимость в хроническом диализе или трансплантации почки достоверно способствовали достижению результата, однако влияния дапаглифлозина на время до почечной или сердечно-сосудистой смерти не выявлено [26]. Однако кроме влияния на почечные исходы дапаглифлозин влиял на сердечно-сосудистые события + госпитализацию по причине СН: в данном случае снижение относительного риска на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,55–0,92, $p=0,0089$), а относительный риск смерти от любых причин также в группе дапаглифлозина снижался на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,53–0,88; $p=0,0035$) [27]. Также отмечалось и снижение риска смерти от любых причин в группе дапаглифлозина, в которой относительный риск снижался на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,53–0,88; $p=0,0035$).

Преимущества дапаглифлозина на первичную конечную точку наблюдались во всех группах пациентов и

не зависели от наличия у пациентов СД 2 и, что особенно важно, не зависели от тяжести ХБП. Так, в группе пациентов с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² относительный риск составил 0,63 (95% ДИ 0,51–0,78), а в группе пациентов с рСКФ > 45 мл/мин/1,73 м² ОР 0,49 (95% ДИ 0,34–0,69) [28].

Следует напомнить, что не все пациенты в исследовании страдали какими-либо ССЗ. При анализе полученных данных исследователями проведен дополнительный субанализ по влиянию дапаглифлозина на заданные точки в группе пациентов с ССЗ и без них. Так, первичная комбинированная точка наблюдалась реже в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо как среди пациентов с ССЗ в анамнезе (11,2% vs 17,2%; ОР 0,61; 95% ДИ 0,47–0,79), так и среди пациентов без ССЗ (7,9% vs 12,9%; ОР 0,61; 95% ДИ 0,48–0,78), и разницы между группами не выявлено. Что касается влияния дапаглифлозина на госпитализацию по причине СН или сердечно-сосудистых событий, то влияние зафиксировано только в группе с ССЗ в анамнезе (ОР 0,70; 95% ДИ 0,52–0,94), вместе с тем риск смерти от любых причин снижался в обеих подгруппах – и с ССЗ в анамнезе, и без них: ОР 0,70 (95% ДИ 0,51–0,95) и ОР 0,63 (95% ДИ 0,41–0,98) соответственно [29].

Интересен и субанализ DAPA-СКД, оценивающий эффект дапаглифлозина по сравнению с плацебо в зависимости от исходного наличия в анамнезе СН. Авторами продемонстрировано, что влияние дапаглифлозина на первичную конечную точку не зависело от наличия в анамнезе СН. Так в группе без СН ОР составил 0,62 (95% ДИ 0,51–0,75), и в группе с СН наблюдались сопоставимые результаты (ОР 0,58; 95% ДИ 0,37–0,91). Даже в группе без СН в анамнезе дапаглифлозин влиял на сердечно-сосудистые события + госпитализацию по поводу СН – относительный риск

снижался на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,55–0,92). В группе же СН более выраженное влияние – ОР 0,68 (95% ДИ 0,44–1,05), т.е. относительный риск снижался на 32%. Таким образом, дапаглифлозин снижает риск развития почечных событий, смертности от ССЗ, госпитализаций по причине СН у пациентов с ХБП с СД 2 или без него независимо от наличия в анамнезе СН [30].

Кроме того, в исследовании изучались проблемы безопасности проводимой терапии дапаглифлозином. По количеству НЯ группы достоверно различались: в группе дапаглифлозина НЯ встречались в 29,5%, а в группе плацебо – 33,9% ($p=0,02$). Удивительно, что в группе плацебо прекращение приема исследуемого препарата из-за НЯ встречалось чаще, чем в группе дапаглифлозина: 309 (14,4%) vs 274 (12,7%), однако достоверности не достигнуто. Группы не отличались по таким состояниям, как ампутация и переломы конечностей, диабетический кетоацидоз. В группе плацебо чаще встречалась гипогликемия, а в группе дапаглифлозина чаще наблюдалось снижение объема циркулирующей плазмы. Следует отметить лишь тот факт, что в подгруппе приема дапаглифлозина у пациентов с СД 2 инфекция половых и мочевыводящих путей встречалась чаще, чем в группе плацебо, однако развивалась довольно редко: 3 (0,2%) случая vs 0 случаев. Таким образом, полученные данные в очередной раз продемонстрировали хороший профиль безопасности дапаглифлозина в разных группах пациентов, не зависящий от наличия в анамнезе СД 2, СН или ССЗ.

