

# Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса левого желудочка: систематический обзор и метаанализ

Е.М. Межонов<sup>1,2</sup>, З.М. Сафиуллина<sup>1</sup>, Ю.А. Вялкина<sup>1</sup>, С.В. Шалаев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

<sup>2</sup> ГБУЗ Тюменской обл. «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Согласно данным эпидемиологическим исследований, смертность среди пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) остаётся достаточно высокой. Результаты клинических исследований, в которых оценивали влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа в отношении уменьшения числа сердечно-сосудистых осложнений у этой категории пациентов, открывают широкие возможности в терапии больных хронической СН, ранее лишённых эффективных методов медикаментозного лечения.

**Цель.** Проанализировать опубликованные рандомизированные контролируемые клинические исследования оценки эффективности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа при добавлении к стандартной терапии в группе пациентов с хронической СН и ФВ ЛЖ >40%.

**Материал и методы.** Систематическое обзорное исследование научной литературы и метаанализ выполнены в соответствии с международными рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) на основании поиска источников литературы в базе данных PubMed (MEDLINE) за период с 01 января 2021 по 30 декабря 2022 года. Ключевые слова при поиске содержали MeSH-термины «heart failure preserved ejection fraction», или «HFpEF» и «empagliflozin», или «dapagliflozin», или «SGLT2». В работе не использовали фильтры по языку и типу исследования. Все виды статистического анализа проводили при помощи программы ReviewManager v. 5.4.

**Результаты.** При поиске на основе изначально избранной стратегии была отобрана 481 публикация; часть из них исключили из анализа в связи с несоответствием критериям включения, в итоге в работу нами включены 2 клинических исследования. Общее число пациентов в исследованиях составило 12 251 (6128 человек получали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа, 6123 – плацебо). У пациентов, получавших указанные препараты, на 20% реже регистрировали комбинированную конечную точку (отношение шансов, ОШ=0,80; 95% доверительный интервал, ДИ, 0,72–0,87;  $p < 0,001$ ), что в первую очередь обусловлено снижением частоты госпитализации в связи с острой декомпенсацией СН на 26% (ОШ=0,74, 95% ДИ 0,66–0,83;  $p < 0,001$ ). Отмечена некоторая тенденция к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин (ОШ=0,88, 95% ДИ 0,77–1,01;  $p=0,06$ ), в то время как влияния на частоту смерти от всех причин нами не отмечено (ОШ 0,96, 95% ДИ 0,87–1,06;  $p=0,38$ ).

**Заключение.** Наша работа демонстрирует возможности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа в снижении частоты госпитализации в связи с острой декомпенсацией СН у пациентов с умеренно сниженной и сохранённой ФВ ЛЖ.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса левого желудочка, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа, эмпаглифлозин, дапаглифлозин

**Для цитирования:** Межонов Е.М., Сафиуллина З.М., Вялкина Ю.А., Шалаев С.В. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса левого желудочка: систематический обзор и метаанализ. CardioСоматика. 2022. Т. 10, N 4. С. 198–205. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS121347>

## ОБОСНОВАНИЕ

Согласно эпидемиологическим данным, годовая смертность среди пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составляет от 20 до 29%, а общая распространённость увеличивается с возрастом населения [1, 2]. Несмотря на то, что пациенты имеют сохранённую ФВ ЛЖ, СН в этой клинической группе также ассоциируется с ухудшением качества жизни, значительными функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, которые подобны таковым у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [1].

В прежних [3] и текущих рекомендациях [4, 5] отмечена эффективность ряда групп препаратов (например, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – иАПФ, β-блокаторов, антагонистов минералокортикоидов), которые улучшали исходы у пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ, но при этом до сих пор не была установлена явная польза от их применения среди пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ.

Многочисленные исследования ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа (или ингибиторов SGLT2 – глифлозинов), которые были разработаны для лечения сахарного диабета 2-го типа

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов  
 АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина  
 АРНИ – ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина  
 ДИ – доверительный интервал  
 иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
 ИМТ – индекс массы тела  
 ОШ – отношение шансов  
 СД – сахарный диабет 2-го типа

СН – сердечная недостаточность  
 ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
 ФК – функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA  
 NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида  
 NYHA – New York Heart Association  
 SGLT2 – натрий-глюкозный котранспортёр 2-го типа

# Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis

Evgeny M. Mezhonov<sup>1,2</sup>, Zemfira M. Safullina<sup>1</sup>, Yulia A. Vyalkina<sup>1</sup>, Sergey V. Shalaev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital No 1, Tyumen, Russia

## ABSTRACT

**Background.** Epidemiological studies show that mortality among patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction remains high. In recent clinical studies, inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 are showing promise in reducing cardiovascular complications in patients with chronic heart failure who need effective drug treatment.

**Aim.** We aimed to analyze published randomized controlled clinical trials evaluating the effectiveness of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, added to standard therapy, in a group of patients with chronic heart failure and a left ventricular ejection fraction over 40%.

**Materials and methods.** A systematic review and meta-analysis of the scientific literature were performed according to the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. A literature search of the PubMed database for the period from January 2021 to December 2022 was performed. The search keywords included the following MeSH terms: "heart failure preserved ejection fraction" or "HFpEF" and "empagliflozin" or "dapagliflozin" or "SGLT2." The search did not use filters for language or type of study. All statistical analyses were performed using the RevMan version 5.4 (Copenhagen, the Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

**Results.** The initial search retrieved 481 publications. After further screening and exclusions for non-compliance with the inclusion criteria, two clinical studies were included. There were 12 251 patients in total, 6128 received sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, 6123 received placebo. Patients treated with these drugs were 20% less likely to have a combined endpoint (odds ratio [OR] 0.80, 95% confidence interval [CI] 0.72–0.87;  $p < 0.001$ ). This was primarily due to a 26% decrease in the frequency of hospitalization for acute decompensation of heart failure (OR 0.74, 95% CI 0.66–0.83;  $p < 0.001$ ). There was a trend toward decreased mortality from cardiovascular causes (OR 0.88, 95% CI 0.77–1.01;  $p = 0.06$ ), while no effect was observed on all-cause mortality (OR 0.96, 95% CI 0.87–1.06;  $p = 0.38$ ).

