

Дополнительные возможности в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-REDUCED

Резолюция онлайн совещания экспертов Москвы
Москва, 30 октября 2020

Лебедева А.Ю., Котешкова О.М., Джюева О.Н., Гиляревский С.Р.*, Ускач Т.М., Новикова М.С., Орлова Я.А., Калашников В.Ю., Привалов Д.В., Ананичева Н.А., Гиляров М.Ю., Эрлих А.Д.

На состоявшемся 30 октября 2020 г. онлайн совещании экспертов были рассмотрены итоги международного многоцентрового исследования EMPEROR-REDUCED и был принят ряд предложений и рекомендаций, касающихся дальнейшего изучения сердечно-сосудистых и почечных эффектов эмпаглифлозина и его применения в клинической практике у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса.

Ключевые слова: эмпаглифлозин, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая смертность, хроническая болезнь почек, исследование EMPEROR-REDUCED.

Для цитирования: Лебедева А.Ю., Котешкова О.М., Джюева О.Н., Гиляревский С.Р., Ускач Т.М., Новикова М.С., Орлова Я.А., Калашников В.Ю., Привалов Д.В., Ананичева Н.А., Гиляров М.Ю., Эрлих А.Д. Дополнительные возможности в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-REDUCED. Резолюция он-лайн совещания экспертов Москвы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):165-168. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-03.

Additional Features in the Treatment of Patients with Chronic Heart Failure. From EMPA-REG OUTCOME Study to EMPEROR-REDUCED Study. Resolution of the On-line Scientific Meeting of Moscow Experts
Moscow, 10/30/2020

Lebedeva A.Yu., Koteschkova O.M., Dzhioeva O.N., Gilyarevsky S.R.*, Uskach T.M., Novikova M.S., Orlova Ya.A., Kalashnikov V.Yu., Privalov D.V., Ananicheva N.A., Gilyarov M.Yu., Erlikh A.D.

The results of the international multicenter study EMPEROR-REDUCED were reviewed the on-line scientific meeting of Moscow experts on October 30, 2020. Some proposals and recommendations for further study of the cardiovascular and renal effects of empagliflozin and its use in clinical practice in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction were accepted.

Key words: empagliflozin, chronic heart failure, cardiovascular mortality, chronic kidney disease, EMPEROR-REDUCED study.

For citation: Lebedeva A.Y., Koteschkova O.M., Dzhioeva O.N., Gilyarevsky S.R., Uskach T.M., Novikova M.S., Orlova Ya.A., Kalashnikov V.Y., Privalov D.V., Ananicheva N.A., Gilyarov M.Y., Erlikh A.D. Additional Features in the Treatment of Patients with Chronic Heart Failure. From EMPA-REG OUTCOME Study to EMPEROR-REDUCED Study. Resolution of the On-line Scientific Meeting of Moscow Experts. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):165-168. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-03.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sgilarevsky@rambler.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее частой причиной смерти больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и приводит к повторным госпитализациям, что представляет большую нагрузку на систему здравоохранения [1,2]. Несмотря на наличие широкого выбора медикаментов для лечения ХСН, позволяющих улучшить выживаемость пациентов, прогноз заболевания остается неблагоприятным [2]. У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (НГЛТ-2) достоверно снижают риск госпитализации

по причине сердечной недостаточности и замедляют прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), показывая преимущества, которыми не обладает больше ни одна группа противодиабетических препаратов. В исследовании EMPA-REG OUTCOME эмпаглифлозин позволил снизить относительный риск госпитализации по причине сердечной недостаточности на 35%, а относительный риск сердечно-сосудистой смерти снизился на 38% [3]. Кроме того, риск возникновения или обострения нефропатии был на 39% ниже среди пациентов, получавших эмпаглифлозин в составе современной комбинированной терапии, по сравнению с получавшими плацебо [4]. Эти кардиоренальные преимущества не могут быть объяснены действием ингибиторов НГЛТ-2 на снижение уровня глюкозы в

Received/Поступила: 20.01.2021

Accepted/Принята в печать: 21.01.2021

крови, поскольку аналогичные эффекты не наблюдаются у антидиабетических препаратов, которые обладают более сильным антигипергликемическим действием [5]. В результате этого наблюдения была сформирована гипотеза, что ингибиторы НГЛТ-2 могут оказывать кардиопротективное и нефропротективное действие независимо от причины поражения сердца или почек, а также независимо от наличия или отсутствия СД [5]. 29 августа 2020 г. на виртуальном конгрессе Европейского общества кардиологов впервые были представлены результаты исследования кардиопротективных и нефропротективных эффектов эмпаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) EMPEROR-REDUCED [7].

30 октября 2020 г. состоялось онлайн совещание экспертов Москвы, посвящённое теме: Дополнительные возможности в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-REDUCED.

Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME, озвученные в 2015 г. на Европейском конгрессе кардиологов, расширили возможности терапии пациентов с СД 2 типа и открыли новые возможности снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине сердечной недостаточности. Эти данные были настолько убедительны, что позволили включить эмпаглифлозин во многие рекомендации как препарат выбора в терапии СД 2 типа у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. При применении любого лекарственного препарата существует настороженность в отношении нежелательных явлений. Эмпаглифлозин обладает благоприятным профилем безопасности, риски развития нежелательных явлений во многом зависят от комплаентности пациента и поддаются коррекции. Экспертами были отмечены преимущества эмпаглифлозина на старте терапии СД 2 типа. Сейчас, благодаря накопленному клиническому опыту, эксперты уверенно говорят о благоприятном профиле безопасности.

Эмпаглифлозин показан пациентам с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности, а также снижения сердечно-сосудистой смертности или частоты госпитализаций по поводу ХСН [8].

Возможность влияния эмпаглифлозина на уровень сердечно-сосудистого риска привела к созданию обширной программы клинических исследований. Ком-

плексная программа клинических исследований эмпаглифлозина по сердечной недостаточности EMPOWER включает исследование EMPEROR-REDUCED. Это исследование продемонстрировало возможности влияния на риск сердечно-сосудистой смертности и частоту госпитализаций по причине ХСН, независимо от исходного статуса СД 2 типа. Включение эмпаглифлозина в базовую терапию СНнФВ позволило на 25% снизить относительный риск по первичной комбинированной конечной точке (сердечно-сосудистая смерть и госпитализации по поводу сердечной недостаточности; отношение рисков [ОР] 0,75, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,65-0,86, $p < 0,001$).

Эмпаглифлозин по сравнению с плацебо на 31% снижал число первых госпитализаций по поводу ХСН в ходе выполнения исследования. Частота госпитализаций составила 13,2% против 18,3%, ОР 0,69 (95%ДИ 0,59-0,81). Выявленная закономерность наблюдалась у всех пациентов независимо от исходной терапии ХСН, включая применение ингибиторов неприлизина (АПНИ), а также независимо от наличия СД [6]. Общая частота госпитализаций по поводу ХСН (первых или повторных) в группе эмпаглифлозина была также статистически значимо меньше, чем в группе плацебо (ОР 0,70, 95%ДИ 0,58-0,85, $p < 0,001$).

В ходе дискуссии эксперты обсудили включение эмпаглифлозина в базовую терапию СНнФВ при постановке диагноза. Это связано с тем, что кардиопротективное и нефропротективное действие эмпаглифлозина не зависит от наличия или отсутствия СД, нет необходимости титрации дозы, и включение эмпаглифлозина в базовую терапию дает возможность достичь быстрой компенсации пациентов с СНнФВ. Скорость наступления эффекта (на 12-й день отмечено статистически значимое снижение относительного риска комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, госпитализации по поводу ХСН или неотложного обращения по причине сердечной недостаточности, требующего внутривенного лечения); на 28-й день выявлено статистически значимое улучшение функционального класса ХСН в группе эмпаглифлозина [7]). Способность потенцировать действие диуретиков, а также отсутствие значимого снижения артериального давления дают возможность применять эмпаглифлозин на старте терапии СНнФВ.

В настоящее время актуальными являются и вопросы нефропротекции у пациентов с ХСН. Терапия эмпаглифлозином снижала относительный риск развития почечной комбинированной конечной точки (начало заместительной почечной терапии, трансплантация почки или выявление стабильного снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации более чем на 40% от исходной) на 50% (ОР 0,50, 95%ДИ

0,32-0,77). Эксперты отметили, что эмпаглифлозин обладает выраженным нефропротективным эффектом и позитивное влияние эмпаглифлозина не зависит от исходного уровня скорости клубочковой фильтрации.

В ходе состоявшейся дискуссии были обсуждены вопросы, имеющие особое значение для медицинского сообщества:

1. Какие факторы будут определять выбор терапии пациентов с СНнФВ?

Ингибиторы НГЛТ-2 продемонстрировали преимущества на фоне оптимальной базовой терапии СНнФВ (бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II [БРА], антагонисты минералокортикоидных рецепторов [АМКР], АРНИ). Эмпаглифлозин имеет доказанное кардиопротективное и нефропротективное действие. У него отсутствует необходимость титровать дозу, при этом он не вызывает клинически значимой артериальной гипотензии. Было высказано мнение, что риски нежелательных явлений при применении четырехкомпонентной схемы терапии СНнФВ значительно меньше, чем польза от нее, с учетом возможности влиять на прогноз пациентов. Вероятным барьером для применения ингибиторов НГЛТ-2 может стать терапевтическая инертность. Эксперты сошлись во мнении, что схема терапии должна включать все 4 класса препаратов, так как это позволит максимально снизить риски у пациентов с СНнФВ.

2. Как могут в будущем измениться рекомендации по терапии ХСН?

