

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЁННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА С ПОМОЩЬЮ ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1

Е.А. Кужелева, А.А. Гарганеева, Е.Е. Сыромятникова, О.В. Тукиш

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

В статье представлен систематический обзор литературы, посвящённый анализу эффективности и безопасности применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) при хронической сердечной недостаточности (СН) с сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ). Вопрос исследования касался возможностей совместного приёма препаратов из групп ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) и арГПП-1. Поиск литературы осуществлялся в системе PubMed. В окончательный анализ вошли 11 исследований, соответствующих изучаемой теме. Согласно анализу, арГПП-1 являются эффективным средством для терапии пациентов с ХСНсФВ, приводя к уменьшению симптомов СН и улучшению качества жизни таких больных. Вопросы одновременного назначения арГПП-1 и иНГЛТ2 достаточно подробно изучены у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: продемонстрированы эффективность и безопасность такой комбинации. При отсутствии СД у пациентов с ХСНсФВ оптимизация лечения с использованием класса арГПП-1 требует проведения дополнительных специально спланированных исследований.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, арГПП-1, ХСНсФВ, иНГЛТ2.

Для цитирования: Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Сыромятникова Е.Е., Тукиш О.В. Возможности оптимизации терапии хронической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса с помощью применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(4):7-15. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-7-15.

Контактное лицо: Кужелева Елена Андреевна, kea@cardio-tomsk.ru.

POSSIBILITIES OF OPTIMIZING THERAPY OF HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION USING GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS

E.A. Kuzheleva, A.A. Garganeeva, E.E. Syromyatnikova, O.V. Turkish

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

The article presents a systematic review of the literature devoted to the analysis of the efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) in chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). The research question concerned the possibilities of co-administration of drugs from the groups of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (iSGLT-2) and GLP-1 RA. The literature was searched in the PubMed system. The final analysis included 11 studies relevant to the topic under study. According to the analysis, GLP-1 RA is an effective treatment for patients with CHF, leading to a reduction in HF symptoms and an improvement in the quality of life of such patients. The issues of simultaneous administration of GLP-1 RA and iSGLT-2 have been studied in sufficient detail in patients with type 2 diabetes mellitus: the effectiveness and safety of such a combination have been demonstrated. In the absence of diabetes in patients with HF, optimization of treatment using the GLP-1 RA class requires additional specially planned studies. The article presents a systematic review of the literature devoted to the analysis of the efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) in chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). The research question concerned the possibilities of co-administration of drugs from the groups of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (iSGLT-2) and GLP-1 RA. The literature was searched in the PubMed system. The final analysis included 11 studies relevant to the topic under study. According to the analysis, GLP-1 RA is an effective treatment for patients with CHF, leading to a reduction in HF symptoms and an improvement in

the quality of life of such patients. The issues of simultaneous administration of GLP-1 RA and iSGLT-2 have been studied in sufficient detail in patients with type 2 diabetes mellitus: the effectiveness and safety of such a combination have been demonstrated. In the absence of diabetes in patients with HF, optimization of treatment using the GLP-1 RA class requires additional specially planned studies.

Keywords: chronic heart failure, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, HFpEF, iSGLT-2.

For citation: Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Syromyatnikova E.E., Tukish O.V. Possibilities of optimizing therapy of heart failure with preserved ejection fraction using glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(4):7-15. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-7-15.

Corresponding author: Elena A. Kuzheleva, kea@cardio-tomsk.ru.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является серьёзной проблемой современного здравоохранения, а её распространённость превышает 64 миллиона человек в мире [1]. При этом около 50% пациентов с ХСН имеет фенотип с сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ). Оптимальная медикаментозная терапия ХСН на сегодняшний день предусматривает как можно более быстрое назначение терапевтических доз препаратов, оказывающих болезнь-модифицирующее действие, в число которых входят ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера второго типа (иНГЛТ2), что позволяет существенно улучшить прогноз пациентов с ХСН со сниженной ФВ левого желудочка [2-4]. В свою очередь иНГЛТ2, разрабатываемые первоначально для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа, произвели настоящую революцию в лечении пациентов с ХСНсФВ, доказав благоприятное влияние на отдалённый прогноз таких больных в рандомизированных клинических исследованиях [5, 6], что позволило данной группе препаратов занять заслуженные позиции в клинических рекомендациях [2, 7].

