

УДК 616.12-008.46-085.22

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ109598>

Актуализация позиций глифлозинов в алгоритмах лечения пациентов с сердечной недостаточностью: хронология успеха

Н. Н. Никулина

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Несмотря на усилия кардиологических сообществ по внедрению подходов к лечению сердечной недостаточности (СН), основанных на доказательствах высшего уровня, СН остается одной из самых «больших неудовлетворенных потребностей в терапии сердечно-сосудистых заболеваний» по причине широкой распространенности, неблагоприятного прогноза и недостаточного применения методов лечения с клинически доказанной эффективностью. В статье рассматривается хронология изучения и внедрения в клиническую практику ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (син.: глифлозинов) 2-го типа (иНГКТ-2) с момента создания первого препарата группы — флоризина — и далее, поэтапно по мере смены терапевтической парадигмы как результата проведенных клинических исследований. Так, исследования EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 продемонстрировали, что иНГКТ-2 не только оказывают глюкозурическое действие, но также снижают развитие и прогрессирование СН и увеличивают продолжительность жизни пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Исследования DAPA-HF, EMPEROR-Reduced доказали возможность улучшения исходов у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ независимо от наличия или отсутствия СД2, тем самым значительно расширив потенциальную целевую группу для иНГКТ-2. Исследование EMPEROR-Preserved — единственное исследование иНГКТ-2 на сегодняшний день (исследуемый препарат — эмпаглифлозин), продемонстрировавшее высокую эффективность в профилактике сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по причине СН, по-видимому, независимо от ФВ ЛЖ и наличия СД2. В результате, 9 сентября 2021 г. FDA (Food and Drug Administration, США) присвоило препарату Jardiance® (эмпаглифлозин) статус «прорывной терапии» (англ.: «breakthrough therapy») для лечения СН с сохраненной ФВ ЛЖ. Исследования EMPA-REG OUTCOME, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, DAPA-CKD показали, что иНГКТ-2 замедляют развитие терминальной стадии хронической болезни почек. Наконец, основным результатом исследования EMPULSE, завершившегося в 2022 г., стала доказанная клиническая польза эмпаглифлозина у госпитализированных и стабилизированных пациентов с острой декомпенсацией СН вне зависимости от статуса СН и наличия СД2.

Заключение. С момента внедрения в клиническую практику иНГКТ-2 они успешно и достаточно быстро прошли путь от противодиабетических препаратов второй линии, для которых было достаточно только не ухудшать прогноз серьезных сердечно-сосудистых осложнений, до самостоятельного и эффективного класса препаратов в лечении СН (с классом рекомендаций I и IIa). Совокупность клинических исследований эмпаглифлозина свидетельствует, что пока это единственный препарат из группы иНГКТ-2, доказавший безопасность и клиническую эффективность, в т. ч. по влиянию на прогноз, у пациентов с СН независимо от статуса ФВ ЛЖ, наличия или отсутствия СД2, при назначении амбулаторно и стабилизированным пациентам в стационаре.

Ключевые слова: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; иНГКТ-2; сердечная недостаточность; прогноз; фракция выброса; эмпаглифлозин

Для цитирования:

Никулина Н.Н. Актуализация позиций глифлозинов в алгоритмах лечения пациентов с сердечной недостаточностью: хронология успеха // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2022. Т. 30, № 3. С. 411–421. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ109598>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ109598>

Actualization of Positions of Gliflozins in Treatment Algorithms for Patients with Heart Failure: Chronology of Success

Natal'ya N. Nikulina✉

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite the efforts of the cardiologic communities to introduce approaches to treatment of heart failure (HF) based on the highest level of evidence, HF remains one of the “least satisfied demands in the therapy of cardiovascular diseases” due to high prevalence, poor prognosis and insufficient use of treatment methods with clinically proven effectiveness. The article considers chronology of study and introduction of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (syn.: *gliflozins*; SGLT2is) in clinical practice from the moment of creation of the first drug of this group — florizin — and further, stepwise with the change of the therapeutic paradigm as the result of performed clinical trials. Thus, EMPAREG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 studies demonstrated that SGLT2is not only produce a glucosuric effect, but also reduce the development and progression of HF and increase the life expectancy of patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF). DAPA-HF, EMPEROR-Reduced studies proved a possibility of improving the outcomes for patients with HF with reduced LVEF irrespective of the presence or absence of DM2, thereby significantly expanding the potential target group for SGLT2is. EMPEROR-Preserved study is the only study of SGLT2is to date (the study drug — empagliflozin) that has demonstrated high effectiveness of the drug in prevention of cardiovascular mortality and hospitalizations for HF, probably irrespective of LVEF and the existence of DM2. In result, on September 9, 2021, FDA (Food and Drug Administration, USA) assigned the “breakthrough therapy” status to Jardiance® (empagliflozin) drug for treatment of HF with preserved LVEF. EMPA-REG OUTCOME, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, DAPA-CKD studies have shown SGLT2is to slow down the development of the terminal stage of chronic kidney disease. Finally, the main result of EMPULSE study completed in 2022, was the proven clinical benefit of empagliflozin in hospitalized and stabilized patients with acute HF decompensation irrespective of HF status and existence of DM2.

CONCLUSION: From the moment SGLT2is have been introduced in the clinical practice, they rapidly and successfully passed the way from the second-line antidiabetic drugs for which it was just enough not to worsen the prognosis for serious cardiovascular complications, to independent and effective class of drugs for treatment of HF (with class I and IIa recommendations). The totality of clinical trials of empagliflozin showed that empagliflozin is so far the only drug of the SGLT2is group with the proven safety and clinical effectiveness including the influence on the prognosis, in patients with HF irrespective of the LVEF status, presence or absence of DM2, for use in outpatient treatment and in stabilized patients in hospital.