**Conclusions.** The meta-analysis shows the potential of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors to reduce hospitalization for acute decompensation of heart failure in patients with a moderately reduced and preserved left ventricular ejection fraction.

**Keywords:** heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, sodium-glucose transporter 2 inhibitors, empagliflozin, dapagliflozin

**For citation:** Mezhonov EM, Safullina ZM, Vyalkina YuA, Shalaev SV. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *CardioSomatics*. 2022;10(4):198–205.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS121347>

(СД), первоначально показали положительный эффект в отношении прогноза пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ вне зависимости от наличия или отсутствия СД (дапаглифлозин, эмпаглифлозин) [6–8]. В дальнейшем положительные результаты использования глифлозинов в отношении уменьшения числа сердечно-сосудистых осложнений были зарегистрированы и среди больных СН с сохранённой ФВ ЛЖ как страдающих СД, так и без него. В исследовании EMPEROR-Preserved [9] была впервые продемонстрирована эффективность эмпаглифлозина в отношении снижения комбинированной первичной точки (риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН) у пациентов с умеренно сниженной (>40%) или сохранённой (≥50%) ФВ ЛЖ. В недавно завершившемся исследовании DELIVER [10] лечение дапаглифлозином приводило к статистически значимому снижению риска наступления первичного комбинированного исхода (ухудшение, определяемое как госпитализация или срочный визит по поводу СН, или сердечно-сосудистая смерть) по сравнению с плацебо. Поскольку в обоих исследованиях (и EMPEROR-Preserved [9], и DELIVER [10]) рассматривали пероральный ингибитор SGLT2 (эмпаглифлозин или дапаглифлозин) у пациентов с СН и ФВ ЛЖ >40% с аналогичными критериями включения и исключения, похожими комбинированными точками, представляется важным уточнить сходства и различия полученных результатов, оценить влияние на комбинированную конечную точку в зависимости от наличия или отсутствия СД и градации ФВ ЛЖ, а также оценить влияние на смерть от сердечно-сосудистых причин.

**Цель исследования** – проанализировать опубликованные рандомизированные контролируемые клинические исследования для оценки эффективности ингибиторов SGLT2 при добавлении их к стандартной терапии в группе пациентов с хронической СН и ФВ ЛЖ >40%.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематическое обзорное исследование и метаанализ выполнены в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [11].

### ПРОТОКОЛ И РЕГИСТРАЦИЯ

Протокол исследования разрабатывали итеративно в процессе пилотного поиска, отбора и анализа источников литературы. Регистрацию и публикацию протокола не выполняли.

### ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ И ПОИСК

Проводили поиск существующей в базе данных PubMed (MEDLINE) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) литературы в период с 01 января 2021 по 30 декабря 2022 года. Ключевые слова поиска содержали MeSH-термины «heart failure preserved ejection fraction», или «HFpEF» и «empagliflozin», или «dapagliflozin», или «SGLT2». В работе не применяли фильтры по языку и типу исследования.

### КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

- *Другие критерии включения:* представление в результатах исследования частоты госпитализации по поводу СН, смерти от сердечно-сосудистых причин, смерти от всех причин, а также возраст пациентов старше 18 лет.
- Обзоры и мнения экспертов, а также исследования, результаты которых опубликованы только в виде тезисов, *исключали* из анализа.
- В обнаруженных при применении ключевых поисковых слов статьях был осуществлён ручной поиск ссылок с целью обнаружения дополнительных исследований по указанной проблеме, которые могут представлять интерес.
- Двое авторов независимо друг от друга изучали заголовки и аннотации публикаций на предмет их соответствия критериям включения; в случае возникновения разногласий публикацию анализировал третий автор, и разногласия устраняли путём коллективного обсуждения.
- Включённые в работу исследования были подробно рассмотрены для установления клинико-демографических характеристик пациентов, частоты госпитализации по поводу СН, смерти от сердечно-сосудистых причин, смерти от всех причин.

### СИНТЕЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для оценки систематической ошибки исследований использовали Кокрейновский инструмент оценки риска RoB2 [12]. Все виды статистического анализа выполнены при помощи пакета программ ReviewManager (RevMan) v. 5.4 (The Cochrane Collaboration, Великобритания). Статистическую гетерогенность исследований количественно оценивали критерием  $\chi^2$  и статистики  $I^2$ . Для дихотомизированных данных рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Модель случайных эффектов использовали в случае  $p < 0,10$  или  $I^2 > 50\%$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### ОТБОР ИСТОЧНИКОВ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Общее число публикаций на основе изначально избранной стратегии поиска составило 481. После изучения названий и аннотаций к статьям из дальнейшего анализа были исключены 467 публикаций. Прочитав полнотекстовые версии остальных 14 исследований, мы удалили ещё 12 работ: 6 из них являлись дубликатами, ещё 6 – литературными обзорами и мнениями экспертов (рис. 1).

