

ЭМПАГЛИФЛОЗИН В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА

Владимир Александрович Разин^{1✉}, Анастасия Александровна Царева²

¹Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

²Ульяновская областная клиническая больница, кардиологическое отделение № 2, Ульяновск, Россия

¹razin1975@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>

²nastasya_zareva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-0867-3597>

Аннотация. Цель – оценка влияния эмпagliфлозина на желудочковые нарушения ритма и поздние потенциалы желудочков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса любой этиологии по результатам обследования 35 пациентов мужчин ($61,7 \pm 11,2$ года), получающих стандартную терапию, и через 6 месяцев после добавления к терапии эмпagliфлозина 10 мг. Проводилась эхокардиоскопия, электрокардиография в 12 отведениях, сигнал-усредненная электрокардиография и суточное мониторирование электрокардиографии. После добавления к стандартной терапии 10 мг эмпagliфлозина отмечено статистически значимое снижение: на 67,7 % ($p = 0,001$) – количества одиночных желудочковых экстрасистол, на 74,5 % ($p < 0,001$) – эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии, на 31 % – частоты регистрации поздних потенциалов желудочков ($\text{Chi-square} = 5,51$; $p = 0,019$), а также наблюдалась статистически незначимая тенденция к росту фракции выброса ($p > 0,05$).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2, эмпagliфлозин, желудочковые аритмии

Шифр специальности: 3.1.18. Внутренние болезни.

Для цитирования: Разин В. А., Царева А. А. Эмпagliфлозин в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью, его влияние на желудочковые нарушения ритма // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 2. С. 59–62. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-59-62.

Original article

EMPAGLIFLOZIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE, AND ITS EFFECT ON VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

Vladimir A. Razin^{1✉}, Anastasiya A. Tsareva²

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Cardiology Department No. 2, Ulyanovsk, Russia

¹razin1975@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>

²nastasya_zareva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-0867-3597>

Abstract. The study aims to assess empagliflozin affecting ventricular dysrhythmia and late potential of ventricles in patients with chronic heart failure with low etiology ejection fraction. The study included 35 male patients (61.7 ± 11.2 years old) who received standard therapy, followed by 10 mg empagliflozin in 6 months. The examination included echocardiography, 12-leads electrocardiography, signal-averaged electrocardiography, and daily electrocardiography monitoring. 10 mg empagliflozin added to the standard therapy provided for a statistically significant decrease in the number of single premature heart beats by 67.7 % ($p = 0.001$), in the episodes of unstable ventricular tachycardia by 74.5 % ($p = 0.001$), in the frequency of late ventricular potential by 31 % ($\text{Chi-square} = 5.51$; $p = 0.019$), and for a statistically insignificant trend to ejection fraction increase ($p > 0.05$).

Keywords: chronic heart failure with low ejection fraction, inhibitors of sodium–glucose co-transporter 2, empagliflozin, ventricular arrhythmias

Code: 3.1.18. Internal Diseases.

For citation: Razin V. A., Tsareva A. A. Empagliflozin in the treatment of patients with chronic heart failure, and its effect on ventricular arrhythmias. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(2):59–62. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-59-62.

ВВЕДЕНИЕ

Основной проблемой хронической сердечной недостаточности (ХСН) является высокая вероятность возникновения жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма, внезапной сердечной смерти (ВСС), которые связаны с нарушениями процессов реполяризации желудочков [1]. Применение существующих антиаритмических препаратов ограничено у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) или в силу абсолютных противопоказаний, или ввиду отсутствия прогностической значимости, за исключением, пожалуй, лишь β -блокаторов. У ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера 2 (ингибиторы SGLT2), применяемых с целью контроля уровня гликемии, относительно недавно также выявлен выраженный кардиопротективный эффект в виде снижения риска прогрессирования сердечной недостаточности, отчетливого снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2], однако мало что известно об их антиаритмических свойствах.

В исследовании EMPA-REG OUTCOMES (2015 г.) [3], в которое были включены 7020 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2 типа), осложненным сердечно-сосудистыми заболеваниями, находившихся под наблюдением в течение 192 недель, было показано, что добавление к лечению эмпаглифлозина на 14% уменьшило количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (кардиоваскулярная смерть, нефатальные острые нарушения мозгового кровообращения и инфаркты миокарда). В группе с приемом эмпаглифлозина, по сравнению с группой плацебо, количество смертей от сердечно-сосудистых заболеваний уменьшилось на 38%, число госпитализированных случаев с декомпенсированной сердечной недостаточностью уменьшилось на 35%, а общий уровень смертности снизился на 32%. В исследовании DAPA-HF, целью которого была оценка частоты наступления комбинированных исходов (любой желудочковой аритмии, остановки сердца с применением реанимационных мероприятий или ВСС), при добавлении дапаглифлозина к стандартной терапии ХСН комбинированный исход был отмечен у 140 из 2373 пациентов (5,9%), а в группе плацебо – у 175 из 2371 пациентов (7,4%) ($p < 0,05$) [4].

