



Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность: согласованное мнение экспертов по результатам онлайн-совещания и обсуждения исследования EMPEROR-Preserved

Г.П. Арутюнов¹, Ю.М. Лопатин^{2,3}, А.С. Аметов⁴, Ф.Т. Агеев⁵, М.Б. Анциферов⁶, С.В. Виллевалде^{1,7}, Н.Г. Виноградова⁸, Г.Р. Галстян⁹, А.С. Галявич¹⁰, С.Р. Гиляревский⁴, М.Г. Глезер¹¹, И.В. Жиров^{4,5}, М.В. Ильин¹², А.Ю. Лебедева^{1,13}, С.М. Недогода², В.В. Салухов¹⁴, Е.И. Тарловская⁸, С.Н. Терешенко⁵, И.В. Фомин⁸, Ю.Ш. Халимов¹⁴, Н.Р. Хасанов¹⁰, Д.В. Черкашин¹⁴, С.С. Якушин¹⁵

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

³ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», Волгоград, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

¹⁰ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

¹¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

¹²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

¹³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁴ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁵ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

Аннотация

На состоявшемся 16 сентября 2021 г. международном онлайн-совещании экспертов рассмотрены результаты программы исследований эмпаглифлозина: EMPA-REG Outcome, EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved. Проанализированы данные о частоте развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и болезни почек при применении эмпаглифлозина по сравнению с плацебо у пациентов с хронической сердечной недостаточностью независимо от наличия сахарного диабета 2-го типа. Отмечена важность положительных результатов исследования EMPEROR-Preserved и обсуждено их значение для клинической практики. Принят ряд предложений, которые позволят ускорить внедрение терапии эмпаглифлозином в клиническую практику лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и преодолеть клиническую инертность.

Ключевые слова: эмпаглифлозин, хроническая сердечная недостаточность, госпитализация, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, сердечно-сосудистая смертность, хроническая болезнь почек, исследование EMPEROR-Preserved, исследование EMPEROR-Reduced, исследование EMPA-REG Outcome, клиническая инертность

Для цитирования: Арутюнов Г.П., Лопатин Ю.М., Аметов А.С., Агеев Ф.Т., Анциферов М.Б., Виллевалде С.В., Виноградова Н.Г., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Жиров И.В., Ильин М.В., Лебедева А.Ю., Недогода С.М., Салухов В.В., Тарловская Е.И., Терешенко С.Н., Фомин И.В., Халимов Ю.Ш., Хасанов Н.Р., Черкашин Д.В., Якушин С.С. Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность: согласованное мнение экспертов по результатам онлайн-совещания и обсуждения исследования EMPEROR-Preserved. Терапевтический архив. 2021;93(12):1491–1497. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201281

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Тарловская Екатерина Иосифовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ПИМУ. Тел.: +7(987)088-76-28; E-mail: etarlovskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9659-7010

✉ **Ekaterina I. Tarlovskaya.** E-mail: etarlovskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9659-7010

✉ **Виноградова Надежда Георгиевна** – д-р мед. наук, доц. каф. терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: vinogradovang@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3391-7937

✉ **Nadezhda G. Vinogradova.** ORCID: 0000-0002-3391-7937

Арутюнов Григорий Павлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зав. каф. внутренних болезней и общей физиотерапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6645-2515

Gregory P. Arutyunov. ORCID: 0000-0002-6645-2515

Лопатин Юрий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ, зав. отд-нием ГБУЗ ВОККЦ. ORCID: 0000-0001-8744-7144

Yuri M. Lopatin. ORCID: 0000-0001-8744-7144

Аметов Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-7936-7619

Aleksandr S. Ametov. ORCID: 0000-0002-7936-7619

Агеев Фаиль Таипович – д-р мед. наук, проф., рук. научно-диспансерного отд. Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-4369-1393

Fail T. Ageev. ORCID: 0000-0003-4369-1393

Анциферов Михаил Борисович – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер». ORCID: 0000-0002-9944-2997

Mikhail B. Antsiferov. ORCID: 0000-0002-9944-2997

Empagliflozin and heart failure: position paper of the experts on the results of the online meeting and discussion of the EMPEROR-Preserved Trial

