

Беленков Ю. Н.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ДАПАГЛИФЛОЗИН В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: ОБЗОР ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ И РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТА ФОРДИГЛИФ

Современный этап развития медицины ознаменовался фундаментальным пересмотром подходов к фармакотерапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом (СД) 2-го типа и хронической болезнью почек (ХБП). Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2), первоначально разработанные как сахароснижающие препараты, продемонстрировали способность снижать риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, а также замедлять прогрессирование дисфункции почек независимо от наличия СД. Среди представителей этого класса наиболее убедительная доказательная база накоплена для дапаглифлозина.

В обзоре рассматриваются эволюция клинического применения дапаглифлозина, современные представления о механизмах его кардио-, нефро- и метаболической защиты, а также результаты ключевых международных рандомизированных исследований DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF, DELIVER и DAPA-CKD, определивших место препарата в современных международных и российских клинических рекомендациях.

Особое внимание уделено препарату Фордиглиф – российскому воспроизведенному препарату дапаглифлозина. Представлены результаты открытого рандомизированного перекрестного исследования биоэквивалентности, выполненного в соответствии с требованиями Евразийского экономического союза, подтвердившего сопоставимость фармакокинетических характеристик Фордиглифа и референтного препарата Форсига. Показано, что отношения геометрических средних для основных фармакокинетических параметров AUC_{0-t} и C_{max} , а также соответствующие 90% доверительные интервалы находились в установленных регуляторных пределах биоэквивалентности 80,0–125,0%, что позволило сделать вывод о биоэквивалентности препаратов.

Совокупность имеющихся данных позволяет рассматривать дапаглифлозин как один из ключевых компонентов современной кардио-рено-метаболической терапии, обеспечивающий влияние на прогноз у пациентов с ХСН, СД 2-го типа и ХБП. Наличие отечественного препарата с подтвержденной биоэквивалентностью расширяет возможности практического применения этой стратегии лечения.

Ключевые слова	Дапаглифлозин; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; сердечная недостаточность; сахарный диабет 2-го типа; хроническая болезнь почек; кардио-рено-метаболический синдром; биоэквивалентность; Фордиглиф
Для цитирования	Belenkov Yu. N. Dapagliflozin in Modern Cardiometabolic Therapy: A Review of the Evidence Base and Bioequivalence Study Results for the Drug Fordiglif. <i>Kardiologiia</i> . 2026;66(6):3–21. [Russian: Беленков Ю. Н. Дапаглифлозин в современной кардиометаболической терапии: обзор доказательной базы и результатов исследования биоэквивалентности препарата Фордиглиф. <i>Кардиология</i> . 2026;66(6):3–21].
Автор для переписки	Беленков Юрий Никитич. E-mail: belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru

Введение

Результаты крупных клинических исследований, выполненных в последние годы, обусловили принципиальный пересмотр представлений о рисках развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений (ССО), а также стратегии их медикаментозной коррекции. В настоящее время заболевания сердца, в том числе хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД) 2-го типа и хроническая болезнь почек (ХБП) рассматриваются не как изолированные нозологические формы, относящиеся к различным медицинским специальностям, а как взаимосвязанные проявления единого кардио-рено-метаболического континуума. Именно сочетание этих заболеваний определяет наиболее высокий риск пре-

ждевременной смерти, повторных госпитализаций, инвалидизации и прогрессирующей утраты функции жизненно важных органов [1, 2]. Дополнительным подтверждением эволюции современных представлений о ХСН стала публикация в 2026 г. Второй универсальной дефиниции сердечной недостаточности [3]. В документе особое внимание уделено ранней диагностике, фенотипированию пациентов и максимально раннему назначению терапии, способной изменить течение заболевания. Такой подход полностью соответствует современной концепции применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2), рассматриваемых как один из базовых компонентов лечения пациентов с ХСН независимо от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [3].

Современный пациент редко остается «только кардиологическим», «только эндокринологическим» или «только нефрологическим». В клинической практике врачу все чаще приходится вести пациента со множественными хроническими заболеваниями, каждое из которых усиливает неблагоприятное влияние другого. Такой пациент нуждается не в последовательном лечении по поводу отдельных заболеваний, а в единой патогенетически обоснованной стратегии, направленной на снижение совокупного риска развития ССЗ, патологии почек и метаболических нарушений [4].

