

# Новое направление медикаментозной коррекции хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса

**Коваленко Е. В., Ложкина М. В., Маркова Л. И., Арабидзе Г. Г.**

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

## Авторы

**Коваленко Елена Викторовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия.

**Ложкина Марина Витальевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия.

**Маркова Людмила Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия.

**Арабидзе Григорий Гурамович\***, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия.

*В обзорной статье представлены результаты рандомизированных клинических исследований по применению сахароснижающих препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, раскрывается механизм действия ингибиторов натрий-глюкозных транспортеров 2 типа (SGLT2), патогенетическая обоснованность и доказательная база их применения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью как с сахарным диабетом 2 типа, так и без него.*

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, ингибиторы натрий-глюкозных транспортеров 2 типа.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 27.12.2019

Принята: 03.04.2020

## The new direction in medical management of chronic heart failure with reduced ejection fraction

Kovalenko E. V., Lozhkina M. V., Markova L. I., Arabidze G. G.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

### Authors

**Elena V. Kovalenko**, M.D., Ph.D., associate professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

**Marina V. Lozhkina**, M.D., Ph.D., associate professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

**Ludmila I. Markova**, M.D., Ph.D., professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

**Grigory G. Arabidze**, M.D., doctor of sciences, professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

### Summary

*The review article presents the results of randomized clinical trials on the use of hypoglycemic agents in patients with cardiovascular diseases. The article reveals the mechanism of action of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2), the pathogenetic validity and evidence base of their use in patients with chronic heart failure, both with and without type 2 diabetes mellitus.*

**Key words:** chronic heart failure, diabetes mellitus, sodium glucose cotransporter-2 inhibitor.

**Conflict of interests:** None declared.

### Список сокращений

АД	— артериальное давление	ОЦК	— объем циркулирующей крови
АКМ	— альбумин/креатинин в моче	РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
АМКР	— антагонисты минералокортикоидных рецепторов	РР	— риск развития
АРНИ	— ингибитор неприлизина/ ангиотензиновых рецепторов	рСКФ	— расчетная скорость клубочковой фильтрации
БАБ	— бета-адреноблокаторы	САД	— систолическое АД
БРА	— блокаторы рецепторов к ангиотензину II	СД	— сахарный диабет
ДАД	— диастолическое артериальное давление	СН	— сердечная недостаточность
ДИ	— доверительный интервал	ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ЗПТ	— заместительная почечная терапия	ССО	— сердечно-сосудистые осложнения
и-АПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ССР	— сердечно-сосудистый риск
ИМ	— инфаркт миокарда	ССС	— сердечно-сосудистая смерть
ИМТ	— индекс массы тела	ФВЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
НЯ	— нежелательные явления	ФК	— функциональный класс
ОПСС	— общее периферическое сосудистое сопротивление	ХБП	— хроническая болезнь почек
ОР	— относительный риск	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
		ХСНнФВ	— хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

HbA1c — гликированный гемоглобин  
KCCQ — Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire  
NHE1 — изоформа 1 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-обменника  
NHE3 — изоформа 3 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-обменника

## Введение

Несмотря на достижения в медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) за последние годы, прогноз данной категории пациентов остается неблагоприятным. В Российской Федерации (РФ) распространенность клинически выраженной ХСН составляет 4,5%, а показатель летальности в этой группе достигает 12% [1,2]. Увеличение количества пациентов с ХСН в РФ напрямую связано с ростом встречаемости сердечно-сосудистой патологии и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, численность пациентов с сахарным диабетом (СД) неуклонно растет, и за последнее десятилетие удвоилась. Общемировая тенденция наблюдается и в нашей стране. В 2018 году зарегистрировано свыше 4,5 млн человек (3,1% населения) с СД, более 4,2 млн из них — это пациенты с СД 2 типа [3]. Как показывают результаты исследования NATION, реальное число пациентов вдвое больше показателей официальной статистики [4]. Установлено, что по значимости в процессе развития и прогрессирования ХСН СД не уступает перенесенному инфаркту. Кроме этого, наличие инсулинорезистентности и связанных с ней метаболических нарушений, в том числе СД, утяжеляет течение уже имеющейся сердечно-сосудистой патологии и увеличивает риск декомпенсации сердечной недостаточности (СН), а также частоту госпитализаций по поводу СН [5,6]. Комплексный подход в лечении таких больных однозначно должен оказывать протективное действие на течение сопутствующей патологии и улучшать прогноз. Лечение ХСН на современном этапе базируется на ингибировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и основная группа препаратов включает: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), ингибитор неприлизина/ангиотензиновых рецепторов (АРНИ), бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). В 2019 году в зарубежных и отечественных рекомендациях по ХСН добавлена еще одна группа препаратов, которая до недавнего времени применялась только для лечения пациентов с СД 2 типа [2,7]. Инициация исследований в этом направле-

NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа  
SGLT1 — натрий-глюкозный транспортер 1 типа  
SGLT2 — натрий-глюкозный транспортер 2 типа

нии связана не только с широкой распространенностью СД среди пациентов с ХСН, но общностью патогенетических факторов развития и прогрессирования данных патологических состояний.