Keywords: *sodium glucose cotransporter-2 inhibitor; SGLT2i; heart failure; prognosis; ejection fraction; empagliflozin*

For citation:

Nikulina NN. Actualization of Positions of Gliflozins in Treatment Algorithms for Patients with Heart Failure: Chronology of Success. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2022;30(3):411–421. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ109598>

Received: 03.08.2022

Accepted: 08.08.2022

Published: 30.09.2022

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов
АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
БАБ — бета-адреноблокатор
БРА — блокатор рецепторов ангиотензина
ДИ — доверительный интервал
иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
иГНКТ — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера
иГНКТ-1 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 1-го типа
иГНКТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
ЛЖ — левый желудочек
ОР — отношение рисков
РКИ — рандомизированное клиническое исследование
СД2 — сахарный диабет 2-го типа
СН — сердечная недостаточность

СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка
СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
СНусФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка
США — Соединенные Штаты Америки
ФВ — фракция выброса
ЕМА — European Medicine Agency (Европейское медицинское агентство)
FDA — Food and Drug Administration (Управление по контролю за продуктами и лекарствами)
NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)

Семьдесят лет назад, весной 1952 года, когда я был студентом-медиком ..., мне представилась возможность помочь в лечении пациентов с сердечной недостаточностью. В то время лечение было довольно ограниченным и состояло из диеты с низким содержанием соли (которой редко придерживались), дигиталиса (в настоящее время сомнительной ценности) и мераллурида (меркугидрина), относительно слабого ртутьорганического диуретика, который требовал болезненных внутримышечных инъекций. После выписки из больницы пациенты с сердечной недостаточностью возвращались под амбулаторное наблюдение для еженедельных инъекций мераллурида. Лишь немногие пациенты выжидали более 3 месяцев после выписки из стационара — часто пациенты "тонули" в отеке легких, что и приводило к смерти...

Е. Браунвальд

В ст.: «Heart failure: a 70 year Odyssey», май 2022 [1]

Начало истории

Началом истории ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (иГНКТ; син.: глифлозины), вероятно, следует считать 1835 г., когда французский химик С. Petersen выделил из коры корня яблони флоризин (англ.: phlorizin; C₂₁H₂₄O₁₀ (рис. 1); твердое

вещество белого цвета), который сначала был использован для лечения малярии [2]. Только спустя полвека, в 1886 г., von Mering, немецкий профессор медицины, обнаружил глюкозурический и, как следствие, гипогликемический эффект флоризина [2, 3].

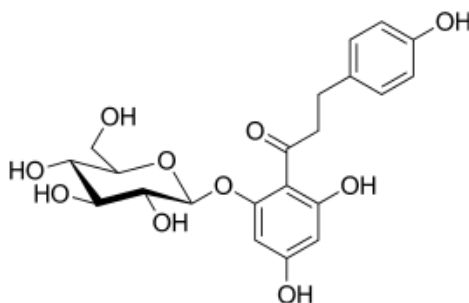


Рис. 1. Химическая структура флоризина.

В первой половине XX в. было установлено, что глюкоза, *фильтруясь* на первом этапе в почечных

клубочках, в последующем почти полностью *реабсорбируется* проксимальными канальцами почек,

что, вероятно, имеет эволюционную целесообразность. В 1960-х гг. доказали, что эта реабсорбция глюкозы, во-первых, требует активного транспорта и, во-вторых, происходит совместно с транспортом натрия [2], для чего требуется особая молекула — контранспортер. В 1962 г. F. C. Alvarado и R. K. Crane установили, что флоризин является конкурентным ингибитором этого контранспортера [2, 4] и способен снижать уровень глюкозы плазмы больных диабетом животных [5].

В настоящее время известно, что флоризин является ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 1-го (иГНКТ-1) и 2-го (иГНКТ-2) типов, конкурируя с D-глюкозой за связывание с этими типами носителей. Его основная проблема, ограничившая клиническое использование, — плохое всасывание в желудочно-кишечном тракте. Поэтому в последующем активно проводился поиск *аналогов* с более оптимальными показателями фармакокинетики.

В 1996 г. исследователями из Киотского университета и компании Tanuba Seiyuu Co. (Япония) были разработаны аналоги флоризина — первые *химически созданные* иГНКТ [2, 6].

Хронология клинических испытаний

В период с 2012 по 2015 гг. Европейское медицинское агентство (англ.: *European Medicine Agency*, EMA) и Управление по контролю за продуктами и лекарствами (англ.: *Food and Drug Administration*, FDA) Соединенных Штатов Америки (США) одобрили три иГНКТ-2: *дапаглифлозин*, *канаглифлозин* и *эмпаглифлозин* — для снижения уровня глюкозы в плазме у лиц с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Предшествовавшие этому рандомизированные клинические исследования (РКИ) с указанными препаратами показали, что в соответствующих дозах иГНКТ-2 снижали уровень HbA1c в абсолютном выражении на $\approx 0,6\%$, вызывали умеренное снижение массы тела и артериального давления и в целом хорошо переносились. Они считались достаточно эффективными противодиабетическими средствами *второго уровня* и рекомендовались как дополнительные к метформину или производным сульфонилмочевины [2].