Эта трансформация клинического мышления совпала с изменением критериев оценки эффективности лекарственной терапии. Если еще сравнительно недавно основными конечными точками считались снижение уровня глюкозы в крови, артериального давления или концентрации липидов в крови либо повышение ФВ ЛЖ, то сегодня главным критерием эффективности становится способность препарата изменять прогноз заболевания: уменьшать риск смерти от ССЗ, госпитализаций по поводу ХСН, прогрессирования ХБП и общую смертность [5, 6].

Особое значение подобный подход приобретает в условиях демографических сдвигов, характеризующихся увеличением доли пациентов пожилого и старческого возраста, ростом распространенности ожирения, СД и ХБП. Увеличение продолжительности жизни сопровождается не только ростом числа пациентов с полиморбидностью, но и существенным повышением нагрузки на систему здравоохранения, обусловленным повторными госпитализациями, необходимостью дорогостоящей заместительной почечной терапии, длительной реабилитацией и утратой трудоспособности. В связи с этим современная кардиология все в большей степени ориентирована на упреждающую стратегию – сохранение функционального статуса пациента, предотвращение инвалидизирующих осложнений и рациональное использование ресурсов здравоохранения [1, 7].

Именно в этой клинической парадигме ингибиторы НГЛТ-2 стали одним из наиболее значимых достижений современной доказательной медицины. Первоначально разработанные как сахароснижающие препараты, они продемонстрировали способность существенно изменять естественное течение ССЗ и почечных заболеваний. Среди представителей этого класса наиболее изученным препаратом является дапаглифлозин, для которого к настоящему времени сформирован убедительный массив клинических данных в области современной кардио-рено-метаболической терапии [8–10].

Настоящий обзор посвящен анализу современной доказательной базы дапаглифлозина, его месту в лечении пациентов с ХСН, СД 2-го типа и ХБП, а также результатам исследования биоэквивалентности отечественного препарата Фордиглиф, подтверждающим сопоставимость его фармакокинетических характеристик с референтным препаратом.

Дапаглифлозин: от сахароснижающего препарата к терапии, изменяющей прогноз у кардиологических пациентов

Современная кардио-рено-метаболическая концепция лечения основана на понимании комплексного влияния лекарственных препаратов на различные звенья патогенеза хронических заболеваний.

Появление дапаглифлозина стало результатом поиска новых подходов к лечению при СД 2-го типа, основанных на независимом от инсулина механизме снижения концентрации глюкозы в крови. Однако уже первые крупные исследования сердечно-сосудистой безопасности показали, что клинические эффекты препарата невозможно объяснить исключительно уменьшением уровня гликемии [11]. В дальнейшем результаты серии крупных международных исследований убедительно продемонстрировали способность дапаглифлозина снижать риск смерти от ССЗ, госпитализаций по поводу ХСН и прогрессирования ХБП, причем эти эффекты наблюдались у пациентов как с СД, так и без него (рис. 1).

Фактически произошло изменение самой концепции применения препарата. Если первоначально терапия оценивалась преимущественно по способности снижать уровень гликированного гемоглобина, то в настоящее время основным критерием эффективности дапаглифлозина служит его влияние на долгосрочный прогноз у пациентов. Именно поэтому современные международные рекомендации рассматривают ингибиторы НГЛТ-2 не только как сахароснижающие средства, но и как препараты, модифицирующие течение ССЗ и почечных заболеваний [12, 13].