В медикаментозной терапии больных с СД применяют лекарственные средства из 8 групп сахароснижающих препаратов [3]. Однако у ряда препаратов есть ограничения их использования у коморбидных пациентов, в том числе у пациентов с ХСН. Отрицательный опыт приема розиглитазона в дальнейшем потенцировал принятие решения о предоставлении фармакологическими компаниями доказательств сердечно-сосудистой безопасности вновь регистрируемых гипогликемических препаратов (в 2008 году управление по контролю за качеством пищевых продуктов США — FDA, в 2012 году Европейское агентство по лекарственным препаратам — ЕМА) [8–10]. В дальнейшем это благотворно отразилось не только на лечении пациентов с СД, но и дало дополнительную возможность улучшить прогноз у больных с ХСН без СД. Проведенные в последующем исследования доказали сердечно-сосудистую безопасность ряда препаратов. Так, ингибитор дипептидилпептидазы-4 саксаглиптин не увеличивал риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО): по комбинированной конечной точке, включающей сердечно-сосудистую смерть (ССС), инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт, были получены сопоставимые с плацебо результаты (относительный риск (ОР) 1,0; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,89 до 1,12;  $p=0,99$ ). Одновременно препарат увеличивал риск госпитализации из-за ХСН (ОР 1,2; 95% ДИ от 1,07 до 1,51;  $p=0,007$ ) [11]. Другие препараты из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4, алоглиптин и ситаглиптин, также не увеличивали риск ССО и при этом не приводили к достоверному росту числа госпитализаций, связанных с ХСН — для алоглиптина (ОР 1,19; 95% ДИ от 0,90 до 1,58;  $p=0,22$ ) и для ситаглиптина (ОР [EM1] 1,0; 95% ДИ от 0,83 до 1,20;  $p=0,88$ ), при сравнении с плацебо соответственно [12,13].

Большая эффективность получена на фоне приема агонистов глюкагоноподобного пептида 1-го типа. Лираглутид достоверно снижал показатель комбинированной первичной конечной точки

(ССС, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт) по сравнению с плацебо (ОР 0,87; 95% ДИ от 0,78 до 0,97;  $p=0,01$ ); значительно уменьшал риск ССС на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ от 0,66 до 0,93;  $p=0,007$ ) и общей смертности (ОР 0,85; 95% ДИ от 0,74 до 0,97;  $p=0,02$ ). Влияние на частоту госпитализаций по поводу СН (ОР 0,87; 95% ДИ от 0,73 до 1,05;  $p=0,14$ ) и нестабильной стенокардии (ОР 0,98; 95% ДИ от 0,76 до 1,26;  $p=0,87$ ) было сопоставимым с группой сравнения [14]. Семаглутид также достоверно снижал риск ССО (ОР 0,74; 95% ДИ от 0,58 до 0,95;  $p=0,02$ ). Положительная динамика комбинированной конечной точки определялась существенным регрессом частоты развития инсульта на фоне приема препарата на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ от 0,38 до 0,99;  $p=0,04$ ). ССС (ОР 0,98; 95% ДИ от 0,65 до 1,48;  $p=0,92$ ), частота развития ИМ (ОР 0,74; 95% ДИ от 0,51 до 1,08;  $p=0,12$ ) и госпитализаций из-за СН (ОР 1,11; 95% ДИ от 0,77 до 1,61;  $p=0,57$ ) в группах наблюдения не отличалась [15]. Ликсисенатид и эксенатид продемонстрировали сопоставимый с плацебо результат в отношении риска ССО и частоты госпитализаций по поводу СН [16,17].

Особое место среди гипогликемических препаратов занимает относительно новая группа лекарственных средств с независимым от инсулина механизмом действия — ингибиторы натрий-глюкозных транспортеров 2 типа (SGLT2) или глифлозины. Представители только этого класса препаратов подтвердили дополнительную возможность улучшить прогноз у пациентов с ХСН, в том числе без наличия у них СД [18]. Основным механизмом действия глифлозинов заключается в блокаде реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек. В норме клубочковая фильтрация глюкозы составляет примерно 180 г в сутки. Затем глюкоза полностью реабсорбируется в проксимальном канальце нефрона и в общем анализе мочи не определяется. При увеличении уровня глюкозы в крови до 10–11 ммоль/л (180–200 мг/дл), превышающего реабсорбтивный потенциал почки, она выделяется с мочой [19]. В эксперименте на моделях животных было показано, что при СД происходит увеличение экспрессии структур системы транспорта глюкозы в почках (SGLT). Большая часть (до 90%) профильтровавшейся глюкозы реабсорбируется в S1-сегменте проксимального отдела нефрона за счет работы натрий-зависимого переносчика глюкозы SGLT2. Оставшаяся доля глюкозы реабсорбируется в S2- и S3-сегментах с помощью натрий-глюкозного транспортера 1 типа (SGLT1). Молекулы SGLT1

и SGLT2 различаются между собой по многим показателям, в том числе по локализации, аффинности к глюкозе, специфичности. SGLT1 обладает высокой аффинностью с низкой способностью транспортировать глюкозу через клеточную мембрану. SGLT1 в основном функционирует в клетках тонкой кишки, сердца, скелетных мышц, трахеи, легких, в меньшей степени в клетках почек. При мутациях SGLT1 наблюдается мальабсорбция глюкозы и галактозы. SGLT2 располагается в эпителиальных клетках начального отдела проксимального канальца нефрона и является основным транспортным белком реабсорбции глюкозы. SGLT2 имеет низкую аффинность и высокую транспортную активность в отношении глюкозы [20].

Первый ингибитор SGLT2 был выделен еще в 1930 году из коры яблони. Гипогликемическое действие флоризина посредством глюкозурии обнаружено позднее на моделях СД у мышей. Клиническое применение флоризина ограничивалось неселективной блокадой SGLT и быстрой деградацией бета-глюкозидазой [21]. Исследования последних десятилетий были направлены на разработку селективных, устойчивых к разрушению препаратов. Это привело к появлению на фармацевтическом рынке ряда лекарственных средств, обладающих селективным ингибирующим влиянием на SGLT2. Прием данных препаратов нарушает обратную реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах с последующей глюкозурией и снижением уровня глюкозы в крови без риска развития гипогликемий. На фоне ежедневной потери до 70–80 г глюкозы наблюдается снижение массы тела на 2–4 кг. Препараты проявляют также свойства осмотического диуретика за счет нарушения реабсорбции натрия с последующим снижением объема циркулирующей крови (ОЦК), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Это, в свою очередь, способствует уменьшению артериального давления (АД), внутривисцерального давления, альбуминурии и лучшему контролю проявлений синдрома задержки жидкости у больных с ХСН [22–26] (рис. 1).