Здесь следует сделать важное отступление. До разработки иГНКТ-2 гипогликемическая терапия нередко оказывала *неблагоприятное* либо, в лучшем случае, нейтральное действие на сердечно-сосудистые события, в т. ч. течение сердечной недостаточности (СН) [7]. По этой причине в 2008 г. FDA выразило обеспокоенность по поводу повышенного сердечно-сосудистого риска новых противодиабетических средств [8], и вскоре после этого EMA последовало его примеру [2, 9]. В соответствии с требованиями этих регуляторных органов первоначальные испытания ингибиторов иГНКТ-2 у пациентов с СД2 были разработаны прежде всего *для оценки их сердечно-сосудистой безопасности* [10, 11]. Однако столь кардинальное изменение

концепции изучения противодиабетических препаратов предопределило очень серьезное, по сути историческое, переосмысление терапевтической парадигмы не только в диабетологии, но и в кардиологии.

Так, уже в 2015 г. были опубликованы результаты первого крупного РКИ эмпаглифлозина — *EMPA-REG OUTCOME* — у пациентов с СД2, сердечно-сосудистыми заболеваниями и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [12]. Совершенно неожиданно было получено, что эмпаглифлозин приводит к снижению первичной комбинированной (сердечно-сосудистая смерть, несмертельный инфаркт миокарда или инсульт) конечной точки на 14%. Еще более впечатляющим было снижение смертности от любой причины на 32% и снижение частоты госпитализаций по поводу СН на 35%. Как кардиологические, так и эндокринологические сообщества были несколько озадачены столь благоприятными результатами: на тот момент им не было убедительного патогенетического объяснения, особенно с учетом того, что большинство пациентов (как в группе эмпаглифлозина, так и в группе плацебо) получали адекватную антигипертензивную и гиполипидемическую терапию с достижением целевых значений соответствующих показателей, что вызывало определенное недоверие к результатам исследования [2, 12]...

Однако вскоре результаты были подтверждены в РКИ канаглифлозина (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*, CANVAS) [13, 14] и дапаглифлозина (*DECLARE-TIMI 58*) [15], что привело к первому изменению существующей терапевтической парадигмы (рис. 2А) [2].

Затем последовали два РКИ у пациентов с СН и низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ): с дапаглифлозином (*DAPA-HF*) [16] и эмпаглифлозином (*EMPEROR-Reduced*) [17]. Исследования продемонстрировали одинаковую пользу от применения этих иГНКТ-2 *как у пациентов с СД2, так и без него* и привели ко второму изменению терапевтической парадигмы (рис. 2Б) [2].

В 2020 г. исследование SOLIST у пациентов с СД2 показало, что сотаглифлозин уменьшает выраженность СН во всем диапазоне ФВ ЛЖ, включая *небольшую подгруппу* пациентов с СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СнСФВ) [18].

27 августа 2021 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов были впервые представлены результаты исследования *EMPEROR-Preserved*, посвященного изучению влияния эмпаглифлозина на прогноз (сердечно-сосудистую смертность, частоту госпитализаций, частоту первой и повторной госпитализаций, снижение функции почек) у пациентов с хронической СН и ФВ ЛЖ более 40% *независимо от наличия/отсутствия СД2* [19]. Основным результатом исследования *EMPEROR-Preserved* стало снижение на 21% (отношение рисков (ОР) 0,79; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,69–0,90; $p < 0,001$) риска подтвержденного случая сердечно-сосудистой смерти или подтвержденной госпитализации по причине СН на фоне лечения эмпаглифлозином.