### ХАРАКТЕРИСТИКИ ИСТОЧНИКОВ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

По итогам отбора в нашу работу были включены 2 имеющих на сегодняшний день клинических исследования – EMPEROR-Preserved [9] и DELIVER [10] – в которых изучали эмпаглифлозин (10 мг) и дапаглифлозин (10 мг) vs плацебо соответственно у пациентов с хронической СН II–IV функционального класса по NYHA (New York Heart Association) и ФВ ЛЖ  $>40\%$ . С целью верификации хронической СН в обоих исследованиях к критериям включения относилось повышение содержания N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида  $>300$  пг/мл для пациентов с синусовым ритмом и  $>600$  пг/мл – для больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий в исследовании DELIVER [10] и  $>900$  пг/мл вне зависимости от нарушения ритма сердца в исследовании EMPEROR-Preserved [9]. Кроме того, было необходимо объективное подтверждение структурных нарушений сердца, соответствующих диастолической дисфункции левого желудочка, таких как гипертрофия миокарда левого желудочка или увеличение левого предсердия (протокол EMPEROR-Preserved [9] позволял

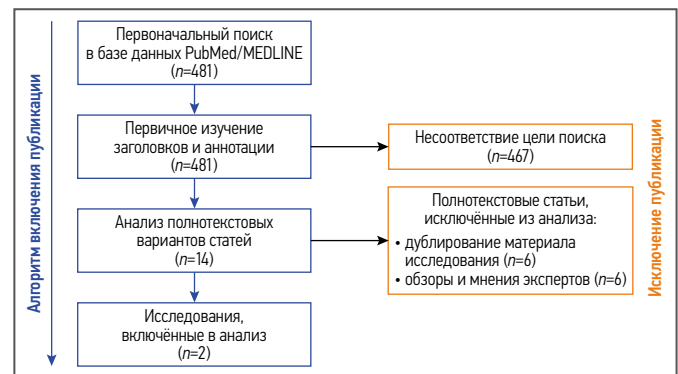


Рис. 1. Алгоритм отбора публикаций для анализа.

Fig. 1. Algorithm for selecting publications for analysis.

включать в исследование пациентов без этого критерия в случае документированной госпитализации по причине декомпенсации СН в течение предшествующих 12 мес). Медиана наблюдения составила 26,2 мес в исследовании EMPEROR-Preserved [9] и 27,6 мес – в исследовании DELIVER [10]. В качестве комбинированной первичной конечной точки в исследовании EMPEROR-Preserved [9] выступали случаи смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по причине декомпенсации СН; в исследовании DELIVER [10] к конечной точке дополнительно относили неотложные визиты с необходимостью внутривенной терапии по поводу СН.

Клиническая характеристика и патогенетическая терапия пациентов, включённых в исследование, представлены в табл. 1 и 2. По сравнению с участниками исследования EMPEROR-Preserved [9], пациенты, включённые в исследование DELIVER [10], имели несколько более низкую частоту СД (45% vs 49%), более высокую частоту III функционального класса СН (26% vs 18%), а также с большей вероятностью лечились ингибиторами ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) в начале исследования (5% vs 2%).

### КРИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИСТОЧНИКОВ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Оценка систематической ошибки исследований произведена с использованием инструмента RoB2, по её итогам ни одно из исследований не было расценено как имеющее общий высокий риск систематической ошибки.

Всего в систематический обзор и метаанализ были включены 12 251 пациент (6128 человек получали ингибиторы SGLT2, ещё 6123 – плацебо).

Результаты нашего исследования показали, что у пациентов, получавших ингибиторы SGLT2, на 20% реже наступала комбинированная конечная точка (ОШ=0,80, 95% ДИ 0,72–0,87;  $p < 0,001$ ), что в первую очередь обусловлено снижением частоты госпитализации в связи с острой декомпенсацией СН на 26% (ОШ=0,74, 95% ДИ 0,66–0,83;  $p < 0,001$ ; рис. 2, А, В). Имелась некоторая тенденция к снижению уровня смертности от сердечно-сосудистых причин (ОШ=0,88, 95% ДИ 0,77–1,01;  $p=0,06$ ), в то время как влияния на частоту смерти от всех причин нами не отмечено (ОШ=0,96, 95% ДИ 0,87–1,06;  $p=0,38$ ; рис. 2, С, Д).

Объединённые эффекты лечения для соответствующей первичной конечной точки в каждом исследовании (время до первой госпитализации по поводу СН или смерти от сердечно-сосудистых причин) для подгрупп в зависимости от наличия или отсутствия СД представлены на рис. 3. Эмпаглифлозин и дапаглифлозин демонстрировали положительное влияние вне зависимости от наличия или отсутствия СД (ОШ=0,81, 95% ДИ 0,71–0,92;  $p < 0,001$  и ОШ=0,78, 95% ДИ 0,68–0,90;  $p < 0,001$  соответственно).

Объединённые эффекты лечения для первичной конечной точки в зависимости от градации ФВ ЛЖ (от  $>40\%$  до  $<50\%$ , от

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включённых в систематический обзор и метаанализ  
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients included in the systematic review and meta-analysis