Ожирение и ХСНсФВ

Вместе с тем, если обратиться к тексту клинических рекомендаций [2-4, 7], нельзя обойти вниманием необходимость лечения коморбидных состояний или заболеваний, явившихся причиной или способствующих развитию сердечной недостаточности (СН), одним из которых является ожирение. Влияние ожирения на патогенез СН представляет собой очень сложный и многогранный процесс, включающий как гемодинамические, так и молекулярно-клеточные механизмы, проявляющиеся индукцией воспаления, патологическим ремоделированием сердечной мышцы, что в конечном итоге приводит к систолической и диастолической дисфункции левого желудочка [8, 9]. Лечение ожирения де-

монстрирует самостоятельное благоприятное влияние на клиническое течение и прогноз СН, особенно её фенотипа с сохранённой ФВ левого желудочка [9, 10]. В настоящее время появляется всё больше публикаций, освещающих вопросы лечения ожирения в когорте больных с ХСНсФВ, посредством назначения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) наряду с применением базисной терапии ХСН [11, 12].

Агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида 1 (арГПП-1) — группа препаратов для лечения СД 2 типа и ожирения. АрГПП-1 являются одной из предпочтительных групп препаратов для лечения СД 2 типа у пациентов с наличием или высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно атеросклеротического генеза¹ [13].

Впервые благоприятные кардиоваскулярные эффекты арГПП-1 были продемонстрированы в исследовании LEADER, включающем 9340 пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском [14]. Применение лираглутида привело к снижению смертности от ССЗ (ОР 0,78; 95% ДИ [0,66–0,93]; $p = 0,007$) и смертности от всех причин (ОР 0,85; 95% ДИ [0,74–0,97]; $p = 0,02$) в течение 3,8 лет наблюдения. Последующие исследования, анализирующие влияние арГПП-1 на сердечно-сосудистые исходы, — SUSTAIN-6, HARMONY, REWIND и AMPLITUDE-O — продемонстрировали, что применение данной группы препаратов превосходило плацебо в снижении частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа [15–18].

С учётом механизма действия арГПП-1, связанного с контролем метаболизма глюкозы и энергетического гомеостаза посредством регуляции секреции инсулина и глюкагона, моторики желудочно-кишечного тракта и потребления пищи данная группа препаратов на сегодняшний день активно применяется для лечения СД

¹ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. – 12-й выпуск. – М.; 2025.

2 типа и ожирения². Вместе с тем рецепторы ГПП-1 представлены во многих органах и тканях, включая сердце и сосуды [19], кроме этого, доказано влияние арГПП-1 на иммунную систему в виде снижения активности системного воспаления, что в совокупности может объяснять благоприятное влияние данной группы препаратов на сердечно-сосудистую систему [20].

Семаглутид при ХСНсФВ. Семаглутид является единственным препаратом из группы арГПП-1, доступным как для подкожных инъекций, так и для приёма внутрь [21]. Данный препарат обладает широкой доказательной базой как для лечения СД 2 типа, так и ожирения у пациентов с наличием и отсутствием СД. Так, в исследовании SELECT (n=17 604 пациента) изучалось, распространяются ли клинические преимущества семаглутида по сравнению с плацебо на пациентов без диабета, но с ССЗ в анамнезе и индексом массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м². Средняя продолжительность наблюдения за пациентами в данном исследовании составила 33 месяца. Первичной конечной точкой был комбинированный показатель МАСЕ (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт). Согласно полученным результатам, семаглутид снизил частоту МАСЕ на 20% в исследуемой когорте (ОР 0,80; 95% ДИ [0,72–0,90]; $p < 0,001$). Кроме этого, отмечалось снижение риска развития составной конечной точки по СН ((первый случай смерти от сердечно-сосудистых причин, госпитализация или срочное обращение за медицинской помощью по поводу СН) ОР 0,82; 95% ДИ [0,71–0,96]). Применение семаглутида сопровождалось значительной потерей веса (разница 8,51% по сравнению с плацебо; 95% ДИ [8,75–8,27]) и уменьшением окружности талии (разница -6,53 см; 95% ДИ [-6,79, 6,27]) [22]. Необходимо отметить, что число пациентов, страдающих ХСН на момент включения в исследование, составило 24,3%, что позволило отдельно анализировать эту когорту больных в заранее запланированных субанализах. В частности, была продемонстрирована эффективность семаглутида у пациентов с любым фенотипом ХСН, сопоставимая с пациентами без ХСН как по влиянию на риск развития МАСЕ, так и на развитие комбинированной конечной точки СН и сердечно-сосудистой смерти [23].