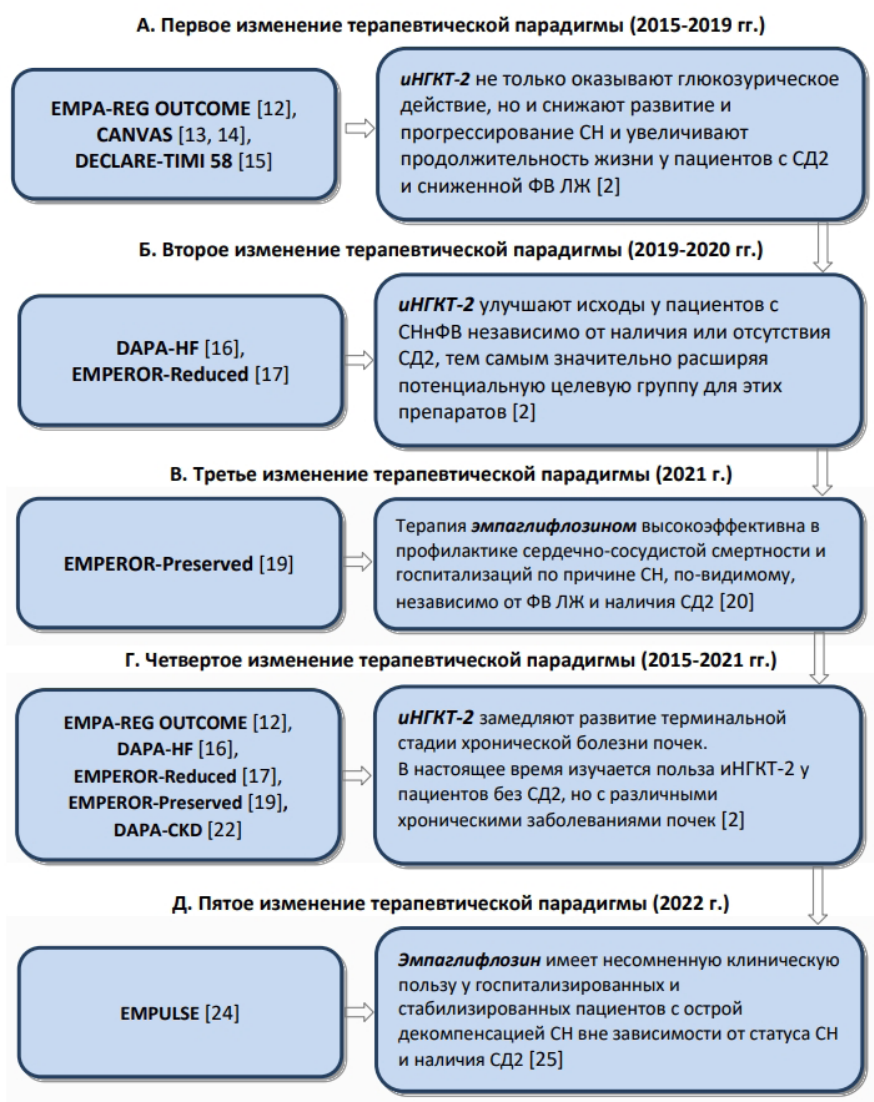


Рис. 2. Основные хронологические вехи изменений терапевтической парадигмы в результате клинических исследований группы *иНГКТ-2*.

Примечания: *иНГКТ-2* — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, СН — сердечная недостаточность, СД2 — сахарный диабет 2-го типа, ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка.

Причем наблюдалась однородность полученного результата в анализе по подгруппам пациентов. Эмпаглифлозин снижал риск первой или повторных госпитализаций по причине СН на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,61–0,88; $p < 0,001$). По вторичной конечной точке — угловому коэффициенту изменения расчетной скорости клубочковой фильтрации по сравнению с исходным уровнем — получен также положительный результат: прирост на эмпаглифлозине по сравнению с плацебо на 1,36 мл/мин x 1,73 м² в год ($p < 0,001$) [19, 20].

Таким образом, исследование *EMPEROR-Preserved* является первым в мировой практике успешным исследованием, специально спланированным для пациентов с СН и ФВ ЛЖ > 40%. Данные результаты подтверждают,

что изученная популяция пациентов имеет высокий риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине СН, а применение эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут. способно кардинально изменить характер течения заболевания, что отражает еще одно изменение терапевтической парадигмы (рис. 2В) [2, 20].

Следует отметить, что для дапаглифлозина также проведено РКИ у пациентов с СНсФВ (*PRESERVED-HF*). Его результаты продемонстрировали, что 12-недельное лечение дапаглифлозином способно улучшить симптомы СН, о которых сообщали пациенты, снизить степень физических ограничений, улучшить физические нагрузки, однако улучшение прогноза не изучалось [21], поэтому судить о сопоставимости

результатов *EMPEROR-Preserved* и *PRESERVED-HF* нецелесообразно.

Указанные выше РКИ у пациентов с СД2 и СНнФВ [12, 16, 17] в сочетании с двумя РКИ у пациентов с хронической болезнью почек, которые включали в т. ч. пациентов без СД2 [22, 23], продемонстрировали также существенную ренопротекцию у этих категорий пациентов вследствие применения иНГКТ-2, что привело к четвертому изменению терапевтической парадигмы (рис. 2Г) [2].

Целью недавно завершившегося исследования *EMPULSE* стала оценка клинической пользы и безопасности назначения эмпаглифлозина у госпитализированных и стабилизированных (во время госпитализации) пациентов с *острой декомпенсацией СН*. В этом РКИ сравнивалось применение эмпаглифлозина (10 мг 1 раз/сут.) и плацебо в стационаре. Уникальными аспектами дизайна исследования *EMPULSE* явились «окно включения» и продолжительность наблюдения [24, 25]. Так, пациенты были включены в исследование независимо от ФВ ЛЖ и наличия/отсутствия СД2, а рандомизированы во время госпитализации после стабилизации состояния (от 24 ч до 5 дней после поступления в стационар), лечение эмпаглифлозином продолжалось до 90 дней. В составе терапии пациенты получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА; в сумме 70%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР, 57%), петлевые диуретики (87%) [24].

Результаты исследования *EMPULSE* по первичной конечной точке характеризуются устойчивой статистической значимостью клинических преимуществ эмпаглифлозина в исследуемой выборке и их гомогенностью в подгруппах: с СД2 или без, у пациентов молодого или пожилого возраста, у мужчин или женщин, среди представителей любого региона, участвовавшего в исследовании. Кроме того, клинические преимущества эмпаглифлозина не зависели от статуса ФВ ЛЖ (сохраненная или сниженная), наличия или отсутствия хронической болезни почек и/или фибрилляции предсердий, уровня N-терминального мозгового натрийуретического пептида. Расхождение кривых Каплана–Майера (время до наступления летального исхода) не показало статистической значимости ввиду небольшого количества зарегистрированных событий, но был очевиден наметившийся тренд, повторяющий таковой в исследованиях *EMPEROR-Preserved* и *EMPEROR-Reduced*, причем с проявлением преимущества эмпаглифлозина уже в начале терапии [24, 25].

Таким образом, результаты исследования *EMPULSE* доказывают безопасность эмпаглифлозина (пока единственного представителя иНГКТ) и его клинические преимущества по сравнению с плацебо у госпитализированных и стабилизированных пациентов с острой декомпенсацией СН вне зависимости от статуса СН (рис. 2Д) [25].

