

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА С ЦЕЛЬЮ КАРДИОПРОТЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ ПОТЕНЦИАЛЬНО ТОКСИЧНУЮ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ТЕРАПИЮ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



САЛУХОВ В.В.,
д.м.н., профессор, нештатный главный эндокринолог Минобороны России, главный внештатный специалист-эндокринолог Комитета по здравоохранению Ленинградской области, начальник 1 кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Минобороны России, полковник мед. службы, vasaluk@yandex.ru

ствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Минобороны России, полковник мед. службы, vasaluk@yandex.ru



ПУЖАЛОВ И.А.,
слушатель ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Минобороны России, лейтенант мед. службы, puzhik2001@mail.ru



САНТАКОВ А.А.,
слушатель ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Минобороны России, лейтенант мед. службы, santakovalexander@yandex.ru



ВАРАВИН Н.А.,
к.м.н., старший ординатор кардиологического отделения 1 клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Минобороны России, майор мед. службы, nikvaravin91@mail.ru

С.М.Кирова» Минобороны России, майор мед. службы, nikvaravin91@mail.ru

В обзоре обобщены данные о применении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа с целью кардиопротекции у пациентов, принимающих потенциально токсичную противоопухолевую терапию; систематизированы результаты новых клинических исследований.

Ключевые слова: антрациклины, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), кардиоонкология, кардиопротекция, кардиотоксичность, противоопухолевая терапия.

USE OF INHIBITORS OF TYPE 2 SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER FOR THE CARDIOPROTECTION IN THE PATIENTS UNDERGOING POTENTIALLY TOXIC ANTI-TUMOR THERAPY. REVIEW OF LITERATURE

Salukhov V., Puzhalov I., Santakov A., Varavin N.

The review generalizes the data on the use of inhibitors of type 2 sodium-glucose cotransporter for the cardiac protection in the patients undergoing potentially toxic anti-tumor therapy and systematizes results of new clinical studies.

Key words: anthracyclines, inhibitors of type 2 sodium-glucose cotransporter (SGLT2i), cardiac oncology, cardiac protection, cardiotoxicity, anti-tumor therapy.

Введение

В настоящую статью включены фундаментальные и клинические исследования, систематические обзоры, обзоры литературы, мета-анализы, описывающие применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) в качестве профилактики кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии. Поиск литературы проводился в базах MEDLINE, PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.

Стратегия поиска представляла собой поисковый запрос по ключевым терминам «иНГЛТ-2», «кардиотоксичность», «кардиоонкология», «кардиопротекция», «противоопухолевая терапия», «антрациклины», соответствующим ключевым терминам на английском языке.

Рассматривались публикации за 2019–2025 гг. Первичный отбор материалов производился по названию и аннотации. Всего найдено 102 научных источника, соответствующих критериям поиска. В настоящей статье использованы 52 публикации на русском и английском языках.

Проблемы кардиотоксичности при терапии онкологических заболеваний

Сердечно-сосудистая токсичность, обусловленная терапией онкологических заболеваний, включает широкий спектр состояний, связанных с влиянием противоопухолевых препаратов на сердечно-сосудистую систему (ССС). К данной группе расстройств относятся прежде всего: сердечная недостаточность (СН), миокардит, сосудистая токсичность, гипертония, нарушения сердечного ритма, удлинение интервала QT, заболевания перикарда и клапанов сердца [1].

Универсального определения кардиотоксичности не существует. На данный момент профессиональное сообщество выработало критерии для основных сердечно-сосудистых проявлений воздействия противоопухолевых препаратов на организм человека. Данные критерии описаны в соответствующих согласительных документах и рекомендациях [1–3]. Следует отметить, что повреждение миокарда и сосудов противоопухолевыми агентами – это непрерывный процесс, начинающийся с субклинического повреждения сердечной мышцы и сосудов. Конечной стадией является манифестное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) [4].