Показатель	EMPEROR-Preserved [9]		DELIVER [10]	
	Эмпаглифлозин	Плацебо	Дапаглифлозин	Плацебо
Число участников, n	2997	2991	3131	3132
Возраст, лет	71,8±9,3	71,9±9,6	71,8±9,6	71,5±9,5
Женщины, n (%)	1338 (44,6)	1338 (44,7)	1364 (43,6)	1383 (44,2)
ФК по NYHA, n (%)				
I	3 (0,1)	1 (<0,1)	0	0
II	2432 (81,1)	2451 (81,9)	2314 (73,9)	2399 (76,6)
III	552 (18,4)	531 (17,8)	807 (25,8)	724 (23,1)
IV	10 (0,3)	8 (0,3)	10 (0,3)	8 (0,3)
ФВ ЛЖ, %:	54,3±8,8	54,3±8,8	54,0±8,6	54,3±8,9
от >40 до <50, n (%)	995 (33,2)	988 (33,0)	1067 (34,1)	1049 (33,5)
от ≥50 до <60, n (%)	1028 (34,3)	1030 (34,4)	1133 (36,2)	1123 (35,9)
≥60, n (%)	974 (32,5)	973 (32,5)	931 (29,7)	960 (30,7)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,77±5,8	29,90±5,9	29,8±6,2	29,90±6,1
NT-проBNP, пг/мл, Me (Q1–Q3)	994 (501–1740)	946 (498–1725)	1408 (956–2256) 729 (472–1299)*	1387 (965,5–2180,5) 704 (567–1265)*
СКФ, мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	60,6±19,8	60,6±19,9	61±19	61±19
СКФ <60 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	1504 (50,2%)	1484 (49,6%)	1516 (48,4%)	1554 (49,6%)
СД, n (%)	1466 (48,9%)	1472 (49,2%)	1401 (44,7%)	1405 (44,9%)
Госпитализации по поводу ОДСН, n (%)	699 (23,3%)	670 (22,4%)	1270 (40,6%)	1269 (40,5%)

*Примечание.* \* – для пациентов с фибрилляцией / трепетанием предсердий и в отсутствие этих нарушений ритма соответственно. ФК – функциональный класс, NYHA – New York Heart Association, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, NT-проBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СД – сахарный диабет, ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности.  
*Note.* \* – for patients with atrial fibrillation / flutter and in the absence of these arrhythmias, respectively. ФК – functional class NYHA – New York Heart Association, ФВ ЛЖ – left ventricular ejection fraction, ИМТ – body mass index, NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, СКФ – glomerular filtration rate, СД – diabetes mellitus, ОДСН – acute decompensated heart failure.

Таблица 2. Патогенетическая терапия пациентов, включённых в систематический обзор и метаанализ  
Table 2. Pathogenetic therapy of patients included in the systematic review and meta-analysis

Группы препаратов	EMPEROR-Preserved [9]		DELIVER [10]	
	Эмпаглифлозин	Плацебо	Дапаглифлозин	Плацебо
иАПФ / АРА / АРНИ, n (%)	2428 (81,0)	2404 (80,4)	2442 (78,0)	2426 (77,4)
АРНИ, n (%)	65 (2,2)	69 (2,3)	165 (5,3)	136 (4,3)
β-адреноблокаторы, n (%)	2598 (86,7)	2569 (85,9)	2592 (82,8)	2585 (82,5)
АМКР, n (%)	1119 (37,3)	1125 (37,6)	1340 (42,8)	1327 (42,4)

*Примечание.* иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, АРНИ – ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.  
*Note.* иАПФ – angiotensin-converting enzyme inhibitors, АРА – angiotensin receptor antagonists, АРНИ – angiotensin receptor and neprilysin inhibitors, АМКР – mineralocorticoid receptor antagonists.

≥50% до <60% и ≥60%) сохранялись во всех группах, снижая риск во всём указанном спектре ФВ ЛЖ:

- на 21% в подгруппе ФВ ЛЖ от >40% до <50% (ОШ=0,79, 95% ДИ 0,67–0,92;  $p=0,003$ );
- на 22% в подгруппе ФВ ЛЖ от ≥50% до <60% (ОШ=0,78, 95% ДИ 0,66–0,91;  $p=0,002$ );
- на 18% в подгруппе ФВ ЛЖ ≥60% (ОШ=0,82, 95% ДИ 0,69–0,98;  $p=0,03$ ; рис. 4).