Другими исследованиями семаглутида у пациентов, имеющих СН, явились рандомизированные клинические исследования STEP-HFrEF и STEP-HFrEF DM, включающие мужчин и женщин с ХСН с ФВ левого желудочка $\geq 45\%$, II-IV функциональным классом (ФК) ХСН по NYHA и ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²), не имеющих

(STEP-HFrEF) или имеющих (STEP-HFrEF DM) СД 2 типа (n = 529 и n = 617 соответственно) [24, 25]. В результате исследования STEP-HFrEF было продемонстрировано уменьшение симптомов СН, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение ИМТ и уровня С-реактивного белка на фоне приёма семаглутида по сравнению с плацебо. В исследовании STEP-HFrEF DM были получены аналогичные результаты [26]. В заранее запланированном объединённом анализе исследований STEP-HFrEF и STEP-HFrEF DM было продемонстрировано статистически значимое благоприятное влияние семаглутида на риск госпитализаций или экстренных обращений по поводу СН (коэффициент риска 0,27 95% ДИ [0,12–0,56], $p = 0,0004$). Риск сердечно-сосудистой смерти или события СН был также ниже в группе семаглутида, чем в группе плацебо (коэффициент риска 0,31 95% ДИ [0,15–0,62], $p = 0,0008$) [27].

Кроме этого, был проведён ещё более масштабный объединённый анализ когорты больных с ХСНсФВ, включённых в исследования SELECT, FLOW (исследование, посвящённое изучению действия семаглутида по сравнению с плацебо у людей с СД 2 типа и хронической болезнью почек), STEP-HFrEF и STEP-HFrEF DM [28]. Основными анализируемыми результатами была как составная конечная точка времени до сердечно-сосудистой смерти или первого события ухудшения СН, так и отдельно время до первого события ухудшения СН и время до сердечно-сосудистой смерти. В результате объединения четырёх исследований у 3743 пациентов (16,8%) из 22 282 участников в анамнезе была ХСНсФВ (1914 пациентам был назначен семаглутид, а 1829 — плацебо). Результаты проведённого анализа продемонстрировали, что в когорте больных с ХСНсФВ семаглутид снижал риск комбинированной конечной точки — сердечно-сосудистой смерти или ухудшения СН (ОР 0,69; 95% ДИ [0,53–0,89]; $p=0,0045$). Семаглутид также снижал риск ухудшения событий, связанных с СН (ОР 0,59; 95% ДИ [0,41–0,82]; $p=0,0019$). Не наблюдалось значимого влияния на смертность от ССЗ (59 [3,1%] против 67 [3,7%]; ОР 0,82; 95% ДИ [0,57–1,16]; $p=0,25$). У пациентов, принимающих семаглутид, регистрировалась меньшая частота серьезных побочных эффектов по сравнению с группой, получающей плацебо (572 (29,9%) против 708 (38,7%)) [28].

Таким образом, исходя из имеющихся на сегодняшний день данных, применение семаглутида у пациентов с ХСНсФВ и ожирением является безопасной и эффективной стратегией лечения. Семаглутид способствует достижению одной из основных целей терапии ХСН — улучшению качества жизни, уменьшению симптомов заболевания и повышению толерантности

2 <https://www.fda.gov/>

пациентов к физической нагрузке. Вместе с тем, влияние данного препарата на жесткие конечные точки в виде смертности (общей и сердечно-сосудистой), а также эпизодов ухудшения СН в когорте больных с ХСНсФВ является менее доказанным и нуждается в дополнительном изучении в специально спланированных исследованиях, поскольку имеющиеся на сегодняшний день данные получены в ходе дополнительных заранее предопределенных анализов или в результате анализа вторичных конечных точек исследований.

Вопросы практического использования арГПП-1 у пациентов с ХСНсФВ

Несмотря на положительное влияние арГПП-1, в частности семаглутида, на клиническое течение ХСНсФВ, практическое использование данных препаратов может столкнуться с рядом вопросов в данной когорте больных, в частности могут вызывать вопросы аспекты совместного применения арГПП-1 с препаратами группы иНГЛТ2, рекомендованными для лечения пациентов с ХСНсФВ. Изучению литературы, касающейся данного вопроса, будет посвящён следующий раздел настоящего обзора. Необходимо отметить, что в ключевых исследованиях

семаглутида (SELECT, STEP-HFrEF и STEP-HFrEF DM) частота применения иНГЛТ2 либо не была указана (SELECT), либо была очень невысокой у пациентов без диабета (3,6% STEP-HFrEF). В свою очередь в когорте больных с СД частота применения иНГЛТ2 составила 32,7% (STEP-HFrEF DM) [27].