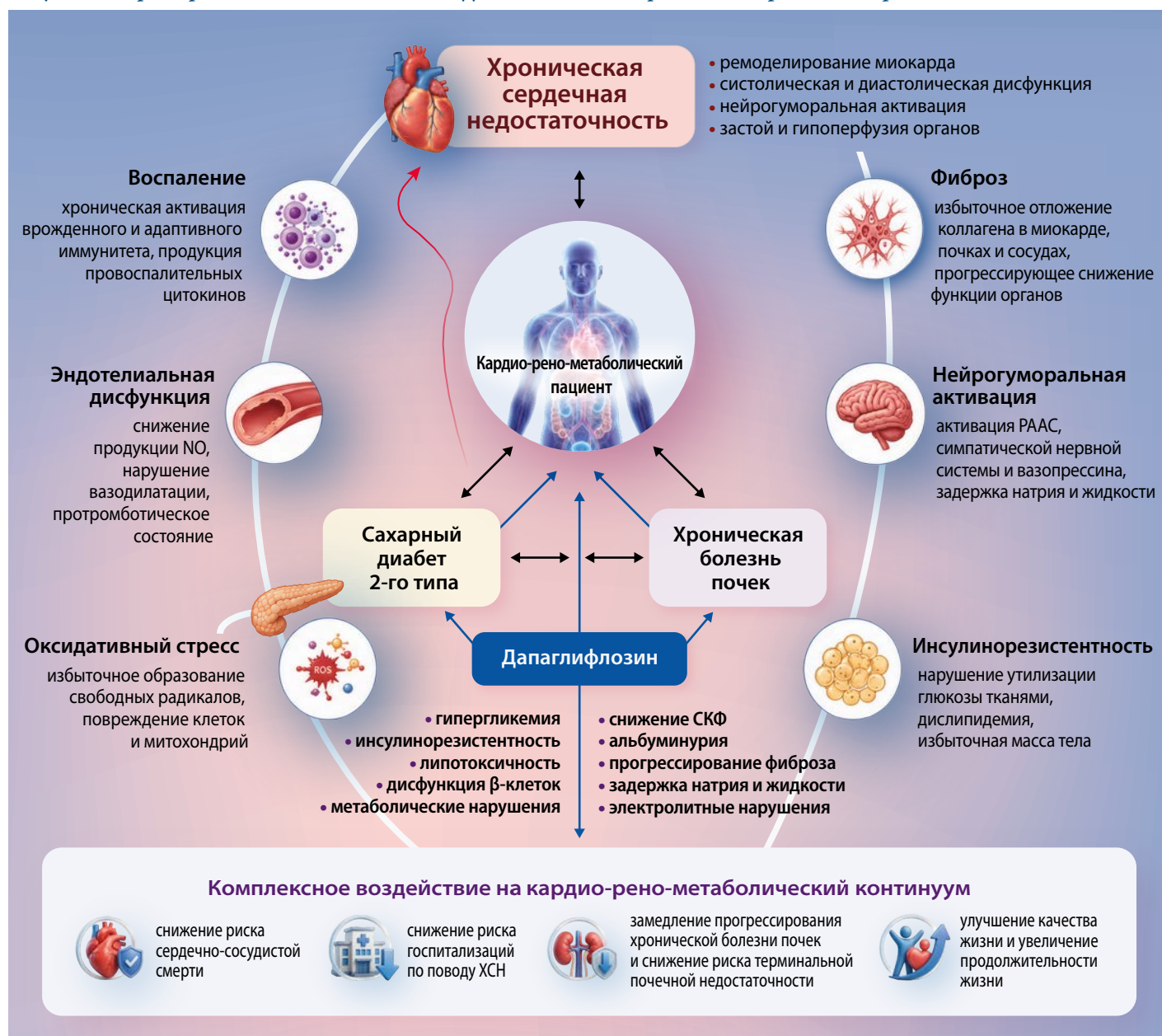
Такое расширение терапевтической роли препаратов указанного класса стало возможным благодаря более глубокому пониманию физиологической роли системы НГЛТ-2 и тех сложных патофизиологических процессов, которые лежат в основе кардио-рено-метаболического континуума [14].

Механизмы действия дапаглифлозина: больше, чем контроль гликемии

В физиологических условиях через клубочки почек ежедневно фильтруется около 180 г глюкозы. Практически весь этот объем реабсорбируется в проксимальных канальцах нефрона, причем около 90% обеспечивается НГЛТ-2, локализованным в сегменте S1 проксимального канальца. Ингибирование этого транспортера приводит к снижению реабсорбции глюкозы и натрия, увеличению их экскреции с мочой и умеренному осмотическому диурезу.

Первоначально указанный механизм рассматривался как исключительно метаболический. Однако последующие фундаментальные исследования показали, что влияние ингибиторов НГЛТ-2 значительно шире и затрагивает практически все ключевые звенья кардио-рено-метаболического континуума.