Дополнительный механизм натрийуреза ингибиторов SGLT2 связан с установленной блокадой  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника 1-й (NHE1) и 3-й (NHE3) изоформ. NHE является мембранным гликопротеином, участвующим в поддержании внутриклеточного pH и концентрации  $\text{Na}^+$ . Активация NHE за счет  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмена ведет к нарушению регуляции обмена кальция, что играет существенную роль в патогене-



Рис. 1. Основные проявления блокады натрий-глюкозного транспортера 2 типа (SGLT2)

незе многих ССЗ, в том числе СН. Установлено, что при СН возрастает экспрессия NHE3 в эпителии проксимальных канальцев нефрона с увеличением реабсорбции натрия. Поэтому, влияние на NHE3 ингибиторов SGLT2 будет усиливать натрийурез при СН. Кардиопротективный эффект препаратов связывают в том числе с ингибированием NHE1 и уменьшением натрия и кальция в цитоплазме при увеличении количества кальция в митохондриях миокарда. Глифлозины также оказывают влияние на одно из основных звеньев патогенеза СН, снижая активность симпато-адреналовой нервной системы [27,28].

В нашей стране доступны к применению 3 представителя из этого класса лекарственных средств: дапаглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин. Сердечно-сосудистая безопасность данных препаратов доказана в клинических исследованиях.

Исследование III фазы EMPA-REG Outcome было рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым с участием 590 клинических центров из 42 стран мира [29]. В проекте участвовали только пациенты с СД 2-го типа в возрасте  $\geq 18$  лет, индексом массы тела (ИМТ)  $< 45$  кг/м<sup>2</sup>, гликированным гемоглобином (HbA1c) 7–10% (средний HbA1c 8,1%), с расчетной скоростью клубочковой филь-

трации (pСКФ)  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, рассчитанной по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease); наличием подтвержденного ССЗ (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, ИМ или инсульта в анамнезе, заболеваний периферических артерий). С сентября 2010 года по апрель 2013 года включено 7028 пациентов. Средняя длительность наблюдения составила 3,1 года. В анализе участвовали данные 7020 больных. Все пациенты были рандомизированы в три группы наблюдения: группа плацебо (n=2333), группа эмпаглифлозина 10 мг в сутки (n=2345) и группа эмпаглифлозина 25 мг в сутки (n=2342). Участники получали базисную терапию ССЗ, включавшую у 81% пациентов — и-АПФ или БРА, у 65% больных — БАБ, у 43% — диуретики, у 6% — АМКР. В состав первичной конечной точки входили: ССС, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт. Вторичная конечная точка включала показатели первичной точки с добавлением госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии. Кроме этого, оценивались: госпитализации по поводу СН, суммарный показатель госпитализации по поводу СН или ССС, за исключением фатальных инсультов. На фоне приема эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо отмечалось достоверное снижение ССС на 38%,

общей смертности на 32%, частоты госпитализаций по поводу СН на 35%. Снижение риска ССС и смерти по любой причине стало прослеживаться на раннем этапе исследования и сохранялось в течение всего периода наблюдения. Существенные различия между группами по событиям вторичной конечной точки отсутствовали. Основные результаты исследования EMPA-REG Outcome отражены в таблице 1 [29].

В группе эмпаглифлозина регистрировалась меньшая потребность в дополнительном назначении петлевых диуретиков. Препарат достоверно снижал частоту комбинированных событий: госпитализаций по поводу СН или назначение петлевых диуретиков (ОР 0,63; 95% ДИ от 0,54 до 0,73;  $p < 0,001$ ); госпитализаций по поводу СН или ССС или назначение петлевых диуретиков (ОР 0,64; 95% ДИ от 0,56 до 0,73;  $p < 0,001$ ). Субанализ результатов исследования показал более выраженное положительное действие эмпаглифлозина по сравнению с плацебо в подгруппе пациентов без исходной СН на следующие показатели: «госпитализация по поводу СН или ССС», «госпитализация по поводу СН», «ССС», «смертность от всех причин». В подгруппе пациентов с исходной СН наблюдались сопоставимые с плацебо эффекты по тем же показателям. Однако пациенты в подгруппе с исходной СН на момент рандомизации были старше, имели анамнез перенесенного ИМ или мерцательную аритмию, больший ИМТ, чаще выявлялась сниженная СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [30]. Эмпаглифлозин также снижал массу тела в среднем на 2,5 кг, окружность талии, уровень мочевой кислоты, как систолическое АД (САД), так и диастолическое АД (ДАД) были без роста частоты сердеч-

ных сокращений. Влияние препарата на липидный обмен отразилось незначимым увеличением липопротеидов низкой и высокой плотности. У многих пациентов не были достигнуты целевые показатели гликемического контроля (средние значения HbA1c в группах эмпаглифлозина составили 7,81%, а в группе плацебо — 8,16%). Полученные данные подтверждают, что снижение риска ССО на фоне приема эмпаглифлозина не ограничивается гипогликемическим эффектом и обусловлено кардио-, нефро-, ангиопротективным действием препарата. Эффективность разных доз эмпаглифлозина (10 мг и 25 мг) оказалась сопоставимой, несмотря на умеренное дозозависимое влияние препарата на метаболические показатели. Эмпаглифлозин показал благоприятный профиль переносимости. Частота случаев гипогликемии, диабетического кетоацидоза, тромбоземболических осложнений, костных переломов и событий, связанных с уменьшением ОЦК, существенно не отличалась в группах наблюдения. Прием эмпаглифлозина приводил к достоверному увеличению риска развития генитальных инфекций, по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ), и инфекции мочевых путей у женщин ( $p < 0,05$ ). В целом частота развития побочных эффектов, серьезных побочных эффектов и побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, в группе эмпаглифлозина и группе плацебо была сопоставимой. У всех пациентов с исходной СН (группа плацебо и группа эмпаглифлозина) регистрировалась большая частота нежелательных явлений (НЯ), в том числе потребовавших прекратить лечение, в сравнении с пациентами без СН. В то же время в группе эмпаглифлозина в сравнении с плацебо у данной категории больных отмечалась меньшая частота всех