Значение результатов клинических испытаний для кардиологической практики

В настоящее время получена убедительная доказательная база, подтверждающая клиническую эффективность четырех классов лекарственных препаратов (ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, включая ангиотензиновых рецепторов и не-прилизина ингибиторы (АРНИ), бета-адреноблокаторы (БАБ), АМКР и иНГКТ-2) в снижении заболеваемости и смертности пациентов с СНсФВ. Необходимость комбинированной *четырёхкомпонентной* терапии (при хорошей переносимости), способной оказать многокомпонентное влияние на механизмы развития СН, сомнений не вызывает [26, 27].

Открытым остается вопрос о том, в какой последовательности назначать и титровать лекарственные препараты этих четырех классов для достижения выхода на хорошо переносимую четырехкомпонентную терапию. В реальной практике пациенты, которым показаны все четыре группы препаратов, нередко получают только один или два из них либо достижение оптимального четырехкомпонентного режима терапии СН растягивается на длительное время [26, 28]. Использование неполных/неоптимальных терапевтических схем приводит к летальным исходам, госпитализациям и прогрессированию СН, которых в настоящее время можно было бы избежать, и для этого имеются необходимые терапевтические «инструменты» [26].

В связи с вышесказанным большой интерес представляет предложенная в 2020 г. схема J. J. McMurray и M. Packer по ускоренной последовательности подбора медикаментозной терапии СН с учетом результатов всего комплекса РКИ по данной проблеме (рис. 3) [26, 29].

Кроме того, в текущем 2022 г. профессиональные сообщества США первыми представили существенно обновленные Клинические рекомендации по ведению СН. Согласно им, медикаментозная терапия при *СНнФВ* должна включать в себя 4 класса лекарственных препаратов, в т. ч. иНГКТ, причем в качестве возможного первого шага указана любая из следующих групп:

- АРНИ — при функциональном классе СН II–III по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (англ.: *New York Heart Association*, NYHA), иАПФ или БРА — при ФК II–IV по NYHA (класс рекомендаций I);
- БАБ (класс рекомендаций I);
- АМКР (класс рекомендаций I);
- иНГКТ-2 (класс рекомендаций I);
- диуретики — при необходимости (класс рекомендаций I).

Следует оговориться, что в указанных Клинических рекомендациях в терапевтические схемы *СНнФВ* вынесено только два представителя иНГКТ-2: *эмпаглифлозин* и *дапаглифлозин* (для обоих начальная доза 10 мг 1 раз в сут., целевая — 10 мг 1 раз в сут.).



Рис. 3. Последовательность подбора медикаментозной терапии СН по J. J. McMurray и M. Packer (2020) в сравнении со традиционной схемой [26, 29].

Примечания: иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, БАБ — бета-адреноблокатор, АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, иНГКТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Для СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (СНусФВ) иНГКТ имеют класс рекомендации IIa: «у пациентов СНусФВ иНГКТ могут быть полезны в снижении госпитализаций по причине СН и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний». Более низкий класс рекомендаций (IIb) в этой категории пациентов присвоен экспертами группам АРНИ, иАПФ, БРА, АМКР и БАБ.

Для СНсФВ иНГКТ также имеют высокий класс рекомендаций — IIa: «могут быть полезны в снижении госпитализаций с СН и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний», тогда как АМКР, АРНИ, БРА — класс IIb. Необходимости лечения артериальной гипертензии в этой популяции присвоен класс рекомендаций I, лечения фибрилляции предсердий — класс IIa, регулярному применению нитратов или ингибиторов фосфодиэстеразы-5 — класс рекомендаций III (отсутствие пользы) [30].

В рамках подготовки очередного пересмотра отечественных Клинических рекомендаций по ведению СН ведущие российские кардиологи также сформулировали экспертное согласованное мнение в виде двух документов [20, 25]. Среди важнейших позиций следует выделить следующие:

1) Несмотря на усилия кардиологических сообществ развитых стран мира по внедрению подходов к лечению хронической СН, основанных на доказательствах высшего уровня, наблюдается клиническая инерция в назначении комбинаций лекарственных средств и оптимальных доз препаратов для лечения СН. В опубликованном в 2020 г. международном манифесте эндокринологов определено, что недостаточное

использование иНГЛТ-2 «не позволяет пациентам с СД получать жизненно важное лечение, а также подвергает их большому риску госпитализации по поводу СН и прогрессирования почечной недостаточности» [20];

2) Учитывая неблагоприятный прогноз пациентов с хронической СН 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 [20, 25];

3) Внесение изменений в клинические рекомендации позволит ускорить процесс внедрения данного лечения в клиническую практику, а следовательно, повлиять на прогноз пациентов с СН на популяционном уровне [20, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с момента внедрения в клиническую практику глифлозинов эти лекарственные препараты успешно и достаточно быстро прошли путь от противодиабетических препаратов *второй линии*, для которых было достаточно только *не ухудшать* прогноз серьезных сердечно-сосудистых осложнений, до *самостоятельного, эффективного* класса препаратов в лечении сердечной недостаточности (с классом рекомендаций I и IIa). Получены убедительные основания рассматривать глифлозины как терапию *первой линии*, «краеугольный камень» в формировании медикаментозной стратегии лечения хронической сердечной недостаточности.

Неудивительно, что за последние годы абсолютные показатели назначения этой группы существенно возросли, причем не только и не столько в эндокринологической практике, что было бы ожидаемо, но также и в кардиологической практике и, что особенно показательно, специалистами первичного звена (рис. 4) [31]. Тем не менее на сегодняшний день сердечная

недостаточность остается одной из самых «*больших неудовлетворенных потребностей в терапии сердечно-сосудистых заболеваний*» по причине широкой распространенности, неблагоприятного прогноза и недостаточного применения методов лечения с клинически доказанной эффективностью.