Gregory P. Arutyunov¹, Yuri M. Lopatin^{2,3}, Aleksandr S. Ametov⁴, Fail T. Ageev⁵, Mikhail B. Antsiferov⁶, Svetlana V. Villevalde^{1,7}, Nadezhda G. Vinogradova^{8,9}, Gagik R. Galstyan⁹, Albert S. Galyavich¹⁰, Sergey R. Gilyarevskiy⁴, Maria G. Glezer¹¹, Igor V. Zhironov^{4,5}, Mikhail V. Ilyin¹², Anastasiya Iu. Lebedeva^{1,13}, Sergey M. Nedogoda², Vladimir V. Salukhov¹⁴, Ekaterina I. Tarlovskaya^{8,9}, Sergey N. Tereshchenko⁵, Igor V. Fomin⁸, Iurii Sh. Khalimov¹⁴, Niaz R. Khasanov¹⁰, Dmitriy V. Cherkashin¹⁴, Sergey S. Yakushin¹⁵

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

³Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁵National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

⁶Endocrinology Dispensary, Moscow, Russia;

⁷Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

⁸Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

⁹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

¹⁰Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

¹¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

¹²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

¹³Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

¹⁴Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

¹⁵Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Abstract

At an international online expert meeting held on September 16, 2021, the results of the empagliflozin research program EMPA-REG Outcome, EMPEROR-Reduced and EMPEROR-Preserved were reviewed. We analyzed cardiovascular and renal outcomes during the treatment with empagliflozin in patients with chronic heart failure, regardless of the presence of type 2 diabetes mellitus. The positive results of the EMPEROR-Preserved study are updated and their significance for clinical practice is discussed. Several proposals have been adopted that will accelerate the introduction of empagliflozin therapy into practice in patients with heart failure and overcome clinical inertia.

Keywords: empagliflozin, chronic heart failure, hospitalization, decompensation of chronic heart failure, cardiovascular mortality, chronic kidney disease, EMPEROR-Preserved trial, EMPEROR-Reduced trial, EMPA-REG Outcome trial, clinical inertia

For citation: Arutyunov GP, Lopatin YuM, Ametov AS, Ageev FT, Antsiferov MB, Villevalde SV, Vinogradova NG, Galstyan GR, Galyavich AS, Gilyarevskiy SR, Glezer MG, Zhironov IV, Ilyin MV, Lebedeva Iu, Nedogoda SM, Salukhov VV, Tarlovskaya EI, Tereshchenko SN, Fomin IV, Khalimov IuSh, Khasanov NR, Cherkashin DV, Yakushin SS. Empagliflozin and heart failure: position paper of the experts on the results of the online meeting and discussion of the EMPEROR-Preserved Trial. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1491–1497. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201281

Введение

Актуальность проблемы профилактики и лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) в мире обусловлена быстрым увеличением числа пациентов с ХСН, а также распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к развитию ХСН [1, 2].

Несмотря на разработку новых подходов и успехи последних лет в лечении сердечной недостаточности (СН), ее течение остается «злокачественным» и сходным с таковым при некоторых распространенных типах рака [3]. Риск смертельного исхода при ХСН, соответствующей любому функциональному классу (ФК), более чем в 10 раз превышает

Виллевальде Светлана Вадимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии фак-та подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», нач. службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0001-7652-2962

Svetlana V. Villevalde. ORCID: 0000-0001-7652-2962

Галстян Гагик Радикович – д-р мед. наук, проф., и.о. зам. дир. Института диабета, зав. отд-нием диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6581-4521

Gagik R. Galstyan. ORCID: 0000-0001-6581-4521

Галыавич Альберт Сарварович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», гл. внештатный кардиолог ПФО. ORCID: 0000-0002-4510-6197

Albert S. Galyavich. ORCID: 0000-0002-4510-6197

Гиларевский Сергей Руджерович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-8505-1848

Sergey R. Gilyarevskiy. ORCID: 0000-0002-8505-1848

Глезер Мария Генриховна – д-р мед. наук, проф. каф. профилактической и неотложной кардиологии НИО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0995-1924

Maria G. Glezer. ORCID: 0000-0002-0995-1924

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-4066-2661

Igor V. Zhironov. ORCID: 0000-0002-4066-2661

шает такой риск в общей популяции [2]. Имеются данные о том, что после установления диагноза ХСН в течение 5 лет выживают не более 50% больных [4]. Известно о существенном ухудшении прогноза пациентов после декомпенсации ХСН, при которой требовалась госпитализация [5].