Таблица 1

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

События	Плацебо, n=2333, количество (%)	Эмпаглифлозин, n=4687, количество (%)	ОР (95% ДИ)	p
Смерть от ССЗ, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт	282 (12,1)	490 (10,5)	0,86 (0,74–0,99)	0,04
Смерть от ССЗ, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или госпитализация из-за нестабильной стенокардии	333 (14,3)	599 (12,8)	0,89 (0,78–1,01)	0,08
Смерть по любой причине	194 (8,3)	269 (5,7)	0,68 (0,57–0,82)	<0,001
Смерть по сердечно-сосудистой причине	137 (5,9)	172 (3,7)	0,62 (0,49–0,77)	<0,001
Фатальный или нефатальный ИМ за исключением безболевого ИМ	126 (5,4)	223 (4,8)	0,87 (0,70–1,09)	0,23
Нефатальный ИМ за исключением безболевого ИМ	121 (5,2)	213 (4,5)	0,87 (0,70–1,09)	0,22
Реваскуляризация миокарда	186 (8,0)	329 (7,0)	0,86 (0,72–1,04)	0,11
Инсульт, в том числе фатальный	69 (3,0)	164 (3,5)	1,18 (0,89–1,56)	0,26
Госпитализация по поводу СН	95 (4,1)	126 (2,7)	0,65 (0,50–0,85)	0,002
Госпитализация по поводу СН или смерть от ССЗ за исключением фатального инсульта	198 (8,5)	265 (5,7)	0,66 (0,55–0,79)	<0,001

НЯ, серьезных НЯ и НЯ, потребовавших отмены препарата. Препарат оказался безопасным в отношении почек. Число пациентов с острой почечной недостаточностью было ниже в группах эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,01$ ). Препарат не только не ухудшал функцию почек, но и оказывал явный нефропротективный эффект. Это отразилось в достоверном снижении риска удвоения уровня креатинина на 44 % ( $p < 0,001$ ) и уменьшении вероятности начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) на 55 % ( $p = 0,04$ ). Комбинированная «почечная точка», включавшая оба показателя, снизилась на 46 % ( $p < 0,001$ ). К 206 неделе наблюдения в группах приема эмпаглифлозина отмечалось замедление темпов снижения СКФ (по формуле СКД-ЕП) [31]. Нефропротективный эффект эмпаглифлозина отмечен и в других исследованиях. У пациентов с СД 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП) назначение препарата в течение 52 недель способствовало снижению скорости повышения альбуминурии. Прием эмпаглифлозина в дозе 25 мг/сут при ХБП С3 уменьшал долю пациентов с прогрессированием альбуминурии от нормоальбуминурии к микроальбуминурии (12,2% больных в группе эмпаглифлозина; 22,2% больных в группе плацебо) и микроальбуминурии до протеинурии (2% больных в группе эмпаглифлозина; 11,4% больных в группе плацебо) и увеличивал долю пациентов с обратными изменениями (макроальбуминурия → микроальбуминурия: 32,6% в группе эмпаглифлозина; 8,6% в группе плацебо; микроальбуминурия → нормоальбуминурия: 27,5% больных в группе эмпаглифлозина; 21,4% больных в группе плацебо) [32]. В исследовании с участием 851 пациента с СД 2 типа эмпаглифлозин по сравнению с плацебо приводил к достоверному снижению отношения альбумин/креатинин в моче (АКМ) у пациентов с исходной микроальбуминурией на 32 % ( $p < 0,001$ ), у пациентов с исходной протеинурией на 41 % ( $p < 0,001$ ). Степень снижения АКМ не зависела от регресса HbA1c, САД и массы тела [33]. Полученные результаты еще раз подтверждают неполную зависимость кардио- и нефропротективных, метаболических эффектов эмпаглифлозина гипогликемическим действием препарата.

В июне 2017 года были опубликованы результаты исследований CANVAS и CANVAS-Renal (CANVAS-R) с оценкой эффективности другого представителя из группы ингибиторов SGLT2 канаглифлозина. Канаглифлозин был изучен в одной из самых крупных программ по оценке сердечно-со-