Рисунок 1. Кардио-рено-метаболический континуум и место дапаглифлозина в современной терапии



NO – оксид азота; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

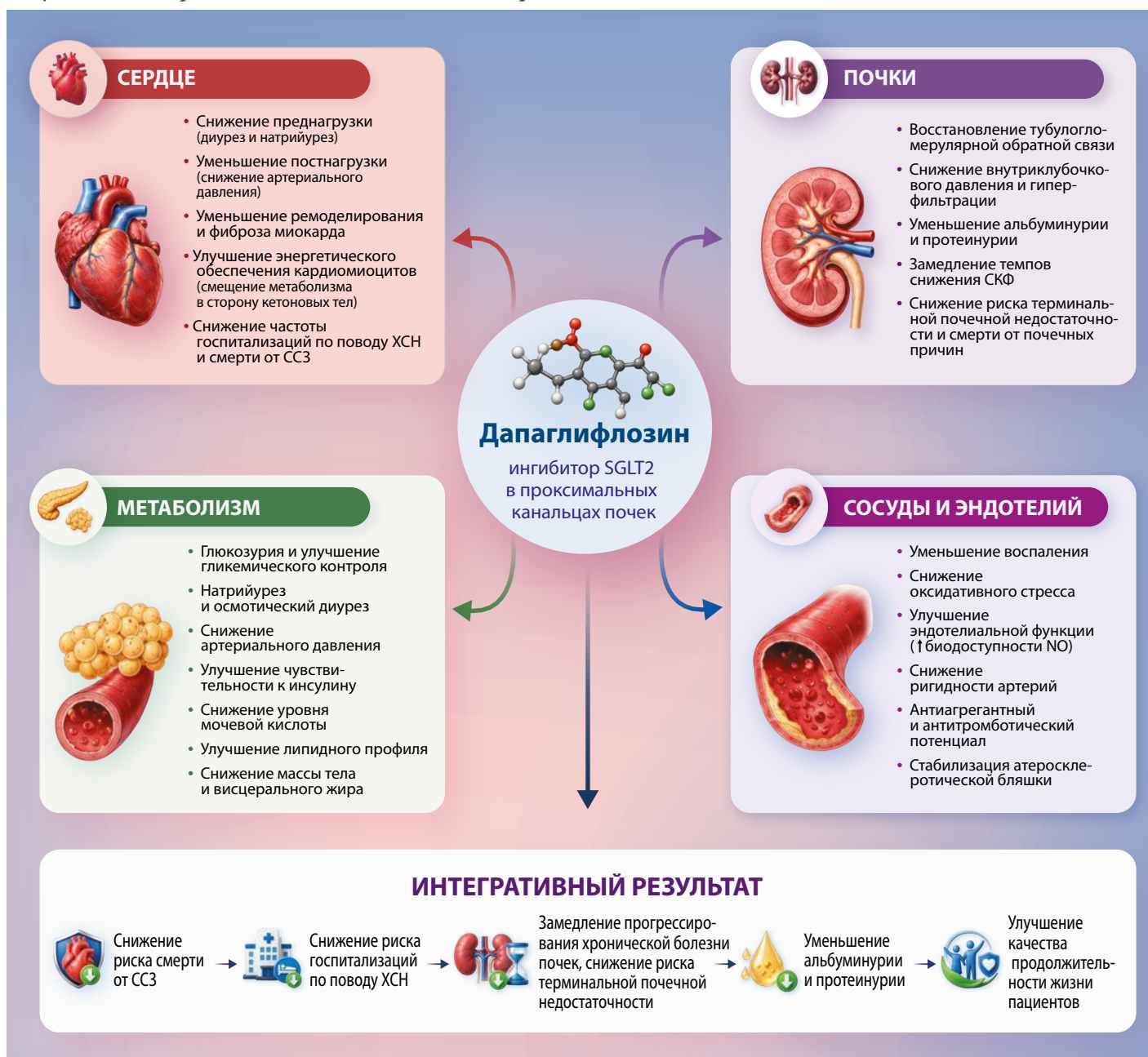
Прежде всего восстановление тубулогломерулярной обратной связи способствует уменьшению внутриклубочковой гипертензии. Увеличение доставки натрия к плотному пятну (macula densa) приводит к вазоконстрикции приносящей артериолы, снижению внутриклубочкового давления и уменьшению гиперфильтрации – одного из ведущих механизмов прогрессирования ХБП. Именно этот эффект рассматривается как основа выраженного нефропротективного действия дапаглифлозина [15].