Приоритетными задачами лечения ХСН считаются: замедление прогрессирования ХСН и улучшение качества жизни пациентов, а также влияние на частоту госпитализаций и прогноз [6]. Для выполнения поставленных задач в национальных и европейских рекомендациях указаны группы лекарственных препаратов, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости при ХСН [6, 7]. Однако большая доказательная база по влиянию на прогноз пациентов и снижение частоты госпитализаций получена для ХСН с низкой фракцией выброса – ФВ (ХСНнФВ) левого желудочка (ЛЖ). Для лечения ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) с классом ЕОК ІВ (УУР А, УДД 1) сегодня рекомендованы только петлевые диуретики для пациентов с застойными явлениями [6]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина ІІ, β-адреноблокаторы и альдостерона антагонисты при ХСНсФВ представлены с классом ЕОК ІІвВ (УУР В, УДД 2) с целью снижения риска госпитализаций, связанных с обострением СН [6].

Для пациентов с ХСН и промежуточной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ) также нет лечения с уровнем рекомендаций І, так как они основаны на данных субанализов ранее выполненных исследований. Клинические рекомендации 2020 г. указывают, что при лечении пациентов с ХСНпФВ следует рассмотреть возможность использования терапевтических подходов, рекомендованных для пациентов с ХСНнФВ (УУР А, УДД 2) [6].

В зарубежной и отечественной литературе последних лет обсуждается значение ФВ ЛЖ и необходимость выде-

ления «клинических фенотипов» ХСН [7–10]. Результаты исследований свидетельствуют о преобладании ишемической болезни сердца как причины ХСН у пациентов с ХСНнФВ и ХСНпФВ («ишемический» фенотип) и преобладании сахарного диабета – СД («неишемический» фенотип) у пациентов с ХСНсФВ [11].

В мировой практике число пациентов с СД 2-го типа (СД 2) значительно возрастает, что также происходит в Российской Федерации [12, 13]. По данным исследования ЭПОХА, с 2005 по 2017 г. увеличилась доля пациентов с ХСНсФВ (которая определялась как ФВ ЛЖ >50%) на 21,5% и достигла 53% популяции больных с ХСН, а доля пациентов с ХСНнФВ (которая определялась как ФВ <40%) в 2017 г. составила 24% [2]. В американском исследовании баз данных FHS (Framingham Heart Study) и CHS (Cardiovascular Health Study) с 1990 по 2009 г. установлено, что распространенность ХСНсФВ с каждым десятилетием увеличивалась как среди мужчин, так и среди женщин [14]. На основании представленных данных в США в XXI в. проблема ХСНсФВ обозначена как неинфекционная эпидемия. В 2015 г. опубликованы данные, свидетельствующие о более высокой распространенности ХСНсФВ в РФ (до 78%) среди амбулаторных пациентов с ХСН [15]. По данным госпитального регистра GWTG-HF в США среди 39 982 госпитализированных пациентов с ХСН 46% имели ХСНсФВ, 8,2% имели ХСНпФВ и 46% пациентов – ХСНнФВ [16].

Таким образом, проблема ХСНсФВ актуальна, ожидается рост числа таких больных, следовательно, необходимо разрабатывать новые подходы к лечению данной категории пациентов.

Эффективная программа управления ХСН должна включать этапы стационарного и амбулаторного наблюдения, оптимальное медикаментозное ведение, проведение реабилитационных мероприятий [6, 7]. Задачи по стандартизации

Ильин Михаил Витальевич – д-р мед. наук, декан фак-та подготовки кадров высшей квалификации, зав. каф. терапии ИПДО ФГБОУ ВО ЯрГМУ. ORCID: 0000-0001-6278-374X

Лебедева Анастасия Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского». ORCID: 0000-0002-4060-0786

Недогода Сергей Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID: 0000-0001-5981-1754

Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф., нач. 1-й каф. терапии усовершенствования врачей ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-1851-0941

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-9234-6129

Фомин Игорь Владимирович – д-р мед. наук, доц., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПИМУ. ORCID: 0000-0003-0258-5279

Халимов Юрий Шавкатович – д-р мед. наук, проф., нач. каф. военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-7755-7275