При повреждении сердца, кардиомиопатии и СН рекомендуется использовать описательный термин «дисфункция сердца, связанная с лечением рака» (CTRCD – *cancer therapy-related cardiac dysfunction*), поскольку он отражает широкий спектр возможных проявлений и этиологическую связь с различными методами лечения злокачественных опухолей, включая химиотерапию, таргетные препараты, иммунотерапию и лучевую терапию [1].

В контексте кардиотоксичности наиболее исследованными являются следующие группы препаратов: антрациклиновые антибиотики, ингибиторы: сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF_i), киназы BCR-ABL, иммунных контрольных точек (ИКТ), а также RAF/МЕК-ингибиторы и препараты анти-HER2-терапии. Неблагоприятный эффект какой-либо группы противоопухолевых препаратов не ограничивается отдельным состоянием или синдромом, несмотря на то, что некоторые группы чаще ассоциируются с определенным сердечно-сосудистым осложнением. Так, применение антрациклинов чаще приводит к развитию у пациента СН, ИКТ ассоциированы с развитием миокардита, а VEGF_i – с артериальной гипертензией [1].

Данные множества исследований свидетельствуют о негативном влиянии разных групп противоопухолевых препаратов на прогноз пациентов [5]. Патофизиология повреждения ССС при применении различных методов лечения в онкологии продолжает изучаться. Основным механизмом, лежащим в основе кардиотоксического действия антрациклинов, является нарушение функции ДНК-топоизомеразы 2, что увеличивает частоту разрывов ДНК и изменяет синтез ДНК и РНК [6]. При использовании ИКТ значительно усиливается активация цитотоксического иммунитета в миокарде и сосудах (опосредованного CD4⁺, CD8⁺, CD68⁺-клетками), что обусловлено механизмом действия данной группы препаратов [7, 8]. VEGF_i угнетают сигнальные пути MAPK и PI3K/Akt, опосредуя снижение синтеза NO и простаглицлина [9]. Лучевая терапия на область грудной клетки ассоциирована с повреждением митохондрий эндотелия сосудов сердца [1, 10]. Таким образом, механизмы развития кардиотоксических эффектов многогранны и требуют дальнейшего изучения.

Тем не менее практическое решение проблемы кардиотоксичности востребовано здесь и сейчас. Подход к ведению таких пациентов подробно описан в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии [1], в некоторых отечественных клинических рекомендациях [11].

Комплексное наблюдение пациентов, принимающих потенциально токсичную терапию, предполагает тщательную оценку рисков развития кардиотоксических эффектов (исходя из индивидуального портрета больного, свойств назначенной терапии), а также строгий контроль за развитием симптомов и признаков поражения ССС. Медикаментозная профилактика развития кардиотоксических эффектов имеет относительно небольшую доказательную базу (с уровнем рекомендаций IIa) и ограничивается несколькими группами препаратов: ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, блокаторами рецептора ангиотензина I типа, бета-блокаторами и статинами [1]. Единственным специфическим агентом, способным снижать кардиотоксические эффекты антрациклинов, является дексразоксан [6]. В связи с этим поиск эффективной риск-модифицирующей терапии продолжается.

Препараты с доказанным кардиопротективным действием могут быть полезны для профилактики кардиотоксичности у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Одной из наиболее перспективных групп в этом отношении являются иНГЛТ-2, уже показавшие свою эффективность у лиц с ССЗ и нашедшие широкое практическое применение у больных с сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) и больных без нарушений углеводного обмена [12].

Механизмы кардиопротекторного действия ингибиторов НГЛТ-2

Биохимические и физиологические аспекты фармакодинамики иНГЛТ-2 подробно изучались в последние несколько лет. Анализ литературы позволяет утверждать, что эффекты данной группы препаратов реализуются за счет их комплексного влияния на различные звенья кардио-рено-метаболических взаимодействий. Рассмотрим некоторые предполагаемые механизмы положительного влияния иНГЛТ-2 на ССС.