Не меньшее значение имеет умеренный натрийуретический эффект. В отличие от классических петлевых диуретиков ингибиторы НГЛТ-2 преимущественно уменьшают объем интерстициальной жидкости, практически не вызывая выраженного снижения внутрисосудистого объема циркулирующей крови. Такое перераспределение

жидкости сопровождается уменьшением венозного застоя, снижением преднагрузки на миокард и снижением выраженности симптомов ХСН без существенной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Еще одним фундаментальным механизмом считается влияние препарата на энергетический обмен. В условиях ХСН миокард постепенно утрачивает способность эффективно использовать свободные жирные кислоты и глюкозу в качестве основных энергетических субстратов. На фоне терапии дапаглифлозином активируется образование кетонных тел – более энергетически выгодных источников синтеза аденозинтрифосфата. Предполагается, что подобная «метаболическая перенастройка» способствует повышению энергетической эффективности кардиомиоцитов и улучшению сократительной функции миокарда [16].

Рисунок 2. Плейотропные механизмы действия дапаглифлозина



ХСН – хроническая сердечная недостаточность;
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; NO – оксид азота.

Дополнительными компонентами потенциального органопротективного действия ингибиторов НГЛТ-2 являются снижение активности симпатической нервной системы, уменьшение выраженности хронического воспалительного ответа, оксидативного стресса и процессов интерстициального фиброза. Экспериментальные исследования свидетельствуют о способности ингибиторов НГЛТ-2 уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов, тормозить активацию инфламасомы NLRP-3 и ограничивать ремоделирование миокарда и почечной ткани [17]. Совокупность этих эффектов создает предпосылки для замедления прогрессирования ССЗ и почечных заболеваний (рис. 2).

Таким образом, современные представления о дапаглифлозине значительно расширились по сравнению с первоначальными о возможности его применения лишь в качестве сахароснижающего препарата. Механизмы действия этого препарата включают влияние на гемодинамические, метаболические, нейрогуморальные и воспалительные механизмы, лежащие в основе формирования кардио-рено-метаболического синдрома [18, 19]. Именно множественность точек приложения объясняет способность дапаглифлозина влиять на клинический прогноз у пациентов с различными фенотипами сердечно-сосудистой и почечной патологии [20].

Таблица 1. Ключевые рандомизированные клинические исследования дапаглифлозина в кардио-рено-метаболической медицине

Исследование	Популяция	Число пациентов	Первичная конечная точка	Основные результаты
DECLARE-TIMI 58	Пациенты с СД 2-го типа с установленным ССЗ или множественными факторами риска	17 160	МАСЕ смерть от ССЗ или госпитализация по поводу ХСН	Подтверждена сердечно-сосудистая безопасность; снижение риска смерти от ССЗ или госпитализации по поводу ХСН (ОР 0,83; 95% ДИ 0,73–0,95)
DAPA-HF	Пациенты с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, независимо от наличия СД 2-го типа	4 744	Прогрессирование ХСН или смерть от ССЗ	Снижение риска первичной конечной точки на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,65–0,85; $p < 0,001$)
DELIVER	Пациенты с ХСН с умеренно сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ ($>40\%$)	6 263	Смерть от ССЗ или прогрессирование ХСН	Снижение риска первичной конечной точки на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,73–0,92; $p < 0,001$)
DAPA-CKD	Пациенты с хронической болезнью почек с наличием или в отсутствие СД 2-го типа	4 304	Устойчивое снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации $\geq 50\%$, терминальная стадия почечной недостаточности или смерть	Снижение риска первичной конечной точки на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72; $p < 0,001$)