Вопрос настоящего исследования был сформулирован следующим образом: какова эффективность и безопасность совместного приема препаратов из групп иНГЛТ2 и арГПП-1. В системе PubMed осуществлён поиск публикаций по ключевым словам: «glucagon-like peptide agonists and sodium-glucose cotransporter inhibitors», «semaglutide and sodium-glucose cotransporter inhibitors», «semaglutide and dapagliflozin», «semaglutide and empagliflozin». Выставлен фильтр «Clinical Trial» и «Randomized Controlled Trial».

Всего по запросу была получена 51 публикация. После анализа заголовков и резюме из последующего анализа были удалены 11 статей, 40 статей были изучены в полнотекстовом варианте (рис. 1). В окончательный анализ вошли 11 исследований, соответствующих изучаемой теме.

Краткое изложение и характеристики одиннадцати включённых исследований представлены в таблице 1.

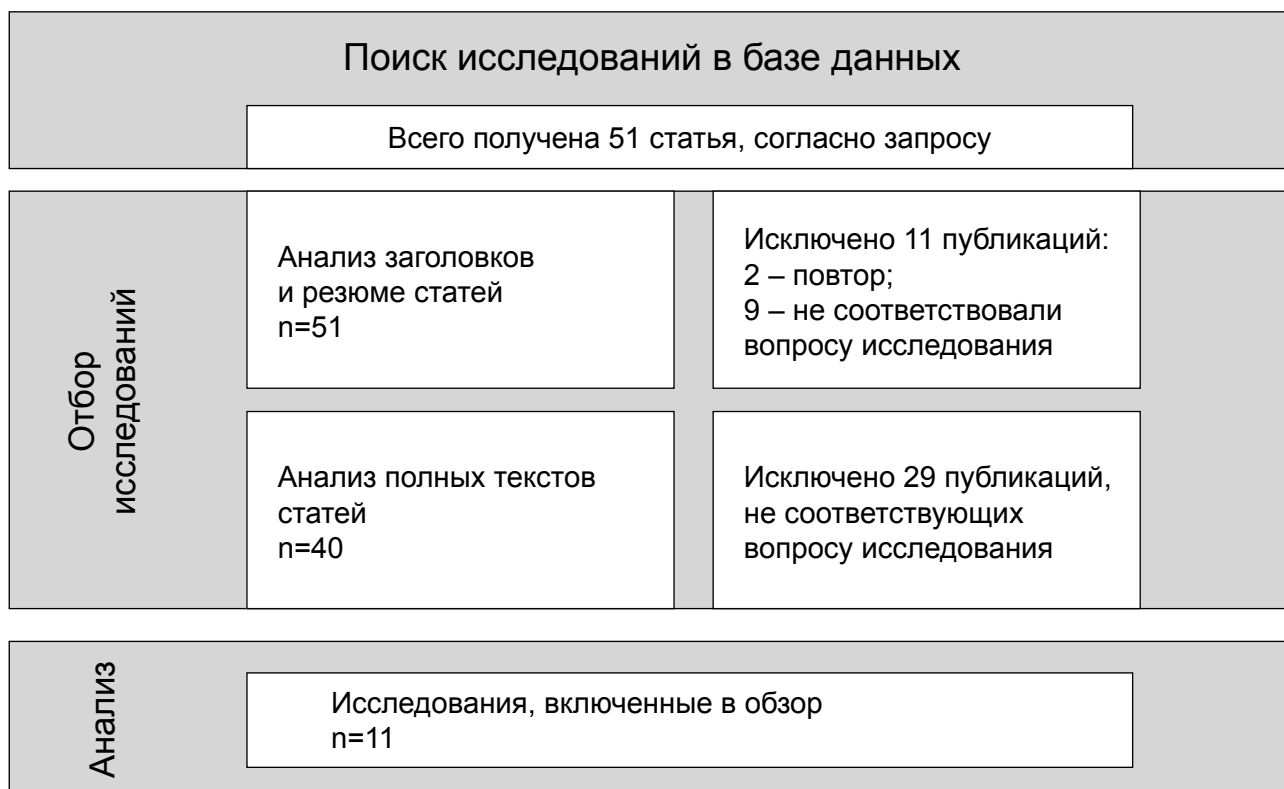


Рисунок 1. Схема отбора статей для анализа.
Figure 1. Article selection scheme for analysis.