Разговор о кардиопротекторных свойствах иНГЛТ-2 стоит начать с их общего благоприятного воздействия на метаболизм. Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) сообщают, что иНГЛТ-2 способствуют снижению веса, инсулинорезистентности и артериального давления. Применение иНГЛТ-2 ведет к повышению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, трансформации белой жировой ткани в бурую жировую ткань. Следствием этого является снижение смертности от всех причин, увеличение здоровой продолжительности жизни. Нужно отметить, что показания к использованию иНГЛТ-2 строго определены в соответствующих клинических рекомендациях, следовательно, положительные эффекты данных препаратов доказаны только для определенных групп пациентов [13, 14]. Мета-анализ *Y. Cai et al.* (2020) показал, что совместное применение иНГЛТ-2 и ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с СД-2 потенцирует эффекты данных групп препаратов, что выражается в улучшении метаболических показателей [15].

Ингибирование НГЛТ-2 может привести к снижению активности симпатической нервной системы как за счет прямого ингибирования высвобождения норадреналина в жировой ткани, снижения активности тироксингидроксилазы, так и за счет снижения активности РААС почек [16]. В эксперименте на животных иНГЛТ-2 увеличивали парасимпатическую активность блуждающего нерва [17].

Наиболее значимые изменения при применении иНГЛТ-2 происходят в углеводном и липидном обменах. Повышение уровня ке-

тонов в плазме крови из-за ингибирования НГЛТ-2 увеличивает скорость окисления кетонов в сердце и, следовательно, улучшает снабжение миокарда энергией. Кроме того, кетон β -гидроксибутират является блокатором воспалительного процесса, опосредованного инфламмосомами NLRP3 [16]. Ослабление активации NLRP3 приводит к снижению высвобождения интерлейкина- 1β и образованию противовоспалительной среды [18].

Другим механизмом воздействия иНГЛТ-2 на метаболизм является влияние на функционирование органелл клетки. Имеются данные, что иНГЛТ-2 посредством активации различных внутриклеточных сигнальных путей стимулируют аутофагию и лизосомальную деградацию дисфункциональных митохондрий [14, 19], нормализуют уровень внутримитохондриального кальция [19, 20], увеличивают концентрацию транскрипционного фактора (PGC-1 α), регулирующего окислительное фосфорилирование [21]. На модели клеток эндотелия коронарных артерий было показано, что иНГЛТ-2 способны снижать метаболический стресс эндоплазматического ретикулума [22]. Вследствие описанных выше процессов происходит оптимизация внутриклеточного набора и функции органелл, что положительно влияет на функцию сосудов и миокарда в целом.

Ингибиторы НГЛТ-2 оказывают значительное влияние на ионный обмен. Ингибирование НГЛТ-2 в почках приводит к переходу натрийурезу. Однако этим эффекты иНГЛТ-2 на ионный гомеостаз не ограничиваются. Глифлозины ингибируют натрий-протонный обменник-1 (NHE1) в кардиомиоцитах (КМЦ), модулируют активность Ca^{+2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы II, что ведет к снижению концентрации внутриклеточного натрия [23, 24].

Другой ионный механизм действия иНГЛТ-2 связан с индукцией вазодилатации через активацию протеинкиназы G и потенциал-зависимых калиевых каналов [16]. Снижение степени вазоконстрикции также может быть связано с нормализацией концентрации кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудов, увеличением активности эндотелиальной синтазы оксида азота [20, 25]. Модуляция Ca^{++}/Na^{+} -обмена может приводить к улучшению сердечной функции, ослаблению гипертрофии желудочков и нормализации интервала QT [21].

Данные литературы свидетельствуют о значительном противовоспалительном эффекте глифлозинов. Снижение воспаления

на фоне применения иНГЛТ-2 может быть обусловлено более низкой выработкой иммунными клетками провоспалительных цитокинов (IL1 β , IL6, TNF α and ICAM-1), ингибированием активных форм кислорода, вследствие чего замедляются процессы фиброобразования сосудов и миокарда [21, 24, 26]. Снижение окислительного стресса ведет к нормализации функции эндотелия [20].