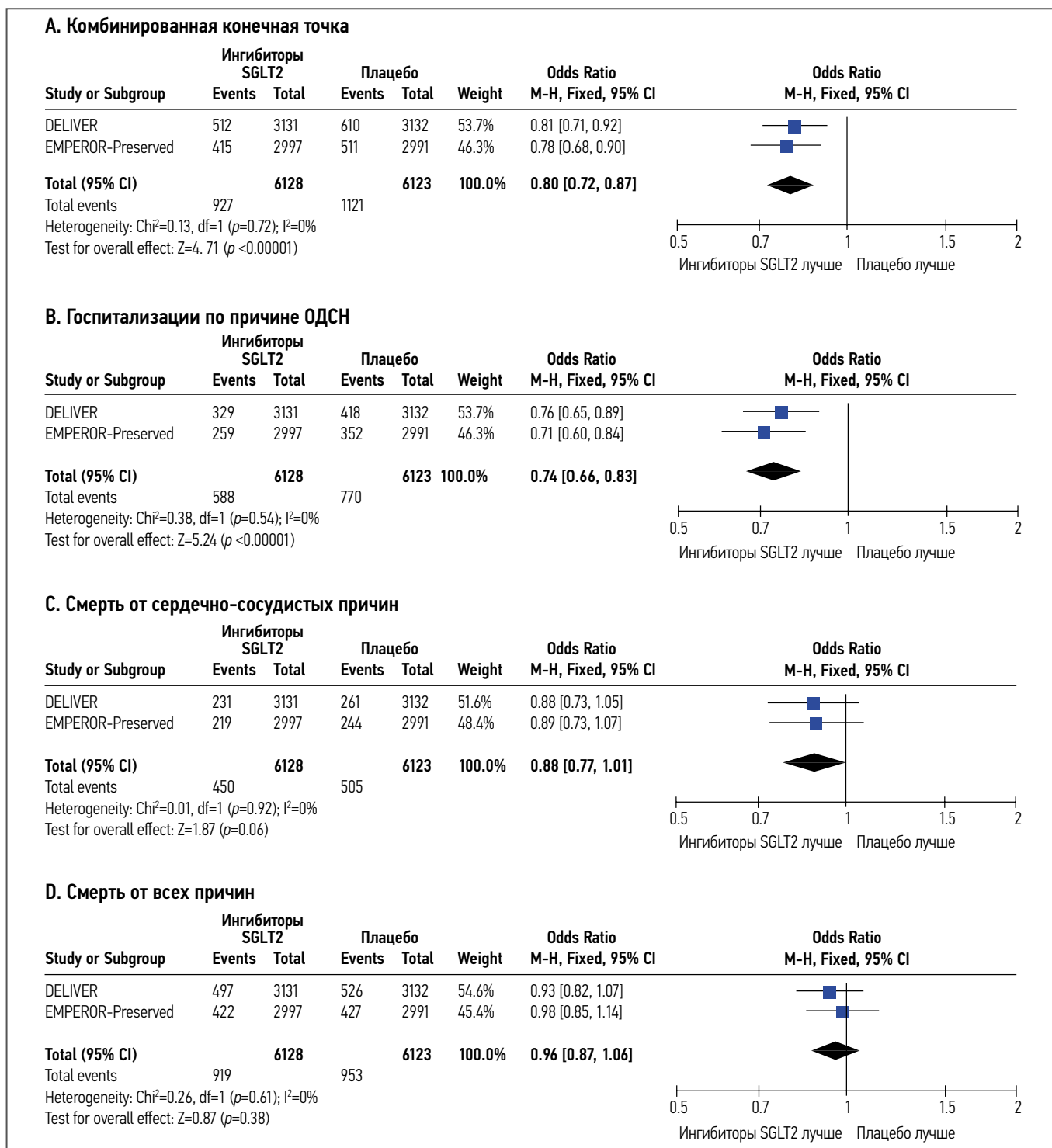
Результаты тестов на гетерогенность указывали на отсутствие статистически значимой гетерогенности различий по выраженности эффекта терапии между исследованиями, в связи с чем была использована модель фиксированного эффекта. При оценке публикационного смещения на диаграммах funnel plot не обнаружено смещения публикации в сторону положительного или отрицательного влияния ингибиторов SGLT2 на частоту наступления конечных точек.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Наша работа является систематическим обзором и метаанализом 2 основных клинических исследований, оценивающих эффект ингибиторов SGLT2 у пациентов с хронической СН и ФВ ЛЖ >40% с наличием или отсутствием СД. Результаты, полученные в работе, подчёркивают согласованность данных этих 2 исследований о положительном влиянии эмпаглифлозина и дапаглифлозина на прогноз пациентов с хронической СН с умеренно сниженной и сохранённой ФВ ЛЖ.

Основными особенностями исследования DELIVER [10], которые отличают его от EMPEROR-Preserved [9], стали использование дапа-, а не эмпаглифлозина, и включение пациентов, у которых ФВ ЛЖ ранее составляла ≤40% и впоследствии на фоне лечения улучшилась более чем до 40% (то есть пациенты с СН и



**Рис. 2. Систематический обзор и метаанализ исследований EMPEROR-Preserved [9] и DELIVER [10].** Рисунок демонстрирует влияние ингибиторов SGLT2 на комбинированную конечную точку (A), госпитализацию по причине ОДСН (B), смерть от сердечно-сосудистых причин (C), смерть от всех причин (D).

*Примечание.* ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; синие квадраты показывают взвешенный размер эффекта, их размер соответствует весу исследования; чёрные отрезки – 95% ДИ (CI); чёрный ромб отражает средневзвешенное значение ОШ (Odds Ratio).

**Fig. 2. Systematic review and meta-analysis of the EMPEROR-Preserved [9] and DELIVER [10] studies.**

The figure shows the effect of SGLT2 inhibitors on the composite endpoint (A), hospitalization for acute decompensated heart failure (ADHF) (B), death from cardiovascular causes (C), death from all causes (D).

*Note.* ADHF – acute decompensated heart failure; blue squares show the weighted effect size, where their size corresponds to the weight of the study; black bars show 95% CI (confidence interval); black diamond shows the weighted mean OR (odds ratio).

улучшенной ФВ ЛЖ). Помимо подтверждения основных результатов исследования EMPEROR-Preserved [9], анализ подгрупп в исследовании DELIVER [10] показал новые результаты, свидетельствующие о пользе лечения ингибиторами SGLT2 пациентов с ФВ ЛЖ ≥60% и среди пациентов с ФВ ЛЖ, которая улучшилась

более чем до 40% (то есть у пациентов с улучшенной на фоне лечения ФВ ЛЖ). Недавно опубликованные обзоры и рекомендации подчёркивают тот факт, что пациенты с СН и улучшенной ФВ ЛЖ имеют худшие исходы, чем пациенты без СН в анамнезе, даже когда ФВ ЛЖ улучшилась до нормального диапазона [5, 13], что