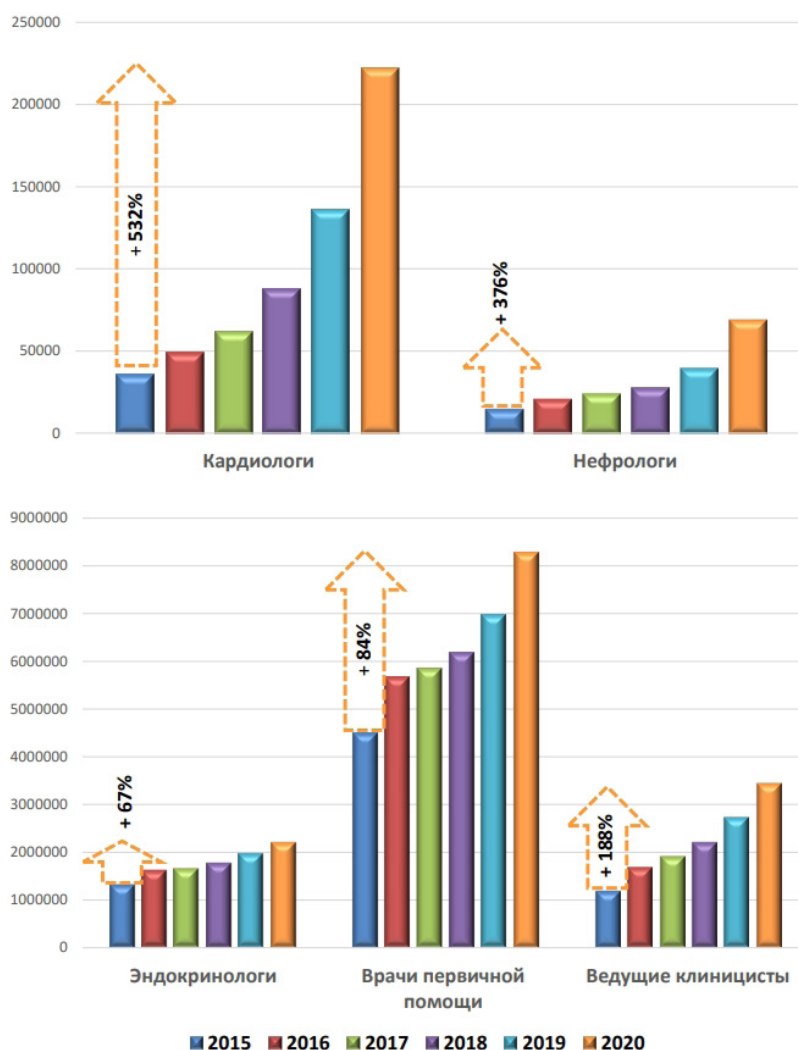


Рис. 4. Динамика абсолютного количества назначений иНГКТ-2 в США в 2015–2022 гг. согласно базе данных IQVIA's National Prescription Audit [31].

Примечание: иНГКТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, США — Соединенные Штаты Америки.

Спектр исследований, вошедших в программу испытаний эмпаглифлозина, свидетельствует о том, что это единственный препарат из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, доказавший клиническую эффективность (в т. ч. по влиянию на прогноз) и безопасность у пациентов с сердечной недостаточностью независимо от статуса фракции выброса левого желудочка, наличия/

отсутствия сахарного диабета 2-го типа, при различных клинических сценариях (амбулаторно или у стабилизированных пациентов в стационаре). Так, 9 сентября 2021 г. FDA (Food and Drug Administration, США) присвоило препарату Jardiance® (эмпаглифлозин) статус «*прорывной терапии*» (англ.: «*breakthrough therapy*») для лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [32, 33].