Краткое изложение и характеристики одиннадцати включённых исследований

Summary and characteristics of the eleven included studies

Источник	Название исследования, количество участников	Длительность наблюдения	Доля пациентов с ХСН, если известно	Доля пациентов с СД	Число пациентов, получающих иНГЛТ2	Число пациентов, получающих арГПП-1, наименование препарата (если доступно)	Результат
Mann JFE, et al. [29]	FLOW, n=3533	3,4 года	19,1%	100%	n = 550 (15,6%)	n=1767 (50%), Семаглутид	Преимущества семаглутида в отношении основных сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин были схожими независимо от применения ингибиторов SGLT2 (р взаимодействия 0,741 и 0,901 соответственно). Данные по безопасности не различались между группами пациентов с применением и без применения ингибиторов SGLT2.
Marx N, et al. [30]	SOUL, n=9650	47,5 ± 10,9 мес	23,1%	100%	Исходно n=2596 (26,9%); в ходе исследования n=4718 (48,9%)	Семаглутид пероральный n=4825 (50%)	Пероральный семаглутид снижал основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события независимо от сопутствующего лечения ингибиторами SGLT2. Комбинация препаратов иНГЛТ2 и семаглутида была безопасной.
Zinman B, et al. [31]	SUSTAIN 9, n= 302	30 нед.	Нет точных данных по частоте ХСН, ФК IV исключение	100%	100%	Семаглутид n=151 (50%)	Добавление семаглутида к терапии ингибиторами SGLT-2 значительно улучшало гликемический контроль и снижало массу тела у пациентов с недостаточно контролируемым С 2 типа и, как правило, хорошо переносилось
Terauchi Y, et al. [32]	NCT02537834, n=67	52 нед.	Нет точных данных по частоте ХСН	100%	Тофоглифлозин n = 67 (100%)	Лираглутид n=67 (100%)	Добавление тофоглифлозина к монотерапии агонистом рецептора ГПП-1 является эффективным вариантом лечения с приемлемым профилем безопасности.
Lam CSP, et al. [33]	AMPLITUDE-O, n = 4076	1,81 года	18,1%	100%	SGLT2 N=618, 15,2%	Эфпегленатид, n = 2717 (66,7%)	Эффективность и безопасность эфпегленатида, по-видимому, не зависят от сопутствующего применения ингибитора SGLT2. Эти данные подтверждают эффективность комбинированной терапии ингибитором SGLT2 и агонистом рецептора глюкагоноподобного пептида-1 при СД 2 типа.
Vernstrøm L, et al. [34]	n=120	32 нед.	Нет точных данных по частоте ХСН	100%	Эмпаглифлозин n = 60 (50%)	Семаглутид n = 60 (50%) (n=30 семаглутид + эмпаглифлозин)	Комбинированная терапия продемонстрировала существенное и клинически значимое снижение суточного систолического АД по сравнению с применением любого из этих методов в отдельности. Комбинированная терапия увеличила время нахождения гликемии в диапазоне, не повышая при этом риск гипогликемии.

Таблица / Table 1 (окончание)

Источник	Название исследования, количество участников	Длительность наблюдения	Доля пациентов с ХСН, если известно	Доля пациентов с СД	Число пациентов, получающих иНГЛТ2	Число пациентов, получающих арГПП-1, наименование препарата (если доступно)	Результат
Katogiannis K, et al. [35]	n=200	6 мес.	Нет точных данных по частоте ХСН	100%	Эмпаглифлозин n=200 (100%)	Лираглутид n=100 (50%) (эмпаглифлозин + лираглутид n=50)	Лечение лираглутидом, эмпаглифлозином и их комбинацией в течение 6 месяцев показало более выраженное улучшение функции левого предсердия, оцениваемое по деформации левого предсердия, по сравнению с лечением инсулином, параллельно с улучшением функции артерий и миокарда.
Arnott C, et al. [36]	Программа CANVAS (Два РКИ CANVAS и CANVAS-R), 10 142	188 нед.	14,4%	100%	Канаглифлозин n=10 142 (100%)	арГПП1 n=407 (4%)	Возможен синергический эффект ингибирования SGLT2 при использовании на фоне РА ГПП1 для промежуточных кардиометаболических маркеров.
Agarwal R, et al. [37]	CONFIDENCE n=801	180 дней	3,7%, ХСНнФВ исключали	100%	Эмпаглифлозин, 66,7%	арГПП-1 n=182 (23%)	Одновременное применение финеренона и ингибитора SGLT2 было эффективным и хорошо переносимым по сравнению с монотерапией, независимо от фонового использования АР ГПП-1.
Sivalingam S, et al. [38]	n=60	4 мес.	Нет точных данных по частоте ХСН	100%	Эмпаглифлозин, 100%	Семаглутид, 50%	Добавление семаглутида к эмпаглифлозину не повлияло на скорость резорбции креатинина (UACR), измеренную СкФ, 24-часовое систолическое АД, массу тела или уровень ренина в плазме у пациентов с СД 2 типа и альбуминурией. Семаглутид улучшил гликемический контроль и уровень альдостерона в плазме по сравнению с плацебо.
Chen SY, et al. [39]	Ретроспективное TriNetX n=96 051	12 мес.	90,6%	100%	После псевдорандомизации n=10544 (100%)	После псевдорандомизации n=5272 (50%)	Пациенты, получавшие терапию арГПП-1 и ингибиторами SGLT2, имели значительно более низкий риск смертности или госпитализации по сравнению с монотерапией ингибитором SGLT2. Побочные эффекты, связанные с приёмом препарата, отслеживались в качестве показателей безопасности, которые не выявили значимых различий между группами.