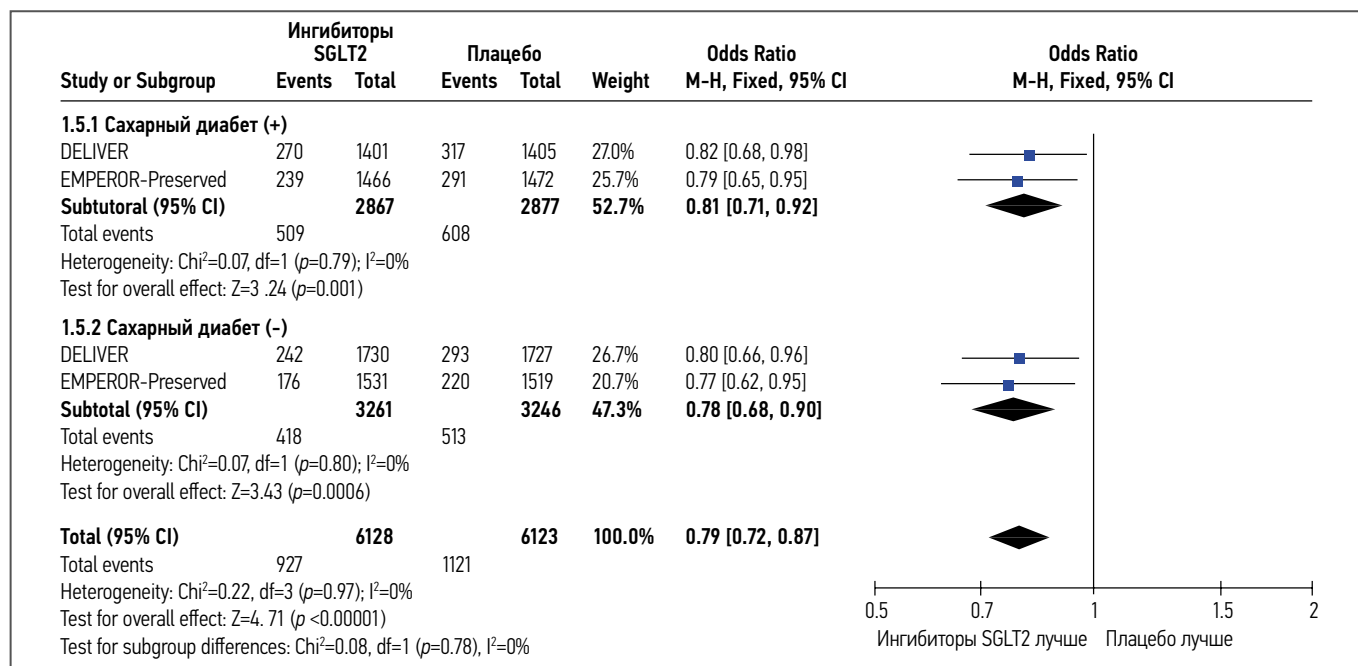


Рис. 3. Влияние ингибиторов SGLT2 на комбинированную конечную точку в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета.

Примечание. Синие квадраты показывают взвешенный размер эффекта, их размер соответствует весу исследования; чёрные отрезки – 95% ДИ (CI); чёрный ромб отражает средневзвешенное значение ОШ (Odds Ratio).

Fig. 3. Effect of SGLT2 inhibitors on the composite endpoint of the presence or absence of diabetes mellitus.

Note. Blue squares show the weighted effect size, where their size corresponds to the weight of the study; black bars show 95% ДИ (confidence interval); black diamond shows the weighted mean ОШ (odds ratio).