Хасанов Нияз Рустемович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0002-7760-0763

Черкашин Дмитрий Викторович – д-р мед. наук, проф., нач. каф. военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-1363-6860

Якушин Сергей Степанович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ. ORCID: 0000-0002-1394-3791

Mikhail V. Ilyin. ORCID: 0000-0001-6278-374X

Anastasiya Iu. Lebedeva. ORCID: 0000-0002-4060-0786

Sergey M. Nedogoda. ORCID: 0000-0001-5981-1754

Vladimir V. Salukhov. ORCID: 0000-0003-1851-0941

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Igor V. Fomin. ORCID: 0000-0003-0258-5279

Iurii Sh. Khalimov. ORCID: 0000-0002-7755-7275

Niaz R. Khasanov. ORCID: 0000-0002-7760-0763

Dmitriy V. Cherkashin. ORCID: 0000-0003-1363-6860

Sergey S. Yakushin. ORCID: 0000-0002-1394-3791

подходов к медикаментозному лечению больных с ХСН стоят перед медицинскими сообществами во всех развитых странах мира.

Программа исследований эмпаглифлозина

Современным инновационным лечением пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), включая ХСН и СД 2, является применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГЛТ2), реализующего мультидисциплинарный подход к снижению риска сердечно-сосудистой смерти (ССС), повторных госпитализаций и снижению потери почечной функции [17–19].

Эмпаглифлозин зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат для широкого круга пациентов с СД 2. Эффективность и безопасность длительного применения эмпаглифлозина у пациентов с СД 2 и высоким кардиоваскулярным риском доказана в проспективном многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании EMPA-REG OUTCOME [17]. В рамках исследования показано, что применение препарата эмпаглифлозин позволяет достичь численного снижения риска общей смерти на 32%, ССС – на 38%, уменьшение числа госпитализаций по поводу СН – на 35% у пациентов с СД 2 и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [17]. Отмечено, что снижение риска госпитализаций по причине СН не зависело от исходного уровня гликированного гемоглобина и к тому же сердечно-сосудистые эффекты препарата не были связаны с влиянием на гликемию [17].

Высокая клиническая эффективность препарата эмпаглифлозин у пациентов с СД 2, имеющих высокий ССР, послужила основой изучения эффектов данного препарата у пациентов с ХСН.

Преимущества ИНГЛТ2 для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХСН связаны с благоприятным влиянием на эндотелиальную функцию, сосудистую жесткость, артериальное давление (АД), объемную перегрузку, ремоделирование миокарда, фиброз, воспаление, оксидативный стресс и нейрогормональную активацию [20–22]. Важным является эффект ИНГЛТ2 на сохранение почечной функции и предотвращение развития терминальной стадии хронической болезни почек или стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) независимо от наличия СД 2 [19, 23].

В связи с этим большой практический интерес имеют программы исследований эмпаглифлозина EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved, которые включили пациентов с ХСН независимо от статуса диабета и ставили целью ответить на 3 главных вопроса: каково влияние на сердечно-сосудистую летальность и госпитализацию по причине СН, эффект в отношении общей частоты госпитализаций по причине СН, эффект в отношении сохранения почечной функции [23, 24]. Исследование EMPEROR-Reduced включило 3730 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ 40% и менее, а исследование EMPEROR-Preserved включило 5988 пациентов с ФВ ЛЖ более 40% [23, 24].

Особая важность исследования EMPEROR-Reduced заключается в том, что в него включались пациенты с ХСН независимо от статуса диабета и СКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м². В исследовании продемонстрировано положительное влияние эмпаглифлозина на снижение риска ССС или госпитализации по причине СН на 25%, снижение риска госпитализаций по причине СН на 30%, уменьшение риска снижения функции почек и снижение риска развития комбинированной конечной почечной точки на 50%, что свидетельствует о значимом замедлении прогрессирования хронической

болезни почек независимо от наличия СД [23]. Необходимо отметить, что в данном исследовании пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию, и исходно около 90% больных получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) и 94,7% получали β -адреноблокаторы, более 70% пациентов получали альдостерона антагонисты, и, несмотря на это, эмпаглифлозин показал выраженное положительное влияние на прогноз [25]. Обращает на себя внимание низкое значение числа больных, которых необходимо лечить, равное 19 для данной популяции пациентов, и раннее начало наступления эффекта лечения [23].