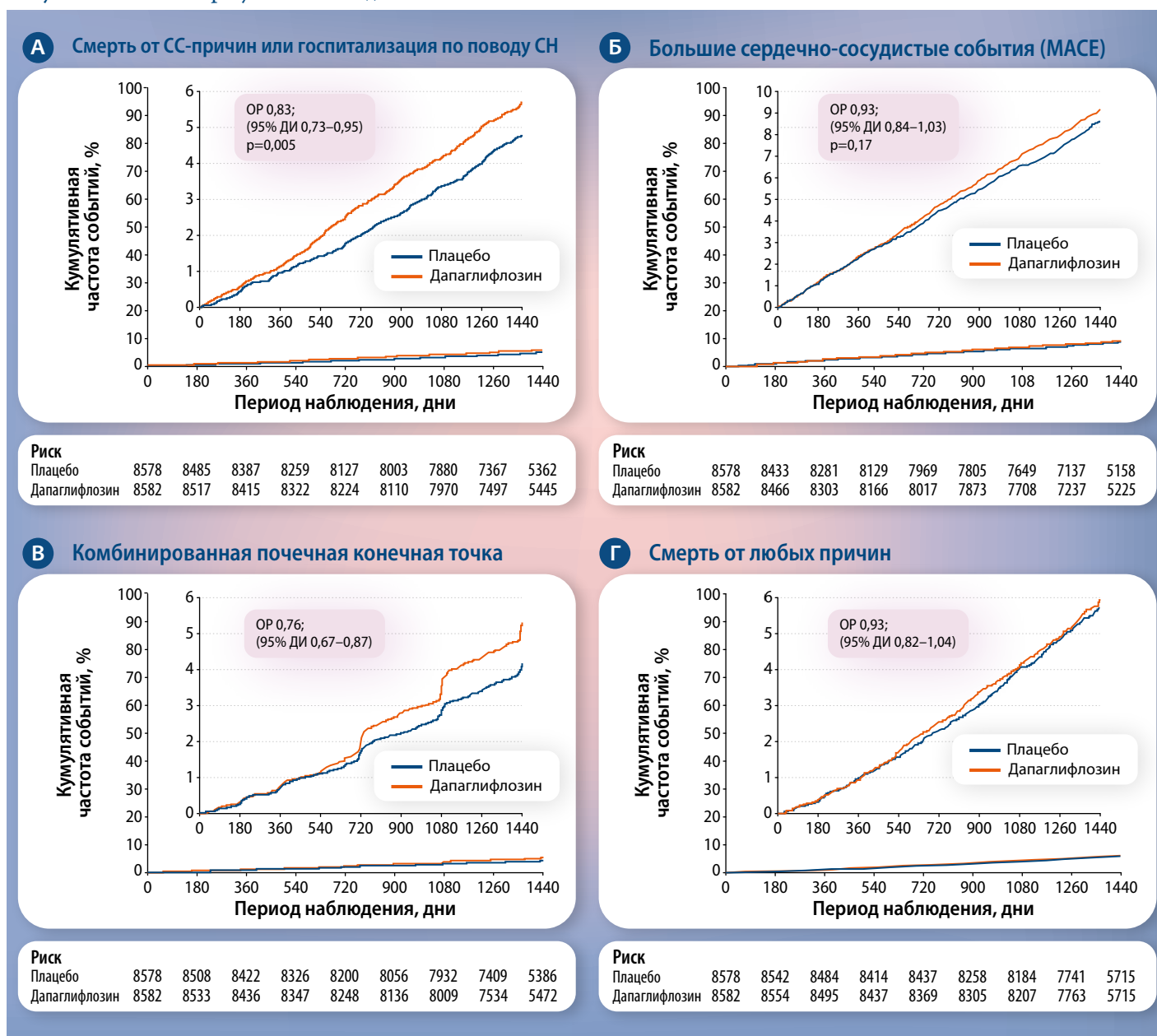
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Переход от изучения механизмов действия к оценке клинических эффектов дапаглифлозина стал возможен благодаря серии крупных международных рандомизированных исследований, первым из которых стало исследование DECLARE-TIMI 58. Оно продемонстрировало, что клинические эффекты дапаглифлозина не ограничиваются влиянием на показатели углеводного обмена и включают снижение риска отдельных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов – ССО (табл. 1). Полученные результаты расширили представления о терапевтическом потенциале ингибиторов НГЛТ-2 и сформировали основу для дальнейшего изучения их роли в кардио-рено-метаболической терапии.

Дапаглифлозин у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний: результаты исследования DECLARE-TIMI 58

Исследование DECLARE-TIMI 58 стало одним из наиболее крупных проектов в истории изучения ингибиторов НГЛТ-2 и во многом определило дальнейшее развитие кардио-рено-метаболической терапии. До его проведения основное внимание при лечении больных СД 2-го типа традиционно уделялось достижению целевых показателей гликемии. Однако накопленный клинический опыт свидетельствовал, что даже эффективный контроль уровня гликированного гемоглобина не всегда сопровождается снижением частоты

Рисунок 3. Основные результаты исследования DECLARE-TIMI 58



развития ССО. Возникла необходимость поиска препаратов, способных не только улучшать метаболический контроль, но и изменять долгосрочный прогноз у пациентов [21].