судистых исходов среди всех ингибиторов SGLT2. В исследование CANVAS по оценке сердечно-сосудистого риска было включено 4330 пациентов, а в протокол CANVAS-R с изучением почечных исходов — 5812 пациентов. У всех пациентов был СД 2 типа с уровнем HbA1c 7–10,5%, имелись ССЗ или высокий риск развития ССО. Все участники исследования CANVAS были рандомизированы в 3 группы: две группы получали канаглифлозин в дозах 100 и 300 мг в сутки, третья группа — плацебо. Средняя длительность приема препарата составила 4,3 года с последующим наблюдением около 5,7 лет. В исследовании CANVAS-R изучалось две группы пациентов: группа канаглифлозина в дозе 100 мг, с последующей возможной титрацией дозы до 300 мг, и группа плацебо. Средняя продолжительность назначения препарата была около 1,8 года с дальнейшим наблюдением 2,1 года. Анализ совокупности исследований CANVAS и CANVAS-R показал достоверное преимущество канаглифлозина над плацебо по снижению комбинированной первичной конечной точки на 14 % (ОР 0,86; 95% ДИ от 0,75 до 0,97;  $p = 0,02$ ). При этом наблюдалось снижение риска ССС на 13 % (ОР: 0,87; 95% ДИ от 0,72 до 1,06), риска развития нефатального ИМ на 15 % (ОР: 0,85; 95% ДИ от 0,69 до 1,05) и риска развития нефатального инсульта на 10 % (ОР: 0,90; 95% ДИ от 0,71 до 1,15). К сожалению, оценка вторичной конечной точки, включающей смерть от любой причины (ОР 0,87; 95% ДИ от 0,74 до 1,01;  $p = 0,24$ ), не проводилась из-за отсутствия явных преимуществ канаглифлозина. Благоприятное влияние препарата на углеводный обмен отразилось в уменьшении HbA1c на 0,58 % (95% ДИ от -0,61 до -0,56;  $p < 0,001$ ) по сравнению с плацебо. Это привело к снижению потребности в других гипогликемических препаратах на 9,3 % (95% ДИ от -11,0 до -7,6). По сравнению с плацебо канаглифлозин также приводил к снижению массы тела в среднем на 1,60 кг (95% ДИ от -1,70 до -1,51;  $p < 0,001$ ) и регрессу как САД в среднем на 3,93 мм рт.ст. (95% ДИ, от -4,30 до -3,56;  $p < 0,001$ ), так и ДАД на 1,39 мм рт.ст. (95% ДИ от -1,61 до -1,17;  $p < 0,001$ ). Важно отметить снижение риска госпитализаций из-за СН в группе канаглифлозина на 33 % (ОР: 0,67; 95% ДИ от 0,52 до 0,87). Препарат показал существенное нефропротективное действие. На фоне приема канаглифлозина наблюдалось не только замедление прогрессирования альбуминурии (ОР 0,73; 95% ДИ от 0,67 до 0,79), но и больше случаев регресса выраженности альбуминурии, чем в группе плацебо

(293,4 против 187,5 участников с регрессией альбуминурии на 1000 пациентов-лет; ОР 1,70; 95% ДИ от 1,51 до 1,91). Комбинированная конечная точка по почечным исходам, состоящая из устойчивого 40% снижения рСКФ, потребности в ЗПТ или смерти от почечных причин, встречалась реже в основной группе по сравнению с плацебо (5,5 против 9,0 участников с исходом на 1000 пациентов-лет, ОР 0,60; 95% ДИ от 0,47 до 0,77) [34]. Серьезные НЯ встречались у меньшего количества пациентов в группе канаглифлозина, чем в группе плацебо (104,3 против 120,0 пациента с событием на 1000 пациентов-лет; ОР 0,93; 95% ДИ от 0,87 до 1,00;  $p=0,04$ ). Достоверного отличия между группами по НЯ, приводящим к отказу от лечения, не выявлено (35,5 против 32,8 участников с событием на 1000 лет жизни пациента; ОР 1,13; 95% ДИ от 0,99 до 1,28;  $p=0,07$ ). Однако при применении канаглифлозина был выше риск ампутации пальцев ног, ступней или ног, чем при применении плацебо (6,3 против 3,4 участника с ампутацией на 1000 пациентов-лет, что соответствует коэффициенту опасности 1,97; 95% ДИ 1,41–2,75;  $p<0,001$ ). В большинстве случаев (у 71% пациентов) ампутация приходилась на уровень пальцев стопы или плюсневых костей. Более высокий риск ампутации имели пациенты, уже перенесшие ампутацию или имеющие заболевания периферических сосудов. Достоверно чаще на фоне канаглифлозина отмечались случаи мужской половой инфекции (34,9 против 10,8 на 1000 пациентов-лет,  $p<0,001$ ), случаи осмотического диуреза (34,5 против 13,3;  $p<0,001$ ), грибковой половой инфекции у женщин (68,8 против 17,5;  $p<0,001$ ). В группе канаглифлозина была выше частота всех переломов, чем в группе плацебо (15,4 против 11,9 участников с переломом на 1000 пациентов-лет; ОР 1,26; 95% ДИ от 1,04 до 1,52) [34,35].

В исследовании DECLARE-TIMI 58 с изучалась эффективность дапаглифлозина 10 мг в сутки у 17160 пациентов с СД и ССЗ (у 40% участников) или факторами сердечно-сосудистого риска (ССР) (у 60% участников). Медиана продолжительности наблюдения — 4,2 года. Препарат не приводил к уменьшению первичной конечной точки по оценке сердечно-сосудистой безопасности, включающей ССС, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт (8,8% против 9,4%; ОР 0,93; ДИ от 0,84 до 1,03;  $p=0,17$ ). В подгруппе больных с перенесенным ИМ (3584 пациентов) дапаглифлозин способствовал достоверному снижению комбинированной конеч-