В настоящее время в клинических рекомендациях по сердечной недостаточности пациентам с СНнФВ с сохраняющимися симптомами сердечной недостаточности, несмотря на терапию ингибиторами АПФ/БРА/АРНИ, бета-адреноблокаторами и АМКР, дополнительно рекомендован препарат класса ингибиторов НГЛТ-2 дапаглифлозин для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ХСН. Эксперты считают, что ввиду новых данных исследования EMPEROR-REDUCED появилось обоснование включить эмпаглифлозин в клинические рекомендации и стандарты по лечению ХСН (после получения регистрационного удостоверения по новому

показанию). С учетом имеющихся данных, фармакотерапию ХСН целесообразно рассматривать в виде четырехкомпонентной схемы терапии, включающей все 4 группы основных (снижающих риски сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине ХСН) препаратов – АРНИ/ингибиторы АПФ/БРА, бета-адреноблокаторы, АМКР и ингибиторы НГЛТ-2. В медико-экономических стандартах лечения ХСН должна быть регламентирована частота применения данного класса препаратов.

3. Какой специалист сможет использовать ингибиторы НГЛТ-2 в своей практике?

Эксперты выразили общее мнение, что ингибиторы НГЛТ-2 должны быть назначены в соответствии с показаниями к применению и вышеуказанными рекомендациями любым из специалистов – врачом общей практики, врачом-терапевтом, кардиологом или эндокринологом, с учетом известных ограничений и в интересах пациента.

По результатам проведенных в ходе совещания научных докладов и дискуссий эксперты пришли к следующему мнению:

Ввиду данных, полученных в исследовании EMPEROR-REDUCED, появилось обоснование расширить список препаратов класса ингибиторов НГЛТ-2 для лечения СНнФВ и включить эмпаглифлозин в клинические рекомендации и стандарты по лечению СНнФВ. При этом в примечаниях необходимо указать, что применение эмпаглифлозина у пациентов с ХСН без СД возможно после регистрации данного показания.

Все выводы, использованные в данной резолюции, являются предметом научной дискуссии, поскольку на момент проведения совещания экспертов для эмпаглифлозина не зарегистрировано показание для терапии пациентов с СНнФВ.

Отношения и деятельность. Мероприятие проводилось при поддержке ООО «Берингер Ингельхайм».

Relationships and Activities: The On-line Meeting of Experts was supported by Boehringer Ingelheim.

References / Литература

1. Koudstaal S., Pujades-Rodriguez M., Denaxas S., et al. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1119-27. DOI:10.1002/ehf.709.
2. Jones N.R., Roalke A.K., Adoki I., et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1306-25. DOI:10.1002/ehf.1594.
3. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720.
4. 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):323-34. DOI:10.1056/NEJMoa1515920.
5. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care* 2020;43:508-11. DOI:10.2337/dci19-0074.
6. Packer M., Anker S.D., 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.
7. Packer M., Anker S.D., Butler J., et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2020 Oct 21. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
8. Instructions for the medical use of Jardins® LP-002735 [cited 10/01/2020]. Available at: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74ca831d-640f-4bcf-ae60-b17253a6d72d&t= \(In Russ.\)](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74ca831d-640f-4bcf-ae60-b17253a6d72d&t= (In Russ.)) [Инструкция по медицинскому применению препарата Джардинс® ЛП-002735 [цитировано 01.10.2020]. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74ca831d-640f-4bcf-ae60-b17253a6d72d&t=].

About the Experts / Сведения об экспертах:

Лебедева Анастасия Юрьевна [Anastasia Yu. Lebedeva]
eLibrary SPIN: 5700-5075. ORCID: 0000-0002-4060-0786
Котешкова Ольга Михайловна [Olga M. Koteschkova]
eLibrary SPIN: 6141-1224. ORCID: 0000-0001-8428-4116
Джигоева Ольга Николаевна [Olga N. Dzhioeva]
eLibrary SPIN: 1803-5454. ORCID: 0000-0002-5384-3795
Гиляревский Сергей Руджерович [Sergey R. Gilyarevsky]
eLibrary SPIN: 1683-2709. ORCID: 0000-0003-1765-875X
Ускач Татьяна Марковна [Tatiana M. Uskach]
eLibrary SPIN: 8752-9657. ORCID: 0000-0003-4318-0315
Новикова Мария Сергеевна [Maria S. Novikova]
eLibrary SPIN: 5227-0554. ORCID: 0000-0003-4922-0533

Орлова Яна Артуровна [Yana A. Orlova]
eLibrary SPIN: 3153-8373. ORCID: 0000-0002-8160-5612
Калашников Виктор Юрьевич [Victor Yu. Kalashnikov]
eLibrary SPIN: 5342-7253. ORCID: 0000-0001-5573-0754
Привалов Дмитрий Валерьевич [Dmitry V. Privalov]
ORCID: 0000-0003-0681-5692
Ананичева Наталия Александровна [Natalia A. Ananicheva]
eLibrary SPIN: 2247-0561. ORCID: 0000-0002-3142-619X
Гиляров Михаил Юрьевич [Mikhail Yu. Gilyarov]
eLibrary SPIN: 7713-6726. ORCID: 0000-0002-2870-3301
Эрлих Алексей Дмитриевич [Alexey D. Erlikh]
eLibrary SPIN: 4697-0822. ORCID: 0000-0003-0607-2673