В настоящее время проводятся несколько многоцентровых исследований (EMPA-ICD, ERASE), целью которых является изучение количества клинически значимых желудочковых аритмий у пациентов с сердечной недостаточностью с нФВ. Исследование EMPA-ICD – первое проспективное многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное иницированное клиническое исследование, в котором проводится оценка влияния ингибитора SGLT2 на клинически значимые желудочковые аритмии у пациентов с СД 2 типа и имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором. В одной из стадий проводимого исследования планируется также изучение концентрации кетонов и катехоламинов в крови через 24 недели после лечения препаратом по сравнению с исходным уровнем [5].

Имеются сведения лишь о небольших клинических испытаниях ингибиторов SGLT2, прямо или косвенно указывающих на положительный антиаритмогенный эффект посредством изменения метаболических процессов в кардиомиоцитах, воздействия на ионные

обмены в клетках сердца, на симпатическую нервную систему, однако точные механизмы действия ингибиторов SGLT2, влияющие на нарушения ритма сердца, до конца не изучены.

Так, в одном небольшом двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании, направленном на выявление быстрых эффектов дапаглифлозина, в котором принимали участие пациенты с СД 2 типа с ХСНнФВ, было выявлено, что дапаглифлозин обладает антиаритмическим эффектом: наблюдалось снижение частоты желудочковых эктопий с 1,4% (0,1; 2,9) до 0,2% (0,1; 1,4), $p < 0,05$ и увеличение маркера вариабельности сердечного ритма SDNN с 70 мс (58, 90) до 74 мс (62, 103), $p < 0,05$ [6].

Ретроспективный анализ данных исследования DAPA-HF показал, что наблюдаемые положительные эффекты дапаглифлозина могут включать клеточные механизмы, замедляющие прогрессирование ХСНнФВ [7]. Проведено несколько доклинических исследований, которые позволили понять, как именно механизмы SGLT2 могут обеспечить защиту от ХСН и сердечных аритмий. К ним относятся снижение прайминга и активации инфламмосомы сердечной NLRP3 [7, 8], ингибирование позднего компонента сердечного натриевого тока [8] и натрий-водородного обменника [9]. SGLT2 также может обеспечивать защиту от структурного и, возможно, электрического ремоделирования за счет полезных гемодинамических и метаболических изменений, а также изменений симпатического и парасимпатического тонуса. Как заявляют исследователи, положительное влияние SGLT2 на сердечно-сосудистые исходы является эффектом данного класса препаратов и наблюдалось во всех различных SGLT2, протестированных на сегодняшний день [10].

Цель – оценить влияние эмпаглифлозина на желудочковые нарушения ритма и поздние потенциалы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено когортное проспективное исследование за период 2021–2023 гг. 35 пациентов мужского пола, находившихся на амбулаторном лечении по поводу сердечной недостаточности, средний возраст составил $61,7 \pm 11,2$ года. Критерии включения пациентов в исследование: пациенты с ХСНнФВ любой этиологии, установленной согласно актуальным клиническим рекомендациям МЗ РФ 2020 г. [1], получающие стандартную терапию ХСН (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов). Критерии исключения: обострение любой сопутствующей патологии, применение гибридной терапии.

Для диагностики основной патологии, приведшей к ХСН и собственно ХСН, использован весь арсенал актуальных инструментальных методов исследования, проведенных согласно действующим клиническим рекомендациям на экспертном оборудовании: электрокардиография (ЭКГ) с 12 отведениями, эхокардиокопия (ЭХО-КС) по Симпсону, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ), сигнал-усредненная ЭКГ (СУ-ЭКГ). Обследование пациентов проводилось исходно на фоне длительной стандартной терапии ХСН и через 6 месяцев после добавления к терапии эмпаглифлозина 10 мг. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 10.

При описании данных при нормальном распределении использовали среднее (M) и стандартное отклонение (SD), квартили Q (25–75). Для сравнения двух независимых выборок использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента (при нормальном распределении). Для сравнения качественных показателей применяли критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Включенные в исследование пациенты обращались за медицинской помощью планово с ранее верифицированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые осложнились хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, которая верифицирована исходно при включении в исследование. ХСНнФВ была дополнительно подтверждена наличием ФВ $< 40\%$ на ЭХО-КС и концентрацией в крови NT-proBNP > 35 пг/мл. Все пациенты до включения в исследование длительно (не менее 6 месяцев) получали стандартную терапию ХСН с ФВ $< 40\%$ (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов). Затем всем пациентам дополнительно проводили суточное мониторирование ХМ-ЭКГ, СУ-ЭКГ, после чего к стандартной терапии ХСНнФВ добавляли ингибитор SGLT2 эмпаглифлозин 10 мг. Через 6 месяцев постоянной терапии с добавлением эмпаглифлозина пациентов повторно обследовали (ЭХО-КС, ХМ-ЭКГ и СУ-ЭКГ).

По данным ХМ-ЭКГ, в ходе проведенного исследования через 6 месяцев после присоединения к стандартной терапии 10 мг эмпаглифлозина отмечено статистически значимое снижение на 67,7% количества одиночных желудочковых экстрасистол (ЖЭС) с $1258,2 \pm 904,6$ в сутки исходно до $405,4 \pm 235,5$ в сутки ($p = 0,001$). Также отмечалось снижение на 74,5% эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ): с $4,71 \pm 3,43$ в сутки исходно до $1,20 \pm 1,14$ – после лечения ($p < 0,001$).