ной точки на 16% (ОР 0,84; ДИ 95% от 0,72 до 0,99;  $p=0,039$ ). По комбинированной конечной точке, отражающей эффективность приема препарата (ССС и частоту госпитализаций по поводу СН), наблюдалось достоверное преимущество дапаглифлозина над плацебо (4,9% против 5,8%; ОР 0,83; 95% ДИ от 0,73 до 0,95;  $p=0,005$ ). В большей степени это было достигнуто за счет снижения риска госпитализации из-за декомпенсации СН на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ от 0,61 до 0,88). Серьезные нежелательные явления чаще наблюдались в группе плацебо (2925 случаев против 3100 в группе плацебо; 95% ДИ 0,91 от 0,87 до 0,96;  $p<0,001$ ). Однако побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата, преобладали в группе дапаглифлозина (693 случая против 592; 95% ДИ 1,15 от 1,03 до 1,28;  $p=0,01$ ). Эпизоды гипогликемии и острого почечного повреждения реже встречались в группе дапаглифлозина (58 против 83 случаев в группе плацебо; 95% ДИ 0,68 от 0,49 до 0,95;  $p=0,02$ ) и (125 против 175 случаев; 95% ДИ 0,69 от 0,55 до 0,87;  $p=0,002$ ). Прием дапаглифлозина по сравнению с плацебо увеличивал риск развития генитальной инфекции (76 против 9 случаев; 95% ДИ 8,36 от 4,19 до 16,68;  $p<0,001$ ) и диабетического кетоацидоза (27 против 12 случаев; 95% ДИ 2,18 от 1,10 до 4,30;  $p=0,02$ ). Обращает внимание более редкое выявление рака мочевого пузыря на фоне приема дапаглифлозина по сравнению с плацебо (26 против 45 случаев; 95% ДИ 0,57 от 0,35 до 0,93;  $p=0,02$ ). Частота развития инфекции мочевыводящих путей, ампутаций, переломов, симптомов гиповолемии в группах наблюдения не отличалась [36].

В исследовании CVD-REAL, опубликованном в марте 2017 года, оценивались риск госпитализации по поводу СН и смерти от любых причин у пациентов с СД 2 типа, получавших терапию ингибиторами SGLT-2. Проанализированы данные более 300 000 пациентов из 6 стран, у большинства из которых (87%) в анамнезе не было ССЗ. Согласно результатам исследования, в популяции пациентов с СД 2 типа лечение ингибиторами SGLT-2 дапаглифлозином, канаглифлозином, эмпаглифлозином в течение 4 лет уменьшает частоту госпитализаций по поводу СН на 39% ( $p<0,001$ ) и общую смертность на 51% ( $p<0,001$ ) по сравнению с другими сахароснижающими препаратами. Частота событий комбинированной конечной точки госпитализаций по поводу СН и смерти от любых причин сократилась на 46% ( $p<0,001$ ). Схожие однонаправленные результаты исследований EMPA-REG OUTCOME и CVD-REAL сви-

детельствуют о воспроизведении положительных эффектов приема препаратов из группы SGLT-2 в условиях реальной клинической практики и их высокой эффективности не только в популяции больных с СД 2 типа и высоким риском ССО, но и у пациентов с более низким ССР. С учетом отсутствия значимых различий эффективности среди разных представителей SGLT-2 исследователи предположили о наличии кардиопротективного класс-специфического эффекта ингибиторов SGLT-2 [37]. Аналогичные результаты были получены в мета-анализе 2019 года, состоящим из участников исследований EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58. Эффект этой группы препаратов был более выражен у пациентов с атеросклеротическим ССЗ, что привело к снижению риска ССО на 11% (ОР 0,89; 95% ДИ от 0,83 до 0,96;  $p=0,001$ ). Нефропротективное действие препаратов отразилось в снижении комбинированной «почечной» конечной точки, включающей эпизоды уменьшения функции почек, терминальной почечной недостаточности и «почечной» смерти на 45% (ОР 0,55; 95% ДИ от 0,48 до 0,64;  $p<0,0001$ ). Значимое снижение риска декомпенсации СН и связанных с этим госпитализаций на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ от 0,61 до 0,79;  $p<0,0001$ ) относят ингибиторы SGLT-2 к единственной группе гипогликемических лекарственных средств с положительным влиянием на течение СН [38].

Результаты представленных исследований показали не только сердечно-сосудистую безопасность, но и перспективность применения ингибиторов SGLT-2 у пациентов с СН, в том числе без наличия СД. Важным событием в 2019 году стало оглашение результатов рандомизированного плацебоконтролируемого параллельного исследования DAPA-HF, которые повлияли на клинические рекомендации по ведению пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) независимо от наличия у них СД. В исследование было включено 4744 пациента с СН II функционального класса (ФК) и выше, фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ)  $\leq 40\%$  и умеренным повышением N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP)  $\geq 600$  пг/мл ( $\geq 400$  пг/мл, если была госпитализация по поводу СН в течение последних 12 месяцев;  $\geq 900$  пг/мл при фибрилляции/трепетании предсердий). В проекте не участвовали пациенты с САД менее 95 мм рт.ст., СД 1 типа, рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Анализ результатов проводился в четырех возрастных подгруппах: 636 пациентов (13,4%) — моложе 55 лет; 1242 пациента

(26,2%) — в возрасте от 55 до 64 лет; 1717 пациентов (36,2%) — от 64 до 74 лет и 1149 (24,2%) пациентов — 75 лет и старше. Больше количество больных относилось ко II ФК по NYHA, СД 2 типа был у 1983 пациентов (41,8%). Пациенты дополнительно к оптимальной медикаментозной терапии ХСН, включавшей и-АПФ у 2661 больного (56,1%); БРА — 1307 больных (27,6%); АРНИ — 508 больных (10,7%); БАБ — 4558 больных (96%); АМКР — 3370 больных (71%); диуретики — 4433 больных (93,4%), получали дапаглифлозин в дозе 10 мг в сутки или плацебо. Первичная конечная точка оценивала случаи ухудшения течения СН и связанных с этим госпитализаций и обращений к врачу или ССС. Вторичные конечные точки анализировали повторные госпитализации из-за СН или ССС, динамику качества жизни по опроснику KCCQ через 8 месяцев лечения, частоту ухудшения функции почек в виде стойкого снижения рСКФ на 50% и более, терминальной стадии почечной недостаточности (стойкая рСКФ менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, применение методов заместительной почечной терапии) или «почечной» смерти, все случаи смерти. Эффект дапаглифлозина по сравнению с плацебо не зависел от возраста. Динамика анализируемых конечных точек была сопоставимой во всех подгруппах. Первичный исход произошел в 16,3% случаев в группе дапаглифлозина по сравнению с 21,2% в группе плацебо ( $p<0,001$ ). Первичный результат не зависел от наличия СД (ОР 0,75; 95% ДИ от 0,63 до 0,90; отсутствие СД: ОР 0,73; 95% ДИ от 0,60 до 0,88;  $p=0,80$ ). Основные результаты исследования представлены в таблице 2 [18].