В источниках литературы также описано, что противовоспалительные эффекты глифлозинов могут быть связаны с ингибированием натрий-глюкозного котранспортера 1 типа (НГЛТ-1), который экспрессируется в КМЦ. Однако особенности фармакодинамики иНГЛТ-2 и результаты некоторых исследований позволяют сделать вывод, что благоприятные эффекты иНГЛТ-2 с малой долей вероятности можно объяснить ингибированием НГЛТ-1 [16]. В эксперименте на клетках мышей *in vitro* получены данные об отсутствии кардиопротективных свойств неселективного ингибитора НГЛТ в отношении токсических эффектов доксорубина [27].

Снижение провоспалительной активности и замедление процессов ремоделирования миокарда защищают КМЦ от повреждения ядерных структур, вследствие чего клетки реже подвергаются апоптозу [26].

Другой механизм повреждения тканей при ССЗ – ферроптоз, являющийся способом железозависимой неапоптотической гибели клеток, характеризующимся перегрузкой железом и перекисным окислением липидов. Канаглифозин смягчает ферроптоз и улучшает течение СН с сохраненной фракцией выброса у крыс [28]. Ферроптоз снижался у пациентов с терминальной СН, получавших иНГЛТ-2 [29].

Связанное с применением иНГЛТ-2 увеличение эритропоэтина может благоприятно влиять на функцию митохондрий кардиомиоцитов, пролиферацию клеток и воспаление в дополнение к непосредственному увеличению доставки кислорода в ткани миокарда. Последнее также реализуется через стимуляцию ангиогенеза вследствие увеличения числа циркулирующих проваскулярных клеток-предшественников. Данные эффекты изучены только у пациентов с СД-2 [16].

НГЛТ-2 экспрессируется в клетках некоторых видов ЗНО, например, в опухолях поджелудочной и предстательной желез, в глиобластомах, что потенциально позволяет рассматривать иНГЛТ-2 в качестве усиления специфической противоопухолевой терапии [30]. Кроме того, иНГЛТ-2 снижают активность различных путей внутриклеточ-

ной сигнализации, что может потенциально замедлять неопластический процесс [31].

Важно отметить, что ни в одном проспективном рандомизированном клиническом исследовании противоопухолевые эффекты иНГЛТ-2 не изучались. На данный момент опубликованы результаты только экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* на моделях животных [32].

Таким образом, механизмы сердечно-сосудистой защиты иНГЛТ-2 подробно изучены на макро- и на микроуровнях. Следует отметить, что в приведенных исследованиях использовались различные представители данной группы препаратов, поэтому делать вывод о кардиопротекторных свойствах каждого конкретного представителя иНГЛТ-2 не представляется возможным.

Клинические исследования кардиопротективных свойств иНГЛТ-2 при применении противоопухолевой терапии

Как известно, показания к использованию той или иной группы препаратов могут быть определены только на основании клинических исследований. Важным является провести анализ имеющейся доказательной базы по применению иНГЛТ-2 у пациентов, принимающих противоопухолевую терапию.

В наблюдательном исследовании *Ayman R. Fath et al.* (2023) было включено 1412 лиц с СД-2 (по 706 чел. в группах иНГЛТ-2 и без иНГЛТ-2). Пациенты принимали препараты антрациклинового ряда. Период наблюдения составил 2 года. Лица, получавшие иНГЛТ-2, имели более низкие показатели смертности от всех причин (отношение шансов [ОШ]: 0,7 [95% ДИ: 0,56, 0,88]; $p=0,002$), от декомпенсации СН (ОШ: 0,64 [95% ДИ: 0,41–1]; $p=0,048$) и от впервые возникшей фибрилляции/трепетания предсердий (ОШ: 0,52 [95% ДИ: 0,33, 0,8]; $p=0,003$), чем те, кто не принимал иНГЛТ-2. Частота ИМ, впервые возникшей СН и госпитализации по всем причинам была схожей между двумя группами [34].