Однако по данным ЭХО-КС, на фоне терапии эмпаглифлозином не получено существенных различий по структурным показателям сердца: КДР ЛЖ до начала лечения составила $70,18 \pm 10,8$ мм и после – $66,8 \pm 13,9$ мм ($p = 0,09$); КДО ЛЖ составила $263,86 \pm 91,4$ мл до начала лечения и $243,8 \pm 120,8$ мл – после ($p = 0,93$). Выявлено некоторое уменьшение объема левого предсердия: $103,0 \pm 30,0$ мл до начала

терапии и $91,4 \pm 30,6$ мл через 6 месяцев от начала терапии эмпаглифлозином ($p = 0,11$). Отмечается тенденция к нарастанию на 15,1% ФВ: $35,1 \pm 8,69\%$ исходно и $40,5 \pm 10,87\%$ – на фоне лечения ($p = 0,15$).

При проведении СУ-ЭКГ пациентам с ХСНнФВ на стандартной терапии у 29 пациентов (82,5%) зарегистрированы поздние потенциалы желудочков (ППЖ), а через 6 месяцев после присоединения к терапии 10 мг эмпаглифлозина ППЖ зарегистрированы у 20 пациентов (57,1%). Данное изменение имело статистическую значимость (Chi-square = 5,51; $p = 0,019$).

Отсутствие статистически значимого различия при сравнении таких показателей, как конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), фракции выброса (ФВ), объясняется сравнительно небольшой группой исследуемых пациентов и недостаточным временем наблюдения. Учитывая то, что исследование продолжается и происходит увеличение числа исследуемых пациентов, вероятно, по мере увеличения времени наблюдения за пациентами и роста числа пациентов, включенных в исследование, статистическая значимость будет иной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования было показано, что включение в стандартную терапию хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса 10 мг эмпаглифлозина через 6 месяцев приводит к улучшению электрофизиологических свойств миокарда, что выразилось в снижении частоты регистрации поздних потенциалов желудочков, количества одиночных желудочковых экстрасистол и эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии. Учитывая появляющиеся доказательства антиаритмической активности ингибиторов SGLT2 рецепторов, которые основаны на данных ретроспективных анализов ранее проведенных клинических испытаний и ряда доклинических исследований клеточных механизмов, ожидается, что новые испытания и доклинические исследования, специально разработанные для изучения антиаритмической эффективности SGLT2, станут ключевыми направлениями для данного класса препаратов в ближайшем будущем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Хроническая сердечная недостаточность: клинич. рекомендации. 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 11. С. 4083. DOI 10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Ni L., Yuan C., Chen G. et al. SGLT2i: Beyond the glucose-lowering effect. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):98.
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):2117–2128.
4. Curtain J.P., Docherty K.F., Jhund P.S. et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3727–3738.
5. Fujiki S., Iijima K., Okabe M. et al. Placebo-controlled, double-blind study of empagliflozin (EMPA) and implantable cardioverter-defibrillator (EMPA-ICD) in patients with type 2 diabetes (T2DM): rationale and design. *Diabetes Ther.* 2020;11(11):2739–2755.

REFERENCES

1. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. DOI 10.15829/1560-4071-2020-4083. (In Russian).
2. Ni L., Yuan C., Chen G. et al. SGLT2i: Beyond the glucose-lowering effect. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):98.
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):2117–2128.
4. Curtain J.P., Docherty K.F., Jhund P.S. et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3727–3738.
5. Fujiki S., Iijima K., Okabe M. et al. Placebo-controlled, double-blind study of empagliflozin (EMPA) and implantable cardioverter-defibrillator (EMPA-ICD) in patients with type 2 diabetes (T2DM): rationale and design. *Diabetes Ther.* 2020;11(11):2739–2755.

6. Ilyas F., Jones L., Tee S. L. et al. Acute pleiotropic effects of dapagliflozin in type 2 diabetic patients with heart failure with reduced ejection fraction: A crossover trial. *ESC Heart Fail.* 2021;8(5):4346–4352.
7. Byrne N. J., Matsumura N., Maayah Z. H. et al. Empagliflozin blunts worsening cardiac dysfunction associated with reduced NLRP3 (nucleotide-binding domain-like receptor protein 3) inflammasome activation in heart failure. *Circ Heart Fail.* 2020;13(1):e006277.
8. Philippaert K., Kalyanamoorthy S., Fatehi M. et al. Cardiac late sodium channel current is a molecular target for the sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin. *Circulation.* 2021;143(22):2188–2204.
9. Uthman L., Baartscheer A., Bleijlevens B. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia.* 2018;61(3):722–726.
10. Light P. E. Decoding the effects of SGLT2 inhibitors on cardiac arrhythmias in heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3739–3740.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**В. А. Разин** – доктор медицинских наук, доцент, профессор.**А. А. Царева** – врач-кардиолог.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****V. A. Razin** – Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Professor.**A. A. Tsareva** – Cardiologist.