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Финансирование. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Funding. This article was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Braunwald E. Heart failure: a 70 year Odyssey // *European Heart Journal*. 2022. Vol. 43, № 18. P. 1697–1699. doi: [10.1093/eurheartj/ehac058](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac058)
2. Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the status of the 21st century // *European Heart Journal*. 2022. Vol. 43, № 11. P. 1029–1030. doi: [10.1093/eurheartj/ehab765](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab765)
3. Von Mering J. Über künstlichen Diabetes // *Centralbl. Med. Wiss.* 1886. Vol. 22. P. 31–35.
4. Alvarado F., Crane R.K. Phlorizin as a competitive inhibitor of the active transport of sugars by hamster small intestine in vitro // *Biochimica et Biophysica Acta*. 1962. Vol. 56. P. 170–172. doi: [10.1016/0006-3002\(62\)90543-7](https://doi.org/10.1016/0006-3002(62)90543-7)
5. Rossetti L., Smith D., Shulman G.I., et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats // *The Journal of Clinical Investigation*. 1987. Vol. 79, № 5. P. 1510–1515. doi: [10.1172/JCI112981](https://doi.org/10.1172/JCI112981)
6. Tsujihara K., Hongu M., Saito K., et al. Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics. I. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives based on a new concept // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 1996. Vol. 44, № 6. P. 1174–1180. doi: [10.1248/cpb.44.1174](https://doi.org/10.1248/cpb.44.1174)
7. McMurray J.J.V., Gerstein H.C., Holman R.R., et al. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored // *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. 2014. Vol. 2, № 10. P. 843–851. doi: [10.1016/S2213-8587\(14\)70031-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70031-2)
8. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008. Available at: <https://www.fda.gov/media/71297/download>. Accessed: 2022 August 03.
9. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision_en.pdf. Accessed: 2022 August 03.
10. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Виллевалде С.В. Ингибиторы SGLT2: обоснование и перспективы применения при сердечной недостаточности // *Кардиология*. 2018. Т. 58, № 2. С. 42–54. doi: [10.18087/cardio.2018.2.10087](https://doi.org/10.18087/cardio.2018.2.10087)
11. Packer M., McMurray J.J.V. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction // *European Journal of Heart Failure*. 2021. Vol. 23, № 6. P. 882–894. doi: [10.1002/ehfj.2149](https://doi.org/10.1002/ehfj.2149)
12. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes // *The New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 373, № 22. P. 2117–2128. doi: [10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720)
13. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in Type 2 diabetes // *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 377, № 7. P. 644–657. doi: [10.1056/NEJMoa161192514](https://doi.org/10.1056/NEJMoa161192514)
14. Rådholm K., Figtree G., Perkovic V., et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program // *Circulation*. 2018. Vol. 138, № 5. P. 458–468. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222)
15. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes // *The New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 380, № 4. P. 347–357. doi: [10.1056/NEJMoa1812389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389)
16. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction // *The New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 381, № 21. P. 1995–2008. doi: [10.1056/NEJMoa1911303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303)
17. Packer M., Anker S.D., Butler J., et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure // *The New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 383, № 15. P. 1413–1424. doi: [10.1056/NEJMoa2022190](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190)
18. Bhatt D.L., Szarek M., Steg P.G., et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure // *The New England Journal of Medicine*. 2021. Vol. 384, № 2. P. 117–128. doi: [10.1056/NEJMoa2030183](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183)
19. Anker S.D., Butler J., Filippatos G., et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction // *The New England Journal of Medicine*. 2021. Vol. 385, № 16. P. 1451–1461. doi: [10.1056/NEJMoa2107038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038)
20. Арутюнов Г.П., Лопатин Ю.М., Аметов А.С., и др. Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность: согласованное мнение экспертов по результатам онлайн-совещания и обсуждения исследования EMPEROR–Preserved // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93, № 12. С. 1491–1497. doi: [10.442/00403660.2021.12.201281](https://doi.org/10.442/00403660.2021.12.201281)
21. Nassif M.E., Windsor S.L., Borlaug B.A., et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial // *Nature Medicine*. 2021. Vol. 27, № 11. P. 1954–1960. doi: [10.1038/s41591-021-01536-x](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01536-x)
22. McMurray J.J.V., Wheeler D.C., Stefánsson B.V., et al. Effect of dapagliflozin on clinical outcomes in patients with chronic kidney disease, with and without cardiovascular disease // *Circulation*. 2021. Vol. 143, № 5. P. 438–448. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675)
23. Packer M., Butler J., Zannad F., et al. Empagliflozin and major renal outcomes in heart failure // *The New England Journal of Medicine*. 2021. Vol. 385, № 16. P. 1531–1533. doi: [10.1056/NEJMc2112411](https://doi.org/10.1056/NEJMc2112411)
24. Kosiborod M.N., Angermann C.E., Collins S.P., et al. Effects of empagliflozin on symptoms, physical limitations, and quality of life in patients hospitalized for acute heart failure: results from the EMPULSE trial // *Circulation*. 2022. Vol. 146, № 4. P. 279–288. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059725](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059725)
25. Лопатин Ю.М., Арутюнов Г.П., Аметов А.С., и др. Применение эмпаглифлозина у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности: резолюция экспертов по результатам обсуждения исследования EMPULSE // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т. 27, № 3. С. 4945. doi: [10.15829/1560-4071-2022-4945](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4945)
26. Packer M., McMurray J.J.V. Rapid evidence — based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction // *European Journal of Heart Failure*. 2021. Vol. 23, № 6. P. 882–894. doi: [10.1002/ehfj.2149](https://doi.org/10.1002/ehfj.2149)
27. Vaduganathan M., Claggett B.L., Jhund P.S., et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease — modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials // *Lancet*. 2020. Vol. 396, № 10244. P. 121–128. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0)
28. Greene S.J., Butler J., Albert N.M., et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry // *The Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Vol. 72, № 4. P. 351–366. doi: [10.1016/j.jacc.2018.04.070](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.070)

29. McMurray J.J., Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction? A redefinition of evidence — based medicine // *Circulation*. 2021. Vol. 143, № 9. P. 875–877. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.0529](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.0529)

30. 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 // *Circulation*. 2022. Vol. 145, № 18. P. e895–e1032. doi: [10.1161/CIR.0000000000001063](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063)

31. Adhikari R., Jha K., Dardari Z., et al. National trends in use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists by cardiologists and other specialties, 2015 to 2020 // *Journal*

of the American Heart Association. 2022. Vol. 11, № 9. P. e023811. doi: [10.1161/JAHA.121.023811](https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023811)

32. FDA grants Jardiance® breakthrough therapy designation for heart failure with preserved ejection fraction. September 9, 2021. Available at: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/fda-grants-jardiance-breakthrough-therapy-designation-heart>. Accessed: 2022 August 03.

33. FDA Grants Empagliflozin Breakthrough Therapy Status for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Designation based on results from the EMPEROR-Preserved phase III trial. Diagnostic and Interventional Cardiology (DAIC); October 07, 2021. Available at: <https://www.dicardiology.com/content/fda-grants-empagliflozin-breakthrough-therapy-status-heart-failure-preserved-ejection>. Accessed: 2022 August 03.