В исследовании *H. Abdel-Qadir et al.* (2023) участвовали пациенты в возрасте >65 лет с СД-2 и без предшествующей СН, получавшие антрациклины. Было обследовано 933 чел., 99 из которых получали иНГЛТ-2, а 834 пациента, не получавшие данные препараты, составили группу контроля. Средний период наблюдения – 1,6 года. По сравнению с контрольной группой воздействие НГЛТ-2 было связано с относительным риском (ОР), равным нулю по госпитализации с СН ($p<0,001$), но не было существен-

ной разницы в диагностике случаев СН (ОР: 0,55; 95% ДИ: 0,23–1,31; $p=0,18$) или в выявлении ССЗ (ОР: 0,39; 95% ДИ: 0,12–1,28; $p=0,12$) между группами. Не было существенной разницы и в смертности (ОР: 0,63; 95% ДИ: 0,36–1,11; $p=0,11$) [35].

Исследование *H.J. Hwang et al.* (2023) включало пациентов, получавших различные кардиотоксичные препараты: антрациклины, VEGFi, анти-HER2, алкилирующие и антимикротубулярные препараты. В ходе исследования группу больных с СД-2, получавших иНГЛТ-2 ($n=779$), сравнивали с группой лиц с СД-2, не принимавших иНГЛТ-2 (2,337), и группой без СД ($n=7,800$). Из исследования были исключены пациенты с известными ССЗ и с другой тяжелой или декомпенсированной патологией. Комбинированная конечная точка включала госпитализацию с СН, ИМ, ишемический инсульт и смерть. Период наблюдения составил $3,4 \pm 2,3$ года. В группе иНГЛТ-2 исход по комбинированной конечной точке был лучше, чем в группе без СД (скорректированное ОР=0,35; 95% ДИ=0,25–0,51; $p<0,05$). При этом не было достоверной разницы в улучшении исходов при отдельном рассмотрении госпитализаций по поводу СН и ИМ. При сравнении группы иНГЛТ-2 с группой без иНГЛТ-2 также было показано благоприятное влияние глифлозинов на достижение комбинированного исхода (скорректированное ОР=0,47; 95% ДИ=0,32–0,69; $p<0,05$). Анализ по отдельным компонентам конечной точки показал преимущества иНГЛТ-2 только в отношении снижения риска смерти [36].

В ретроспективном исследовании *Carlos A. Gongora et al.* (2022) принимали участие больные с СД-2, получавшие антрациклины. Были сформированы две группы: пациенты, получавшие иНГЛТ-2 ($n=32$), и группа контроля, не получавшая данные препараты ($n=96$). Эффективность иНГЛТ-2 оценивали по достижении пациентами комбинированной конечной точки (впервые выявленная СН, госпитализация с СН, вновь возникшая кардиомиопатия [снижение фракции выброса на 10% до уровня $<53\%$] и клинически значимые аритмии). Период наблюдения составил 1,5 года. Частота сердечных событий была ниже среди пациентов группы иНГЛТ-2, по сравнению с участниками контрольной группы (3% против 20%; $p=0,025$). Компоненты конечной точки отдельно не оценивались. Кроме того, в группе иНГЛТ-2 наблюдались более низкая общая смертность, по сравнению с контрольной группой (9%

против 43%; $p<0,001$), и более низкая частота сочетания сепсиса и нейтропенической лихорадки (16% против 40%; $p=0,013$) [37].