На основании всего сказанного очевидно, что данная терапия относится к новой базисной терапии ХСН, и в Европейских рекомендациях 2021 г. терапия ИНГЛТ2 (дапаглифлозин и эмпаглифлозин) рекомендована с уровнем доказательств IA [7]. В РФ 15 сентября 2021 г. внесено дополнение в инструкцию к препарату эмпаглифлозин, что дает ему право занять аналогичное место в национальных рекомендациях, утвержденных Минздравом России.

Результаты исследования EMPEROR-Preserved и их значение для клинической практики

27 августа 2021 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов впервые представлены результаты исследования EMPEROR-Preserved, которое посвящено оценке влияния эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую смертность и частоту госпитализаций, влияния на частоту первой и повторной госпитализаций и потерю функции почек у больных с ХСН и ФВ ЛЖ более 40% независимо от статуса диабета [24]. Учитывая, что до этого ни одно исследование не показало положительного влияния на прогноз у данной категории больных, интерес к результатам EMPEROR-Preserved очень велик в мировой практике.

Средняя продолжительность наблюдения пациентов в исследовании EMPEROR-Preserved составила 26,2 мес. Первичная конечная точка была следующей: время до первой подтвержденной ССС или госпитализации по причине СН. Вторичными конечными точками стали: первая или повторные госпитализации по причине СН и угловой коэффициент изменения расчетной СКФ по сравнению с исходным уровнем (использовалась формула CKD-EPI). В исследование включены пациенты с СД 2 и без СД 2 в возрасте ≥ 18 лет и ФК II–IV по NYHA, 1/3 пациентов имели ФВ ЛЖ 41–49% и 2/3 пациентов – ФВ ЛЖ 50% и выше [24]. К основным критериям исключения относились: инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование или другие крупные операции на сердце, инсульт или транзитная ишемическая атака в течение последних 90 дней до визита, трансплантация сердца или ожидание трансплантации сердца, острая декомпенсированная СН на момент включения в исследование, систолическое АД ≥ 180 мм рт. ст., симптоматическая гипотензия и/или систолическое АД < 100 мм рт. ст. при рандомизации, СКФ < 20 мл/мин/1,73 м² или потребность в диализе [24]. Интересно, что у 2/3 пациентов была «неишемическая» этиология ХСН, СД и фибрилляция предсердий были исходно у 1/2 пациентов, и у 1/2 пациентов исходно СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [24], что отражает высокую коморбидность данной категории больных и соответствует реальной клинической практике [26].

Основным результатом исследования EMPEROR-Preserved является снижение риска подтвержденного случая ССС или подтвержденной госпитализации по причине СН

на 21% на фоне лечения эмпаглифлозином [отношение рисков 0,79 (95% доверительный интервал 0,69–0,90), $p < 0,001$]. Причем наблюдалась однородность полученного результата в анализе по подгруппам пациентов. Эмпаглифлозин на 27% снижал риск первой или повторных госпитализаций по причине СН [отношение рисков 0,73 (95% доверительный интервал 0,61–0,88), $p < 0,001$]. По вторичной конечной точке – угловой коэффициент изменения расчетной СКФ по сравнению с исходным уровнем – получен также подтверждающий результат: +1,36 мл/мин/1,73 м²/год на эмпаглифлозине по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) [24].

Таким образом, исследование EMPEROR-Preserved является первым в мировой практике положительным исследованием у пациентов с ХСН и ФВ > 40%. Подходы к лечению этой категории пациентов ранее были ограничены подбором диуретической терапии и влиянием на коморбидные состояния [27]. Данные результаты подтверждают, что изученная популяция пациентов имеет высокий риск ССС и госпитализаций по причине СН, а применение эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут способно кардинально изменить траекторию течения заболевания. Нефропротективный эффект препарата эмпаглифлозин у пациентов с ХСН, полученный в исследовании EMPEROR-Reduced, успешно подтвержден в популяции пациентов с ХСНпФВ и ХСНсФВ. Результаты исследования EMPEROR-Preserved дополняют программу исследований эмпаглифлозина и вместе с результатами EMPEROR-Reduced свидетельствуют о положительном влиянии препарата при ХСН независимо от ФВ ЛЖ.