Таким образом, все анализируемые исследования, в которых оценивалась эффективность и безопасность одновременного применения иНГЛТ2 и арГПП-1, включали пациентов с СД 2 типа. В нескольких исследованиях была неизвестна частота встречаемости ХСН в исследуемой когорте. В проспективных клинических исследованиях доля пациентов с ХСН в среднем составила 16%. Во всех проанализированных исследованиях не сообщалось о повышении риска серьёзных неблагоприятных событий при совместном применении иНГЛТ2 и арГПП-1 по сравнению с применением одного из этих препаратов. Напротив, комбинированное применение данных препаратов приводило к улучшению функции почек, структурного состояния левого предсердия, показателя гликированного гемоглобина. Вместе с тем, необходимо отметить, что в рамках данного обзора не было

отметить, что в рамках данного обзора не было

найден ни одного клинического исследования, специально анализирующего комбинацию препаратов из групп иНГЛТ2 и арГПП-1 у пациентов с ХСНсФВ без СД. Таким образом, комбинация препаратов из групп арГПП-1 и иНГЛТ2 при наличии показаний для их приёма является эффективной и безопасной как у пациентов с ХСНсФВ, так и в других когортах больных при наличии СД 2 типа.

В целом, полученные результаты согласуются с современными представлениями о применении арГПП-1, подчеркивающими преимущества арГПП-1 у пациентов с сочетанием ХСНсФВ и СД 2 типа. Так, Ferreira J.P. et al. [40], основываясь на имеющихся данных, представляют стратегию использования арГПП-1 в зависимости от клинической ситуации: по мнению авторов, если после активного скрининга на СН у пациента есть СД 2 типа и риск атеросклеротического заболевания, но нет СН, арГПП-1, следует рассмотреть для улучшения сердечно-сосудистых исходов. Если у пациента есть СД 2 типа и ХСНсФВ, арГПП-1 может быть рассмотрен после назначения иНГЛТ2 (препарата первой линии) при высоком риске атеросклероза [40].

Согласно данным крупного метаанализа [41], включающего 12 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых 3065 пациентов (4,2%) из 73 238 участников с диабетом принимали арГПП-1 на момент включения в исследование, было продемонстрировано независимое благоприятное влияние арГПП-1 и иНГЛТ2 на прогноз пациентов с СД 2 типа, что позволяет рекомендовать такую комбинацию для улучшения сердечно-сосудистых и почечных исходов.

Таким образом, пациенты с СД 2 типа являются целевой когортой для назначения арГПП-1 среди пациентов с ХСНсФВ, получающих базисную терапию иНГЛТ2. Такая комбинация демонстрирует эффективность и безопасность как в рандомизированных, так и в ретроспективных исследованиях реальной клинической практики. Появление на фармрынке отечественного семаглутида (Сема-

вик® и Семавик Некст®) значительно расширяет доступность эффективного лечения пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Дальнейшие исследования помогут более детально раскрыть механизмы их протективного действия на сердечно-сосудистую систему при лечении СД 2 типа и ожирения, а также подобрать оптимальные комбинации инкретинов с другими препаратами [8].

Ограничения

Поиск литературы осуществлялся в одной базе данных PubMed ввиду отсутствия полноценного доступа к другим международным базам данных. В нескольких анализируемых исследованиях не указывалось точное количество пациентов с ХСН.

Заключение

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 являются эффективным средством для терапии пациентов с ХСНсФВ, приводя к уменьшению симптомов СН и улучшению качества жизни таких больных. Вопросы одновременного назначения арГПП-1 и иНГЛТ2 подробно изучены у пациентов с СД 2 типа: продемонстрирована эффективность и безопасность такой комбинации. Пациенты с СД 2 типа являются целевой когортой для назначения арГПП-1 на фоне базисной терапии иНГЛТ2 при наличии ХСНсФВ с целью лучшего контроля диабета, снижения ИМТ, улучшения качества жизни и уменьшения симптомов ХСН, а также возможного улучшения прогноза пациентов. При отсутствии СД у пациентов с ХСНсФВ оптимизация лечения с использованием класса арГПП-1 требует проведения дополнительных специально спланированных исследований.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858. Erratum in: *Lancet*. 2019;393(10190):e44. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8.
2. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11): 6162.
3. Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Ageev F.T., Aronov D.M., Arutyunov G.P., et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, 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. Erratum in: *Circulation*. 2022;145(18):e1033. Erratum in: *Circulation*. 2022;146(13):e185. Erratum in: *Circulation*. 2023;147(14):e674. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.