Последние 4 приведенных исследования вошли в мета-анализ *G. Tabowei et al.* (2024). Общий охват составил 5590 чел. Объединенный анализ показал более высокий, но незначимый риск развития сердечной недостаточности в группе без иНГЛТ-2 по сравнению с группой иНГЛТ-2 (ОР=0,67, 95% ДИ: 0,40–1,41). Риск смертности от всех причин был достоверно ниже у пациентов, получавших иНГЛТ-2 (ОР=0,55, 95% ДИ: 0,39–0,77). Этот мета-анализ предполагает, что иНГЛТ-2 связаны с более низким риском смертности и сердечной недостаточности у пациентов, получавших антрациклины, хотя для подтверждения этих результатов необходимы более крупные проспективные исследования [38].

Ограничения в проведенных исследованиях

Результаты проведенного мета-анализа [38] подчеркивают многообещающую роль иНГЛТ-2 в качестве кардиопротекторной стратегии. Однако следует отметить некоторые ограничения, касающиеся приведенных выше исследований: они были ретроспективными и наблюдательными, что может влиять на недооценку реальной картины происходящего. Все пациенты, вошедшие в мета-анализ, имели СД-2, и иНГЛТ-2 назначались в первую очередь по данному показанию в соответствующих дозировках. Кроме того, во всех исследованиях возраст пациентов был >50 лет, что несколько ограничивает репрезентативность выборки. В приведенных выше исследованиях не было произведено сравнения разных представителей класса иНГЛТ-2. Отсутствует ясность во влиянии иНГЛТ-2 на отдельные клинические события, а не только на риск смерти или комбинированную конечную точку.

Большинство работ по профилактике кардиотоксичности были сфокусированы на группе пациентов, принимавших антрациклины. Тем не менее имеются исследования, где кардиопротекторная роль иНГЛТ-2 оценивалась совместно с приемом другой фармакологической терапии ЗНО.

Работа *C. Chiang et al.* (2023) схожа с предыдущими по основным пунктам: пациенты с СД-2, их возраст >50 лет, ретроспективный дизайн, наблюдательное исследование. Общее число больных составило 1756: по 878 в группе иНГЛТ-2 и в группе ингибиторов НГЛТ-2. В течение медианы наблюдения 18,8 мес. у пациентов, при-

нимавших иНГЛТ-2, частота госпитализаций по поводу СН была в 3 раза ниже, чем в контрольной группе без иНГЛТ-2 (2,92 против 8,95 на 1000 пациенто-лет, $p=0,018$). Ингибиторы НГЛТ-2 ассоциировались со снижением риска госпитализации по поводу СН на 72% (отношение рисков HR, 0,28 [95% ДИ: 0,11–0,77], $p=0,013$). Применение иНГЛТ-2 также было связано с более высокой общей выживаемостью (85,3% против 63,0% через 2 года, $p<0,001$). Риск серьезных нежелательных явлений – таких, как гипогликемия и сепсис, был схожим между двумя группами [39].

M. Perelman et al. (2024) исследовали влияние иНГЛТ-2 на лиц с СД-2, проходящих терапию ИКТ. В когорту вошли 119 чел., из них 24 (20%) принимали иНГЛТ-2. В обеих группах наблюдалась сопоставимая распространенность кардиальных факторов риска, хотя в группе иНГЛТ-2 наблюдалась более высокая частота ИБС. В течение среднего периода наблюдения (28 мес.) умер 61 (51%) чел., при этом уровень смертности от всех причин был значительно ниже в группе иНГЛТ-2 (21% против 59%, $p=0,002$). Применение иНГЛТ-2 не повлияло на вторичную конечную точку (миокардит, острый коронарный синдром, СН и аритмия) [40].

В систематическом обзоре *J.H. Chong et al.* (2024) указано, что имеются убедительные данные о потенциальном кардиопротективном эффекте иНГЛТ-2 при терапии рака молочной железы. Авторы отмечают, что для подтверждения результатов ретроспективных когортных и фундаментальных исследований требуются хорошо спланированные проспективные РКИ [41].