REFERENCES

- Braunwald E. Heart failure: a 70 year Odyssey. *European Heart Journal*. 2022;43(18):1697–9. doi: [10.1093/eurheartj/ehac058](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac058)
- Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century. *European Heart Journal*. 2022;43(11):1029–30. doi: [10.1093/eurheartj/ehab765](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab765)
- Von Mering J. Über künstlichen Diabetes. *Centralbl Med Wiss*. 1886;22:31–5.
- Alvarado F, Crane RK. Phlorizin as a competitive inhibitor of the active transport of sugars by hamster small intestine in vitro. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1962;56:170–2. doi: [10.1016/0006-3002\(62\)90543-7](https://doi.org/10.1016/0006-3002(62)90543-7)
- Rossetti L, Smith D, Shulman GI, et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *The Journal of Clinical Investigation*. 1987;79(5):1510–5. doi: [10.1172/JCI112981](https://doi.org/10.1172/JCI112981)
- Tsujihara K, Hongu M, Saito K, et al. Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics. I. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives based on a new concept. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 1996;44(6):1174–80. doi: [10.1248/cpb.44.1174](https://doi.org/10.1248/cpb.44.1174)
- McMurray JJV, Gerstein HC, Holman RR, et al. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(10):843–51. doi: [10.1016/S2213-8587\(14\)70031-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70031-2)
- Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008. Available at: <https://www.fda.gov/media/71297/download>. Accessed: 2022 August 03.
- Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision_en.pdf. Accessed: 2022 August 03.
- Kobalava ZD, Lazarev PV, Villevalde SV. SGLT2 Inhibitors: Rationale and Perspectives of Use in Heart Failure. *Kardiologija*. 2018;(2):42–54. (In Russ). doi: [10.18087/cardio.2018.2.10087](https://doi.org/10.18087/cardio.2018.2.10087)
- Packer M, McMurray JJV. Rapid evidence — based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(6):882–94. doi: [10.1002/ejhf.2149](https://doi.org/10.1002/ejhf.2149)
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117–28. doi: [10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720)
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in Type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644–57. doi: [10.1056/NEJMoa161192514](https://doi.org/10.1056/NEJMoa161192514)
- Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. *Circulation*. 2018;138(5):458–68. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222)
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347–57. doi: [10.1056/NEJMoa1812389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389)
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995–2008. doi: [10.1056/NEJMoa1911303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303)
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1413–24. doi: [10.1056/NEJMoa2022190](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190)
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384(2):117–28. doi: [10.1056/NEJMoa2030183](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183)
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451–61. doi: [10.1056/NEJMoa2107038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038)
- Arutyunov GP, Lopatin YuM, Ametov AS, et al. 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*. 2021;93(12):1491–7. (In Russ). doi: [10.442/00403660.2021.12.201281](https://doi.org/10.442/00403660.2021.12.201281)
- Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nature Medicine*. 2021;27(11):1954–60. doi: [10.1038/s41591-021-01536-x](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01536-x)
- McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al. Effect of dapagliflozin on clinical outcomes in patients with chronic kidney disease, with and without cardiovascular disease. *Circulation*. 2021;143(5):438–48. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675)
- Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Empagliflozin and major renal outcomes in heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1531–3. doi: [10.1056/NEJMc2112411](https://doi.org/10.1056/NEJMc2112411)
- Kosiborod MN, Angermann CE, Collins SP, et al. Effects of empagliflozin on symptoms, physical limitations, and quality of life in patients hospitalized for acute heart failure: results from the EMPULSE trial. *Circulation*. 2022;146(4):279–88. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059725](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059725)
- Lopatin YuM, Arutyunov GP, Ametov AS, et al. Empagliflozin in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: an expert resolution on the discussion of the EMPULSE trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4945. (In Russ). doi: [10.15829/1560-4071-2022-4945](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4945)
- Packer M, McMurray JJV. Rapid evidence — based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(6):882–94. doi: [10.1002/ejhf.2149](https://doi.org/10.1002/ejhf.2149)
- Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease — modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10244):121–8. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0)
- Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry.

- The Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(4):351–66. doi: [10.1016/j.jacc.2018.04.070](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.070)
29. McMurray JJ, 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.120.0529](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.0529)
30. 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. *Circulation*. 2022;145(18):e895–e1032. doi: [10.1161/CIR.0000000000001063](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063)
31. Adhikari R, Jha K, Dardari Z, et al. National trends in use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1

- receptor agonists by cardiologists and other specialties, 2015 to 2020. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(9):e023811. doi: [10.1161/JAHA.121.023811](https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023811)
32. FDA grants Jardiance® breakthrough therapy designation for heart failure with preserved ejection fraction. September 9, 2021. Available at: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/fda-grants-jardiance-breakthrough-therapy-designation-heart>. Accessed: 2022 August 03.
33. FDA Grants Empagliflozin Breakthrough Therapy Status for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Designation based on results from the EMPEROR-Preserved phase III trial. Diagnostic and Interventional Cardiology (DAIC); October 07, 2021. Available at: <https://www.dicardiology.com/content/fda-grants-empagliflozin-breakthrough-therapy-status-heart-failure-preserved-ejection>. Accessed: 2022 August 03.

ОБ АВТОРЕ

Никulina Наталья Николаевна, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8593-3173>;
eLibrary SPIN: 9486-1801; e-mail: natalia.nikulina@mail.ru

AUTHOR INFO

Natal'ya N. Nikulina, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8593-3173>;
eLibrary SPIN: 9486-1801; e-mail: natalia.nikulina@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author