4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Vaumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
5. Solomon SD, McMurray JVV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286
6. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Vaumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-3639. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024;45(1):53. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
8. Черкашин Д.В., Салухов В.В., Халимов Ю.Ш. Сердечно-сосудистые эффекты семаглутида и тирзепатида и их потенциал в кардиопротекции. *Медицинский Совет*. 2025;19(13):157-172. Cherkashin D.V., Salukhov V.V., Khalimov Y.S. Cardiovascular effects of semaglutide and tirzepatide and their potential for cardioprotection. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2025;19(13):157-172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-323>
9. Aryee EK, Ozkan B, Ndumele CE. Heart Failure and Obesity: The Latest Pandemic. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023;78:43-48. doi: 10.1016/j.pcad.2023.05.003
10. Vest AR, Schauer PR, Rodgers JE, Sanderson E, LaChute CL, Seltz J, et al. Obesity and Weight Loss Strategies for Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2024;12(9):1509-1527. doi: 10.1016/j.jchf.2024.06.006
11. Shahid I, Khan MS, Butler J, Fonarow GC, Greene SJ. Initiation and sequencing of guideline-directed medical therapy for heart failure across the ejection fraction spectrum. *Heart Fail Rev*. 2025;30(3):515-523. doi: 10.1007/s10741-025-10481-7
12. Inciardi RM, Riccardi M, Savarese G, Metra M, Vaduganathan M, Solomon SD. Tailoring medical therapy for heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2025;27(2):190-193. doi: 10.1002/ejhf.3558
13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
14. Lopez J, Makuvire T, Davis JD, Carbone S. The Short and Sweet on Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in Heart Failure. *US Cardiol*. 2025;19:e12. doi: 10.15420/usc.2024.44
15. Marso SP, Bain SC, Conzoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
16. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X
17. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
18. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(10):896-907. doi: 10.1056/NEJMoa2108269
19. Попов С.В., Бощенко А.А., Маслов Л.Н., Журавлева О.А., Мухомедзянов А.В., Слидневская А.С., и др. Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего. Глюкагоноподобный пептид-1. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(3):11-18. Popov S.V., Boshchenko A.A., Maslov L.N., Zhuravleva O.A., Mukhomedzyanov A.V., Slidnevskaya A.S., et al. Peptides are cardioprotective drugs of the future. Glucagon-like peptide-1. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(3):11-18. (In Russ.) doi: 10.29001/2073-8552-2025-40-3-11-18
20. Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2016;24(1):15-30. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.009
21. Smits MM, Van Raalte DH. Corrigendum: Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:786732. Erratum for: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:645563. doi: 10.3389/fendo.2021.786732.
22. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221-2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563
23. Deanfield J, Verma S, Scirica BM, Kahn SE, Emerson SS, Ryan D, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet*. 2024;404(10454):773-786. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01498-3
24. Butler J, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Davies MJ, Kitzman DW, Petrie MC, et al. Semaglutide in Patients With Obesity and Heart Failure Across Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(22):2087-2096. doi: 10.1016/j.jacc.2023.09.811
25. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Christensen L, Davies M, et al. Design and Baseline Characteristics of STEP-HFpEF Program Evaluating Semaglutide in Patients With Obesity HFpEF Phenotype. *JACC Heart Fail*. 2023;11(8 Pt 1):1000-1010. doi: 10.1016/j.jchf.2023.05.010
26. Harrington J. STEP HFpEF DM: a sweet sequel. *Heart Fail Rev*. 2024;29(5):913-915. doi: 10.1007/s10741-024-10408-8
27. Butler J, Shah SJ, Petrie MC, Borlaug BA, Abildstrøm SZ, Davies MJ, et al. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*. 2024;403(10437):1635-1648. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00469-0
28. Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*. 2024;404(10456):949-961. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01643-X
29. Mann JFE, Rossing P, Bakris G, Belmar N, Bosch-Traberg H, Busch R, et al. Effects of semaglutide with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. *Nat Med*. 2024;30(10):2849-2856. doi: 10.1038/s41591-024-03133-0
30. Marx N, Deanfield JE, Mann JFE, Arechavaleta R, Bain SC, Bajaj HS, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in People With Type 2 Diabetes, According to SGLT2i Use: Prespecified Analyses of the SOUL Randomized Trial. *Circulation*. 2025;151(23):1639-1650. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.074545

31. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):356-367. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):e5. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(8):e20. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(11):e22. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30066-X
32. Terauchi Y, Fujiwara H, Kurihara Y, Suganami H, Tamura M, Senda M, et al. Long-term safety and efficacy of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, tofogliflozin, added on glucagon-like peptide-1 receptor agonist in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A 52-week open-label, multicenter, post-marketing clinical study. *J Diabetes Investig.* 2019;10(6):1518-1526. doi: 10.1111/jdi.13066
33. Lam CSP, Ramasundararaj C, Branch KRH, Sattar N, Rosentstock J, Pratley R, et al. Efglenatide and Clinical Outcomes With and Without Concomitant Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition Use in Type 2 Diabetes: Exploratory Analysis of the AMPLITUDE-O Trial. *Circulation.* 2022;145(8):565-574. Erratum in: *Circulation.* 2023;147(23):e720. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057934.
34. Vernstrøm L, Gullaksen S, Sørensen SS, Funck KL, Laugesen E, Poulsen PL. Separate and combined effects of empagliflozin and semaglutide on vascular function: A 32-week randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(5):1624-1635. doi: 10.1111/dom.15464
35. Katogiannis K, Thymis J, Kousathana F, Pavlidis G, Korakas E, Kountouri A, et al. Effects of Liraglutide, Empagliflozin and Their Combination on Left Atrial Strain and Arterial Function. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(3):395. doi: 10.3390/medicina60030395
36. Arnott C, Neuen BL, Heerspink HJL, Figtree GA, Kosiborod M, Lam CS, et al. The effects of combination canagliflozin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on intermediate markers of cardiovascular risk in the CANVAS program. *Int J Cardiol.* 2020;318:126-129. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.011
37. Agarwal R, Green JB, Heerspink HJL, Mann JFE, McGill JB, Mottl AK, et al. Impact of Baseline GLP-1 Receptor Agonist Use on Albuminuria Reduction and Safety With Simultaneous Initiation of Finerenone and Empagliflozin in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (CONFIDENCE Trial). *Diabetes Care.* 2025;48(11):1904-1913. doi: 10.2337/dc25-1673
38. Sivalingam S, Wasehuus VS, Rotbain Curovic V, Blond MB, Hansen TW, Persson F, et al. Albuminuria-lowering effect of adding semaglutide on top of empagliflozin in individuals with type 2 diabetes: A randomized and placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(1):54-64. doi: 10.1111/dom.15287
39. Chen SY, Wu JY, Liao KM, Lin YM. Prognostic benefit of glucagon-like peptide-1 receptor agonists addition to sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure: a cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2025;11(4):324-333. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaf014.
40. Ferreira JP, Sharma A, Butler J, Packer M, Zannad F, Vasques-Nóvoa F, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Across the Spectrum of Heart Failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;109(1):4-9. doi: 10.1210/clinem/dgad398
41. Apperloo EM, Neuen BL, Fletcher RA, Jongs N, Anker SD, Bhatt DL, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors with and without glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a SMART-C collaborative meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(8):545-557. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00155-4.

Информация об авторах

Кужелева Елена Андреевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия; ORCID 0000-0002-8070-2234; kea@cardio-tomsk.ru

Гарганеева Алла Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия; ORCID 0000-0002-9488-6900; aag@cardio-tomsk.ru

Сыромятникова Екатерина Егоровна, ординатор отделения патологии миокарда, лаборант-исследователь, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия; ORCID: 0009-0009-4372-4782, e-mail: Katy00.syrr@gmail.com

Тукиш Ольга Викторовна, к.м.н., научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия; ORCID 0000-0002-7661-5808; E-mail: olgatukish@yandex.ru

Information about the authors

Elena A. Kuzheleva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; ORCID 0000-0002-8070-2234; kea@cardio-tomsk.ru

Alla A. Garganeeva, Dr. Sci (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk; National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; ORCID 0000-0002-9488-6900; aag@cardio-tomsk.ru

Ekaterina E. Syromyatnikova, Resident, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian; Academy of Sciences, Tomsk, Russia; ORCID: 0009-0009-4372-4782, e-mail: Katy00.syrr@gmail.com

Olga V. Tukish, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian; Academy of Sciences, Tomsk, Russia; ORCID 0000-0002-7661-5808; E-mail: olgatukish@yandex.ru

Получено / Received: 13.11.2025

Принято к печати / Accepted: 19.11.2025