В 2024 г. был опубликован мета-анализ, также сфокусированный на изучении связи между использованием иНГЛТ-2 и сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с ЗНО и сопутствующим СД-2. В него были включены 4096 чел. (иНГЛТ-2=1 649, без иНГЛТ-2=2 448 – группа контроля). Большинство больных получало антрациклины, меньшая часть – алкилирующие агенты, антимаболиты и другие противоопухолевые препараты. Объединенная оценка показала статистически значимый меньший риск смертности от всех причин (ОР 0,35, 95% ДИ 0,30–0,40, $p<0,001$, $I^2=0\%$), меньший риск госпитализации из-за СН (ОР 0,44, 95% ДИ 0,28–0,71, $p<0,001$, $I^2=18\%$), меньший риск клинически значимых аритмий (ОР 0,40, 95% ДИ 0,22–0,70, $p=0,001$, $I^2=0\%$) при использовании иНГЛТ-2, чем при отсутствии иНГЛТ-2. Кроме того, была показана

безопасность иНГЛТ-2: в исследуемой группе риск инфекционных и неинфекционных нежелательных явлений, связанных с лекарственным средством, был меньше, чем в контрольной группе (ОР 0,50, 95% ДИ 0,43–0,59, $p<0,001$, $I^2=0\%$) [42].

В ретроспективное исследование *V. Avula et al.* (2024) также вошли пациенты с СД-2, но с уже диагностированной кардиомиопатией и СН и анамнезом приема кардиотоксических противоопухолевых препаратов. Авторы подчеркивают, что используемая ими база данных не может дать точное представление о связи приема противоопухолевой терапии с развитием кардиотоксических эффектов. В связи с этим для снижения вероятности ошибки пациенты с ИБС были исключены. Когорта исследования включала 1280 чел. ($n=640$ в каждой группе; средний возраст 67,6 лет; 41,6% женщин; 68% белых). Пациенты, получавшие иНГЛТ-2 в дополнение к регламентированной медикаментозной терапии, имели более низкий риск обострения СН (ОШ: 0,483 [95% ДИ: 0,36–0,65]; $p<0,001$) и смертность от всех причин (ОШ: 0,296 [95% ДИ: 0,22–0,40]; $p=0,001$). Госпитализация по всем причинам или обращение в отделение неотложной помощи (ОШ: 0,479; 95% ДИ: 0,383–0,599; $p<0,001$), фибрилляция/трепетание предсердий (ОШ: 0,397 [95% ДИ: 0,213–0,737]; $p=0,003$), острое повреждение почек (ОШ: 0,486 [95% ДИ: 0,382–0,619]; $p<0,001$) и потребность в заместительной почечной терапии (ОШ: 0,398 [95% ДИ: 0,189–0,839]; $p=0,012$) также реже встречались у пациентов, принимавших иНГЛТ-2 [43].

Данные исследования имеют те же ограничения, что и приведенные выше. Пожалуй, их главная общая черта – это присутствие в когортах лиц с СД-2.

Тем не менее опубликованы результаты экспериментов, проведенных на моделях животных и культурах тканей, которые свидетельствуют о возможности успешного применения иНГЛТ-2 для профилактики кардиотоксических эффектов при отсутствии СД-2.

В исследовании *V. Quagliariello et al.* (2021) использование эмпаглифлозина показало благоприятное влияние препарата на фракцию выброса, продольную и радиальную деформации (strain) у мышей, принимавших доксорубин [44].

V. Barş et al. (2021) выявили, что применение иНГЛТ-2 способствует сохранению фракции выброса и размеров левого желудочка (ЛЖ) на фоне использования доксорубина в эксперименте с мышами [45].

Исследование *N. Maurea et al.* (2021), выполненное на культуре КМЦ, показало, что дапаглифлозин значительно повышает жизнеспособность кардиомиоцитов при воздействии доксорубина и трастузумаба [46]. Применение эмпаглифлозина с 5-фторурацилом у мышей улучшало биохимическую и гистопатологическую картины препаратов миокарда [47].