Более существенное снижение первичной конечной точки по сравнению с плацебо наблюдалось среди пациентов 75 лет и старше (ОР 0,68; 95% ДИ от 0,53 до 0,88;  $p=0,003$ ) в основном за счет снижения риска госпитализаций из-за СН: более значимой динамика данного показателя отмечалась в подгруппах 55–64 года и 75 лет и старше (ОР 0,56; 95% ДИ от 0,40 до 0,78;  $p=0,001$  и ОР 0,64; 95% ДИ от 0,47 до 0,88;  $p=0,006$ ). В этих же подгруппах произошел более выраженный регресс вторичной конечной точки (ССС/случаи повторных госпитализаций по поводу СН) на 32% (риск развития (РР) 0,68; 95% ДИ от 0,51 до 0,91;  $p=0,01$ ) и на 30% (РР 0,70; 95% ДИ от 0,53 до 0,94;  $p=0,016$ ), соответственно. Влияние дапаглифлозина в подгруппе пациентов моложе 55 лет на данные конечные точки оказалось сопоставимым с плацебо. В целом ССС регистрировалась в 9,6% случаев в группе дапаглифло-

Таблица 2

## Основные результаты исследования DAPA-HF

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

зина и в 11,5% в группе плацебо; госпитализации по поводу СН были реже на фоне приема дапаглифлозина и составили 9,7% против 13,4% на фоне приема плацебо. В группе дапаглифлозина отмечалось улучшение качества жизни: возросло число пациентов с 5- и более балльным увеличением показателя по опроснику KCCQ, что отразилось в достоверном росте общего суммарного балла KCCQ на 2,3 пункта от исходного уровня через 8 месяцев терапии по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$ ). Число НЯ с отменой препарата увеличивалось с возрастом в группе плацебо. Ухудшение функции почек наблюдалось у 1,2% пациентов в группе дапаглифлозина против 1,6% в группе плацебо ( $p = 0,17$ ). НЯ со стороны почек чаще регистрировались в первых двух возрастных подгруппах (<55 и от 55 до 64 лет) на фоне приема дапаглифлозина, однако большее увеличение числа серьезных побочных эффектов со стороны почек зарегистрировано в большинстве подгрупп приема плацебо. Поскольку основная часть пациентов получала сопутствующую диуретическую терапию, особое значение имеет сопоставимая частота снижения ОЦК (истощение объема) в группах наблюдения [18]. С учетом полученных результатов исследователи сделали выводы о высокой эффективности дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ. Препарат снижал риск ССС и декомпенсации СН, улучшал качество жизни при сопоставимой с плацебо переносимости у пациентов в широком возрастном диапазоне, в том числе старше 75 лет. Поэтому на сегодняшний день дапаглифлозин рекомендуется пациентам с ХСНнФВ с сохраняющимися симптомами СН несмотря на терапию и-АПФ, БАБ и АМКР с целью снижения риска ССС и госпитализаций по поводу СН [2].

В ближайшее время также ожидаются итоги исследований с целью оценки влияния эмпаглифлозина на прогрессирование ХСН — EMPERIAL и EMPEROR. В исследование EMPERIAL включены пациенты с подтвержденной СН с сохраненной или сниженной ФВ и СД 2 типа или без него [39–42].

Введенные в рекомендации за последние годы новые препараты с различным механизмом действия дают возможность улучшить прогноз тяжелой и разнородной когорты пациентов с СН. В исследовании DAPA-HF только около 10% пациентов принимали АРНИ. Поэтому эффективность совместного применения АРНИ и ингибиторов SGLT-2 требует дальнейшего изучения.