Заключение

Таким образом, несомненным является улучшение клинического прогноза пациентов с ХСНнФВ на фоне применения дапаглифлозина, что сочетается с быстрым улучшением клинической симптоматики и качества жизни, а также практической ценностью, связанной с однократным приемом и отсутствием необходимости в титровании дозы. Высокий профиль безопасности, сопоставимый с плацебо, возможность применения у пациентов с сочетанной патологией – СД 2 и ХБП позволяют широко рекомендовать применение дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that there is no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

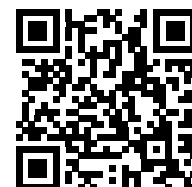
- Lam CSP, Chandramouli C, Ahojia V, Verma S. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(20):e013389. DOI:10.1161/JAHA.119.013389

- Fomin IV. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016;8(136):7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;8(136):7-13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
- Терещенко С.Н., Галивич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083 [Tereshchenko SN, Galivich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368; PMID: 34447992
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4-14 [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologia.* 2021;61(4):4-14 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628
- Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: A review of the clinical evidence. *Diabetes Metab.* 2014;40(6 Suppl. 1):S4-11. DOI:10.1016/S1262-3636(14)72689-8
- DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(1):11-26. DOI:10.1038/nrneph.2016.170
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):262-74. DOI:10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007
- Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(9):853-62. DOI:10.1111/dom.12127
- 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
- Terasaki M, Hiromura M, Mori Y, et al. Amelioration of Hyperglycemia with a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Prevents Macrophage-Driven Atherosclerosis through Macrophage Foam Cell Formation Suppression in Type 1 and Type 2 Diabetic Mice. *PLoS One.* 2015;10(11):e0143396. DOI:10.1371/journal.pone.0143396
- Gilbert RE. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? *Kidney Int.* 2014;86(4):693-700. DOI:10.1038/ki.2013.451
- 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
- Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(8):606-17. DOI:10.1016/S2213-8587(19)30180-9
- McMurray JJV, DeMetts DL, Inzucchi SE, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1402-11. DOI:10.1002/ehf.1548
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303
- Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation.* 2021;143(4):298-309. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391
- Dewan P, Solomon SD, Jhund PS, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition according to left ventricular ejection fraction in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(7):1247-58. DOI:10.1002/ehf.1867
- Jackson AM, Dewan P, Anand IS, et al. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. *Circulation.* 2020;142:1040-54. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047077
- Serenelli M, Böhm M, Inzucchi SE, et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J.* 2020;41(36):3402-18. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa496
- McMurray JJV, Packer M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine. *Circulation.* 2021;143(9):875-77. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926
- Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6(5):499-507. DOI:10.1001/jamacardio.2020.7585
- Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:2013-26. DOI:10.2215/CJN.03150509
- Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:998-1005. DOI:10.1016/j.jacc.2011.11.040

25. Wheeler DC, Stefánsson BV, Batiushin M, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(10):1700-11. DOI:10.1093/ndt/gfaa234
26. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. DOI:10.1056/NEJMoa2024816
27. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(1):22-31. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30369-7
28. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. DOI:10.1056/NEJMoa2024816
29. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2021;143(5):438-48. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675
30. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2021;9(11):807-20. DOI:10.1016/j.jchf.2021.06.017

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2022



OMNIDOCTOR.RU