Итак, главный недостаток доказательной базы иНГЛТ-2 в контексте профилактики кардиотоксичности состоит в отсутствии проспективных исследований, куда вошли бы пациенты без СД. Первое такое исследование будет завершено в 2028 г. Исследование EMPACT (*EMPAgliflozin in prevention of the chemotherapy-related CardioToxicity*) представляет собой рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое исследование для оценки эффективности эмпаглифлозина в профилактике дисфункции ЛЖ у пациентов, получающих высокие кумулятивные дозы антрациклинов. В исследование будут включены 220 чел. с диагнозом «ЗНО» без СН в анамнезе и фракцией выброса ЛЖ $\geq 50\%$, которым были назначены высокие дозы антрациклинов. Пациенты будут рандомизированы в группу с приемом 10 мг эмпаглифлозина 1 раз в день или в группу плацебо в соотношении 1:1. Будут оценены эхокардиографические критерии состояния сердца, а также клинические исходы [48].

Таким образом, данные научной литературы свидетельствуют о потенциальной успешности применения иНГЛТ-2 для профилактики сердечно-сосудистой токсичности у пациентов, получающих различные группы противоопухолевых препаратов. Проведение проспективных РКИ сможет поставить точку в вопросе о целесообразности применения иНГЛТ-2 в качестве кардиопротекторов в данной группе больных.

Заключение

Сложность проблем, существующих в кардиоонкологии, требует комплексного взгляда, основанного на данных фундаментальных и клинических исследований. Механизмы развития и критерии кардиотоксичности продолжают изучаться. Актуальность проблемы требует широкого вовлечения медицинских специалистов в освещение особенностей ведения данной сложной группы пациентов. Медикаментозная кардиопротекция как часть кардиоонкологии является одним из передовых направлений исследований в медицине. В связи с этим имеется высокий интерес к изу-

чению иНГЛТ-2 как класса препаратов, успешно показавшего себя в профилактике развития неблагоприятных исходов у лиц с СД-2, ХБП и СН.

Накоплен большой массив данных о защитных механизмах иНГЛТ-2. Они реализуются как за счет системных метаболических изменений, так и за счет клеточных молекулярных эффектов. К системным эффектам иНГЛТ-2 относятся диуретический эффект, снижение артериального давления, противовоспалительный эффект, метаболический эффект, эффект «бережливого субстрата» – образование кетоновых тел в жировой клетчатке и печени [49]. Молекулярные механизмы действия иНГЛТ-2 разнообразны и требуют дальнейшего изучения, в том числе для улучшения понимания патогенеза сердечно-сосудистой патологии в целом.

Опубликованные результаты фундаментальных и ретроспективных наблюдательных исследований в целом свидетельствуют о возможности успешного применения иНГЛТ-2 для профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов, получающих различную противоопухолевую терапию. Однако ограничения существующих научных работ пока сдерживают использование иНГЛТ-2 в качестве кардиопротекторов, в связи с чем требуется проведение больших многоцентровых РКИ.

Также остается открытым вопрос о равнозначности представителей группы иНГЛТ-2 по степени кардиопротекции. Ингибиторы НГЛТ-2 отличаются друг от друга степенью селективности по отношению к НГЛТ-1 и НГЛТ-2, фармакокинетикой и фармакодинамическими эффектами, что находит подтверждение во множестве проведенных РКИ [50]. Данные отдельных экспериментальных исследований указывают на отсутствие кардиопротективного класс-эффекта иНГЛТ-2 [51, 52], что требует дальнейшего изучения.

Поиск способов кардиопротекции не должен ограничиваться изучением иНГЛТ-2 или какой-либо другой группы препаратов. Эффективно повлиять на прогноз пациентов, получающих потенциально токсичную противоопухолевую терапию, возможно только при поиске комплексного и индивидуального подхода.

Литература