### Заключение

Обзор исследований, представленный в данной статье, наглядно демонстрирует клиническую эффективность ингибиторов натрий глюкозного транспортера 2 типа в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Полученные результаты позволили рекомендовать добавление дапаглифлозина в состав комплексной терапии больных с ХСН с низкой фракцией выброса при сохранении симптомов СН на фоне приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, БАБ и антагонистов минералокортикоидных рецепторов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. Clinical recommendations OASN - PKO - RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSN). Diagnosis, prevention and treatment *Cardiology*. 2018; 58 (S6): 1-157 (8-164). DOI: 10.18087 / cardio. 2475. Russian (Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (XCH) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение *Кардиология*. 2018;58(S6):1-157 (8-164). DOI: 10.18087 / cardio. 2475)
- V.S. Nesterov, I. A. Urvantseva, A.S. Vorobev. Chronic heart failure: modern problems and their solutions. *Lechaschi Vrach Journal*. 2018;7:11-14. Russian (В.С. Нестеров, И.А. Урванцева, А. С. Воробьев. Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения. *Лечащий врач*. 2018;7:11-14.)
- Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus ; Ed. by I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova. 9th edition. M.: UP PRINT; 2019. Diabetes mellitus. 2019; 22 (S1): 1-212. Russian (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом ; Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. М.: УП ПРИНТ. 2019. Сахарный диабет. 2019;22(S1):1-212).
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes*. 2016; 19 (2): 104-112. doi: 10.14341/DM2004116-17. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016. 19 (2): 104-112. doi: 10.14341/DM2004116-17).
- MacDonald M.R., Petrie M.C., Hawkins N.M. et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure / *Eur Heart J*. 2008. № 29. P. 1224–1240.
- Kovalenko E.V., Lozhkina M.V. Optimization of therapy for patients with chronic heart failure and metabolic disorders. *Therapist*. 2019; 10: 4-9. Russian (Коваленко Е.В., Ложкина М.В. Оптимизация терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическими нарушениями. *Терапевт*. 2019;10:4-9).
- Petar M. Seferovic, Piotr Ponikowski, Stefan D. Anker, Johann Bauersachs, Ovidiu Chioncel, John G.F. Cleland, Rudolf A. de Boer, Heinz Drexel, Tuvia Ben Gal, Loreena Hill , Tiny Jaarsma, Ewa A. Jankowska, Markus S. Anker, Mitja Lainscak, Basil S. Lewis, Theresa McDonagh, Marco Metra, Davor Milicic, Wilfried Mullens, Massimo F Piepoli, Giuseppe Rosano, Frank Ruschitzka, Maurizio Volterrani, Adriaan A. Voors, Gerasimos Filippatos, Andrew J.S. Coats. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(10): 1169-1186. doi: 10.1002/ejhf.1531.
- Singh S., Loke Y.K., Furburg C.D. Long term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA*. 2007; 298(10):1189–95.
- Lago R.M., Singh P.P., Nesto R.W. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Lancet*. 2007; 370:1129–36.
- US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Non-Inferiority Clinical Trials. FDA, Silver Spring, MD, 2010.
- Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; Vol. 369 (14): 1317-26.
- White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; Vol. 369 (14): 1327-35.
- Green J.B., Bethel M.A., Paul S.K. et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2013; Vol. 166 (6): 983-9.
- Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827
- Marso S.P., Bain S.C., Consoli A. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–44. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
- Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R. et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247–57. doi:10.1056/NEJMoa1509225
- Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J. et al. EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Sep28;377(13):1228–39. doi:10.1056/NEJMoa1612917
- McMurray J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995–2008 DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
- Mogensen C.E. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest*. 1971;28(1):101–109. doi: 10.3109/00365517109090668
- Wright E.M., Hirayama B.A., Loo D.F. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med*. 2007; 261: 32–43.
- Hummel C.S., Lu C., Loo D.D. et al. Glucose transport by human renal Na<sup>+</sup>/ D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011;300(1):C14–21. doi: 10.1152/ajpcell.00388.2010

22. Hardman T.C. et al. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: From Apple Tree to 'Sweet Pee'. *Curr Pharm Des.* 2010; 16: 3830-3838.
23. Schwartz V.Ya. A new principle for the treatment of type 2 diabetes mellitus by stimulating glucosuria *Problems of endocrinology.* 2012; 58 (4): 54-57. doi: 10.14341/probl201258454-57. Russian (Шварц В.Я. Новый принцип лечения сахарного диабета 2-го типа путем стимуляции глюкозурии. *Проблемы эндокринологии.* 2012;58(4):54-57. doi: 10.14341/probl201258454-57).
24. Rahman A., Kittikuluth W., Fujisawa Y., Sufiun A., Rafiq K., Hitomi H. et al. Effects of diuretics on sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor-induced changes in blood pressure in obese rats suffering from the metabolic syndrome. *Journal of Hypertension.* 2016;34 (5):893-906. DOI:10.1097/HJH.0000000000000871
25. Ferrannini E., DeFronzo R.A. Impact of Glucose-lowering Drugs on Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes *Eur Heart J.* 2015; 36 (34): 2288-2296.
26. Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A. Inhibition of Renal Glucose Reabsorption: A Novel Strategy for Achieving Glucose Control in Type 2 // *Diabetes Mellitus Endocr Pract.* 2008; 14: 782-790.
27. Verma S., McMurray J. J. V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-17. DOI: 10.1007/s00125-018-4670-7
28. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *Journal of Cardiology.* 2018;71(5):471-6. DOI: 10.1016/j.jcc.2017.12.004
29. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(22):2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
30. Fitchett D., Zinman B., Wanner Ch. et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur. Heart J.* 2016. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv728.
31. Wanner C., Inzucchi S. E., Lachin J.M. et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920
32. Barnett A.H., Mithal A., Manassie J. et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2014;2(5):369-384. doi: 10.1016/s2213-8587(13)70208-0
33. Cherney D., Lund S. S., Perkins B. A. et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2016;59(9):1860-1870. doi: 10.1007/s00125-016-4008-2
34. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erond N. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(7):644-57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
35. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: a prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:926-935.
36. Rajasekeran H., Lytvyn Y., Cherney D.Z. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int.* 2016;89(3):524-526. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.038
37. Kosiborod M. et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL Study. *Circulation.* 2017. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
38. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K., Goodrich E.L., Bonaca M.P. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet.* 2019;393(10166):31-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
39. EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved)//[clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951?term=emperor&rank=2](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951?term=emperor&rank=2). Last accessed January 2018.
40. EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced) // [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977?term=emperor&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977?term=emperor&rank=1). Last accessed January 2018.
41. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10 mg compared with placebo on ExeRcise ability and heart failure symptoms, In patients with chronic HeArt FaiLure with preserved Ejection Fraction (HFpEF) (EMPERIAL-Preserved) // [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03448406?term=EMPERIAL&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03448406?term=EMPERIAL&rank=1). Last accessed March 2018.
42. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10 mg compared with placebo on ExeRcise ability and heart failure symptoms, In patients with chronic HeArt FaiLure with reduced Ejection Fraction (HFrEF) (EMPERIAL-Reduced) // [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03448419?term=EMPERIAL&rank=2](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03448419?term=EMPERIAL&rank=2). Last accessed March 2018.