На основании вышеизложенного можно заключить, что препарат эмпаглифлозин можно отнести к болезнью-модифицирующим сердечно-сосудистым лекарственным средствам в разделах лечения ХСН независимо от статуса диабета и ФВ ЛЖ у пациентов высокого ССР.

Согласованное мнение экспертов

1. Группы пациентов, которым показано лечение эмпаглифлозином

Препарат эмпаглифлозин может быть назначен пациентам с ХСН ФК II–IV по NYHA независимо от ФВ ЛЖ и статуса диабета в отсутствие противопоказаний.

2. Внесение показаний в клинические рекомендации

Предлагается внести изменения в действующие Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность» Минздрава России в разделе лечения ХСНпФВ в связи с регистрацией показания в инструкции по применению препарата: эмпаглифлозин показан взрослым пациентам с СН (ФК II–IV по классификации NYHA) и сниженной ФВ, с или без СД 2 для снижения риска ССС и госпитализации по поводу СН; для замедления снижения функции почек*.

Учитывая важность результатов исследования EMPEROR-Preserved для клинической практики, рассмотреть внесение в Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность» Минздрава России для препарата эмпаглифлозин нового показания: лечение СН у взрослых пациентов (ФК II–IV по классификации NYHA) и промежуточной (или умеренно сниженной) и сохраненной ФВ ЛЖ с или без СД 2 для снижения риска ССС и госпитализации по поводу СН и для замедления снижения функции почек.

Данное показание необходимо дополнить отметкой о том, что в инструкции по применению препарата эмпа-

глифлозин данное показание на территории РФ пока не зарегистрировано и препарат может быть внесен в рекомендацию под эгидой Минздрава России только с отметкой «#» – off label. Такая стратегия позволит быстрее преодолеть клиническую инерцию в назначении ИНГЛТ2 у данной категории больных.

3. Последовательность назначения базисных препаратов для лечения ХСН

В настоящее время ИНГЛТ2 являются частью базисной терапии ХСНпФВ и в рекомендациях Европейского кардиологического общества имеют самый высокий уровень доказательств [7]. Последовательность изучения базисной терапии ХСН не должна диктовать последовательность назначения препаратов, так как она является всего лишь исторической последовательностью изучения лекарственных средств [28]. Все препараты для лечения ХСНпФВ должны быть назначены с учетом конкретной клинической ситуации, но в максимально сжатые сроки, что обеспечит быстрое улучшение прогноза жизни больных с СН. Для лечения ХСН и ФВ > 40% необходимо назначение препаратов, доказавших влияние на прогноз, в кратчайшие сроки и использование стратегии управления коморбидными состояниями с целью замедления прогрессирования ХСН [7, 24].

4. Преодоление клинической инертности в назначении базисной терапии ХСН и ИНГЛТ2

Несмотря на усилия кардиологических сообществ развитых стран мира по внедрению подходов к лечению ХСН, основанных на доказательствах высшего уровня, наблюдается клиническая инерция в назначении комбинаций лекарственных средств и оптимальных доз препаратов для лечения ХСН [29, 30].

В опубликованном в 2020 г. международном манифесте эндокринологов определено, что недостаточное использование ИНГЛТ2 «не позволяет пациентам с СД получать жизненно важное лечение, а также подвергает их большому риску госпитализации по поводу СН и прогрессирования почечной недостаточности» [31]. Данный манифест содержит стратегии борьбы с клинической инерцией, которые могут быть применены в кардиологической практике. Учитывая неблагоприятный прогноз пациентов с ХСН в отсутствие адекватного лечения, необходимо разработать план преодоления клинической инерции в кратчайшие сроки. Это позволит ускорить процесс внедрения данных доказательной медицины в реальную клиническую практику.

Заключение

Представленные результаты программы исследований эмпаглифлозина свидетельствуют о том, что терапия этим препаратом высокоэффективна в профилактике ССС и госпитализаций по причине СН, по-видимому, независимо от ФВ ЛЖ и наличия СД. Единая доза этого препарата и отсутствие необходимости в титрации при быстром улучшении прогноза свидетельствуют об уникальности данного лекарственного средства в практике лечения ХСН. Внесение изменений в клинические рекомендации позволит ускорить процесс внедрения данного лечения в клиническую практику, а следовательно, повлиять на прогноз пациентов с ХСН на популяционном уровне.