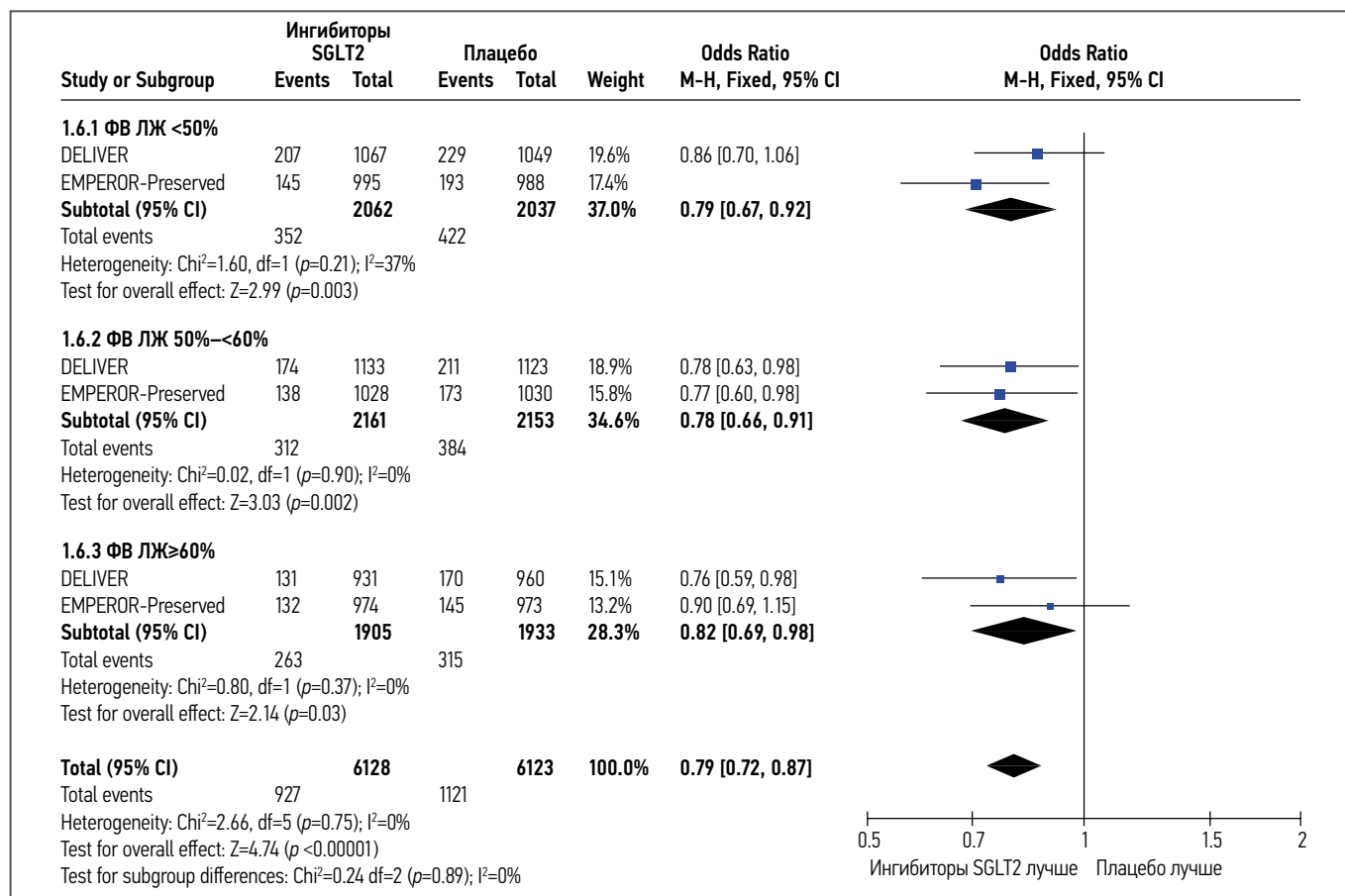


Рис. 4. Влияние ингибиторов SGLT2 на комбинированную конечную точку в зависимости от градации фракции выброса левого желудочка.

Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; синие квадраты показывают взвешенный размер эффекта, их размер соответствует весу исследования; чёрные отрезки – 95% ДИ (CI); чёрный ромб отражает средневзвешенное значение ОШ (Odds Ratio).

Fig. 4. Effect of SGLT2 inhibitors on the composite endpoint as a function of LVEF gradation in left ventricular ejection fraction.

Note. ФВ ЛЖ - left ventricular ejection fraction; blue squares show the weighted effect size, where their size corresponds to the weight of the study; black bars show 95% ДИ (confidence interval); black diamond shows the weighted mean ОШ (odds ratio).

демонстрирует важную практическую дополнительную пользу добавления ингибитора SGLT2 в схему лечения.

В дополнительных анализах подгрупп, определённых заранее, исследование DELIVER расширило результаты EMPEROR-Preserved, продемонстрировав явную пользу ингибиторов SGLT2 среди пациентов с индексом массы тела  $\geq 30$  и среди лиц с более тяжёлыми симптомами СН (функциональный класс III или IV по NYHA).

Ещё один ингибитор SGLT2 сотаглифлозин также показал положительный клинический результат независимо от величины ФВ ЛЖ. Так, в исследовании SOLOIST-WHF [14] сотаглифлозин назначали сразу при поступлении пациентов с СД с декомпенсацией СН (подтверждённой повышением содержания натрийуретических пептидов) в стационар. Установлено, что при медиане длительности наблюдения в 9 мес частота наступления комбинированной конечной точки – госпитализации в связи с декомпенсацией СН и сердечно-сосудистой смертности – в группе сотаглифлозина оказалась статистически значимо ниже (ОШ=0,71, 95% ДИ 0,56–0,89). Эти данные дополняют предыдущие выводы исследования EMPULSE [15], которое продемонстрировало, что начало приёма эмпаглифлозина в стационаре у госпитализированных по поводу острой СН пациентов по сравнению с плацебо привело к значительному клиническому преимуществу в отношении частоты смерти от всех причин, эпизодов острой СН и времени до первого случая её наступления, улучшения качества жизни по результатам Канзасского опросника для больных кардиомиопатией; у пациентов с рано начатым лечением отмечали улучшение симптоматики независимо от величины ФВ ЛЖ. Данные исследования SOLOIST-WHF [14] также показали, что у пациентов с СД и недавним обострением СН терапия сотаглифлозином, начатая до или вскоре после выписки, привела к статистически значимому снижению смертей от сердечно-сосудистых причин, госпитализаций и срочных посещений по поводу обострения СН.

Таким образом, ингибиторы SGLT2 снижали риск наступления сердечно-сосудистой смерти и частоту госпитализаций по поводу СН у широкого круга пациентов с СН, что подтверждает роль этих препаратов в качестве базовой терапии СН вне зависимости от величины ФВ ЛЖ и наличия или отсутствия СД [13].

#### ОГРАНИЧЕНИЯ

К ограничениям исследования можно отнести следующие: нами не проводилась регистрация и публикация протокола, поиск был ограничен только базой данных PubMed (MEDLINE) и списками литературы отобранных статей.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый нами систематический обзор и метаанализ демонстрирует возможности ингибиторов SGLT2 эмпа- и дапаглифлозина в снижении частоты госпитализации в связи с острой декомпенсацией СН у пациентов с умеренно сниженной и сохранённой ФВ ЛЖ, причём эти преимущества наблюдаются независимо от наличия или отсутствия у больного СД. Рандомизированные контролируемые испытания ингибиторов SGLT2 при всех стадиях СН (от острой до хронической), по всему спектру величин ФВ ЛЖ, у лиц с СД и хронической болезнью почек и без них последовательно показывали значительное снижение как суррогатных, так и клинических конечных точек. Учитывая безопасность и хорошую переносимость этих препаратов, при отсутствии противопоказаний ингибиторы SGLT2 следует рассматривать как необходимый компонент медикаментозной терапии для всех пациентов с СН.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**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.