Конфликт интересов. Совет экспертов проходил при поддержке ООО «Берингер Ингельхайм».

Conflicts of interest. The Advisory Board supported by Boehringer Ingelheim LLC.

*Инструкция по применению лекарственного препарата Джардинс ЛП-002735.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Список сокращений

АД – артериальное давление
ИНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
ЛЖ – левый желудочек
СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
ССР – сердечно-сосудистый риск
ССС – сердечно-сосудистая смерть

ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка
ХСНпФВ – хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка
ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kraiem N, Poljakov D.S., Fomin I.V., et al. Динамика распространенности хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета в Нижегородской области с 2000 по 2017 год. *Кардиология*. 2018;58(2S):25-32 [Kraiem N, Poliakov DS, Fomin IV, et al. Dynamics of the prevalence of chronic heart failure and diabetes mellitus in the Nizhny Novgorod region from 2000 to 2017. *Kardiologiya*. 2018;58(2S):25-32 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2439
- Fomin I.V. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8:7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we should do. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2016;8:7-13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
- Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(9):1095-104. DOI:10.1002/ehf.822
- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1397-402. DOI:10.1056/NEJMoa020265
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot); Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-17. DOI:10.1093/eurjhf/hft050
- Терещенко С.Н., Галивич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311-74 [Tereshchenko SN, Galivich AS, Uskach TM, et al. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;25(11):311-74 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 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
- Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):872-81. DOI:10.1002/ehf.2206
- Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4(6):464-72. DOI:10.1016/j.jchf.2016.02.017
- Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: существует ли клиническая необходимость выделения ее в отдельную подгруппу? *Кардиология*. 2018;58(12S):4-10 [Ageev FT, Ovchinnikov AG. Heart failure with intermediate ejection fraction of the left ventricle: is there a clinical need to separate it into a separate subgroup? *Kardiologiya*. 2018;58(12S):4-10 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2609
- Koh AS, Tay WT, Teng THK, et al. A comprehensive population based characterization of heart failure with mid range ejection fraction: Characteristics and outcomes in HFmrEF. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1624-34. DOI:10.1002/ehf.945
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13-41 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of Diabetes Mellitus in the Russian Federation: Clinical and Statistical Analysis According to the Federal Register of Diabetes Mellitus. *Sakharnyi diabet*. 2017;20(1):13-41 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM8664
- Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, et al. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1186-94. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.11.065
- Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6(8):678-85. DOI:10.1016/j.jchf.2018.03.006
- Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Салтыкова Д.Ф., Терещенко С.Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2015;55(5):22-8 [Oshchepkova EV, Lazareva NV, Saltykova DF, Tereshchenko SN. First results of the Russian register of chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2015;55(5):22-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/cardio.2015.5.22-8
- Shah KS, Xu H, Matsouka RA, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2476-86. DOI:10.1016/j.jacc.2017.08.074
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, 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;37(19):1526-34. DOI:10.1093/eurheartj/ehv728
- Barnett AH, 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. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):369-84. DOI:10.1016/S2213-8587(13)70208-0
- Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16:556-77. DOI:10.1038/s41574-020-0392-2
- Cowie M, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:761-72. DOI:10.1038/s41569-020-0406-8
- Anker SD, Khan MSh, Shahid I, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: reasons for optimism. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(8):1250-5. DOI:10.1002/ehf.2279
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. DOI:10.1056/NEJMoa2022190

24. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61. DOI:10.1056/NEJMoa2107038
25. Packer M, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1270-8. DOI:10.1002/ehf.1536
26. Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология.* 2020;60(4) [Vinogradova NG, Poliakov DS, Fomin IV. Analysis of mortality in patients with CHF after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologiya.* 2020;60(4) (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.4.n1014
27. Williams DM, Evans M. Are SGLT-2 Inhibitors the Future of Heart Failure Treatment? The EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced Trials. *Diabetes Ther.* 2020;11(9):1925-34. DOI:10.1007/s13300-020-00889-9
28. 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):875-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926
29. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(19):2365-83. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.015
30. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351-66. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.070
31. Schernthaner G, Shehadeh N, Ametov AS, et al. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):185. DOI:10.1186/s12933-020-01154-w

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.11.2021



OMNIDOCTOR.RU