**Вклад авторов.** Е.М. Межонов – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; З.М. Сафиуллина, Ю.А. Вялкина – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания; С.В. Шалаев – обоснование исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

**Authors' contribution.** E.M. Mezhonov – concept and design development, analysis and interpretation of data, substantiation of the research, verification of critical intellectual content, final approval to submit the manuscript for publication; Z.M. Safullina and Yu.A. Vyalkina – concept and design development, analysis and interpretation of data, substantiation of the research, verification of critical intellectual content; S.V. Shalaev – substantiation of the research, verification of critical intellectual content, final approval to submit the manuscript for publication.

#### Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Межонов Евгений Михайлович** – д-р мед. наук, доц. каф. кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи института клинической медицины ФГБОУ ВО ТюмГУ, врач-кардиолог ГБУЗ ТО ОКБ № 1. Адрес: Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; тел.: +7 (3452) 29-43-08; e-mail: emmrus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6086-4578; eLibrary SPIN: 2935-9617

**Сафиуллина Земфира Мидхатовна** – д-р мед. наук, профессор каф. кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи института клинической медицины ФГБОУ ВО ТюмГУ. E-mail: safullina@tokb.ru; ORCID: 0000-0002-6485-1061; eLibrary SPIN: 9112-2130

**Вялкина Юлия Александровна** – канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной терапии с курсом эндокринологии института клинической медицины ФГБОУ ВО ТюмГУ. E-mail: yulia31052008@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6470-5606; eLibrary SPIN: 4237-5048

✉ **Evgeny M. Mezhonov**, MD, D. Sci. (Med.), associate professor, Tyumen State Medical University, cardiologist Regional Clinical Hospital No 1. Address: 54 Odesskay Str., 625023. Tyumen, Russia; Phone: +7 (3452) 29-43-08; e-mail: emmrus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6086-4578; eLibrary SPIN: 2935-9617

**Zemfira M. Safullina** – MD, D. Sci. (Med.), professor, Tyumen State Medical University. E-mail: safullina@tokb.ru; ORCID: 0000-0002-6485-1061; eLibrary SPIN: 9112-2130

**Yulia A. Vyalkina** – MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor, Tyumen State Medical University. E-mail: yulia31052008@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6470-5606; eLibrary SPIN: 4237-5048

## Информация об авторах / Information about the authors

**Шалаев Сергей Васильевич** – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, заведующий каф. кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи института клинической медицины ФГБОУ ВО ТюмГМУ, начальник центра сердца и сосудов ГБУЗ ТО ОКБ № 1. E-mail: Shalaev@tokb.ru; ORCID: 0000-0003-2724-4016; eLibrary SPIN: 5285-0082

**Sergey V. Shalaev** – MD, D. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of RAS, Tyumen State Medical University, head of the center of the heart and blood vessels Regional Clinical Hospital No 1. E-mail: Shalaev@tokb.ru; ORCID: 0000-0003-2724-4016; eLibrary SPIN: 5285-0082

## ЛИТЕРАТУРА

- Dunlay S.M., Roger V.L., Redfield M.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction // *Nat Rev Cardiol.* 2017. Vol. 14, N 10. P. 591–602. doi: 10.1038/nrcardio.2017.65
- Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., et al. Heart disease and stroke statistics – 2020 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* 2020. Vol. 141, N 9. P. e139–e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur Heart J.* 2016. Vol. 37, N 27. P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur Heart J.* 2021. Vol. 42, N 36. P. 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // *J Am Coll Cardiol.* 2022. Vol. 79, N 17. P. 1757–1780. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012
- Braunwald E. Glicofins in the management of cardiovascular disease // *N Engl J Med.* 2022. Vol. 386, N 21. P. 2024–2034. doi: 10.1056/NEJMra2115011
- McMurray J.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. Vol. 381, N 21. P. 1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
- Packer M., Anker S.D., Butler J., et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 383, N 15. P. 1413–1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
- Anker S.D., Butler J., Filippatos G., et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction // *N Engl J Med.* 2021. Vol. 385, N 16. P. 1451–1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
- Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B., et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction // *N Engl J Med.* 2022. Vol. 387, N 12. P. 1089–1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews // *BMJ.* 2021; N 372:P. 71. doi:10.1136/bmj.n71
- Higgins J.P.T., Altman D.G., Gotzsche P.C., et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials // *BMJ.* 2011. N 343. P. d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928
- Wilcox J.E., Fang J.C., Margulies K.B., Mann D.L. Heart failure with recovered left ventricular ejection fraction: JACC scientific expert panel // *J Am Coll Cardiol.* 2020. Vol. 76, N 6. P. 719–734. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.075
- Bhatt D.L., Szarek M., Steg P.G., et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure // *N Engl J Med.* 2021. Vol. 384, N 2. P. 117–128. doi: 10.1056/NEJMoa2030183
- Voors A.A., Angermann C.E., Teerlink J.R., et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial // *Nat Med.* 2022. Vol. 28, N 3. P. 568–574. doi: 10.1038/s41591-021-01659-1

## REFERENCES

- Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(10):591–602. doi: 10.1038/nrcardio.2017.65
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics – 2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):e139–e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- 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):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):1757–1780. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012
- Braunwald E. Glicofins in the management of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2022;386(21):2024–2034. doi: 10.1056/NEJMra2115011
- 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
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413–1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451–1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089–1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
- Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928
- Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart failure with recovered left ventricular ejection fraction: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(6):719–734. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.075
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117–128. doi: 10.1056/NEJMoa2030183
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022;28(3):568–574. doi: 10.1038/s41591-021-01659-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.11.2022

Статья опубликована / Article published: 11.01.2023