Исследование DECLARE-TIMI 58 было организовано как международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 17 160 пациентов с СД 2-го типа. Особенностью исследования стало включение не только больных с имеющимися атеросклеротическими ССЗ, но и большой когорты пациентов с множественными факторами риска. Это позволило оценить эффективность дапаглифлозина как в рамках вторичной, так и первичной профилактики ССЗ [22].

Первичными конечными точками исследования являлись комбинированная конечная точка смерти от ССЗ или госпитализации по поводу ХН, а также классическая

трехкомпонентная MACE, включавшая смерть от ССЗ, инфаркт миокарда и инсульт.

Полученные результаты оказались принципиально важными для понимания клинических возможностей препарата. Несмотря на отсутствие статистически значимого снижения частоты достижения трехкомпонентной конечной точки MACE во всей исследуемой популяции, применение дапаглифлозина сопровождалось достоверным уменьшением риска смерти от ССЗ или госпитализации вследствие ХН на 17% (отношение рисков – ОР 0,83; 95% доверительный интервал – ДИ 0,73–0,95). Наибольший вклад в достижение этого результата обеспечило снижение частоты госпитализаций по поводу ХН примерно на 27%, что стало одним из первых убедительных доказательств самостоятельного кардиопротективного действия препарата (рис. 3).

Особого внимания заслуживает то, что положительный эффект наблюдался независимо от степени снижения уровня гликированного гемоглобина. Это свидетельствовало о существовании механизмов действия, не связанных непосредственно с гипогликемическим эффектом препарата. Именно после публикации результатов DECLARE-TIMI 58 стало очевидно, что ингибиторы НГЛТ-2 способны воздействовать на фундаментальные механизмы формирования риска развития ССЗ, включая гемодинамические нарушения, хроническое воспаление, ремоделирование миокарда и прогрессирование дисфункции почек [23].

Дополнительный анализ результатов исследования продемонстрировал благоприятное влияние дапаглифлозина на исходы заболевания почек. У пациентов, получавших дапаглифлозин, отмечались замедление снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уменьшение риска устойчивого ухудшения функции почек и более низкая частота комбинированных почечных конечных точек [24]. Хотя исследование не было специально спланировано как нефрологическое, именно его результаты во многом предопределили проведение последующего исследования DAPA-CKD.

Следует подчеркнуть, что профиль безопасности дапаглифлозина полностью соответствовал профилю, ранее определенному на основании накопленного опыта применения препарата. Не было выявлено увеличения риска развития клинически значимых ССО, а общая переносимость терапии оставалась высокой. Это позволило окончательно подтвердить сердечно-сосудистую безопасность препарата в соответствии с современными требованиями регуляторных органов.

В настоящее время значение исследования DECLARE-TIMI 58 признано фундаментальным. Оно продемонстрировало, что ингибирование НГЛТ-2 способствует не только контролю гликемии, но и достоверному снижению риска развития клинически значимых ССО. Фактически именно это исследование обозначило переход от концепции «сахароснижающей терапии» к концепции «терапии, изменяющей прогноз» [25].

Кроме того, результаты DECLARE-TIMI 58 существенно повлияли на эволюцию клинических рекомендаций. Современные алгоритмы лечения пациентов с СД 2-го типа ориентированы уже не столько на выбор препарата по его гипогликемической активности, сколько на наличие доказанного влияния на исходы ССЗ и патологию почек. В рамках новой парадигмы дапаглифлозин занял позиции препарата первой линии у пациентов с высоким риском развития кардио-рено-метаболических заболеваний.

Дапаглифлозин при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса: исследование DAPA-HF как новая веха в развитии терапии

Публикация результатов исследования DAPA-HF в 2019 г. стала одним из наиболее значимых событий современной кардиологии. Если исследования сердечно-сосудистой безопасности, включая DECLARE-TIMI 58, убедительно продемонстрировали способность дапаглифлозина снижать риск госпитализаций по поводу ХСН у пациентов с СД 2-го типа, то DAPA-HF впервые поставило принципиально иной вопрос: способен ли препарат улучшать прогноз у пациентов с ХСН независимо от наличия нарушений углеводного обмена?

Ответ на этот вопрос оказался определяющим не только для дальнейшей судьбы дапаглифлозина, но и для всей современной стратегии лечения больных с ХСН.

Исследование DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) представляло собой международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в которое были включены 4 744 пациента с ХСН II–IV функционального класса по классификации NYHA и сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$) [26].

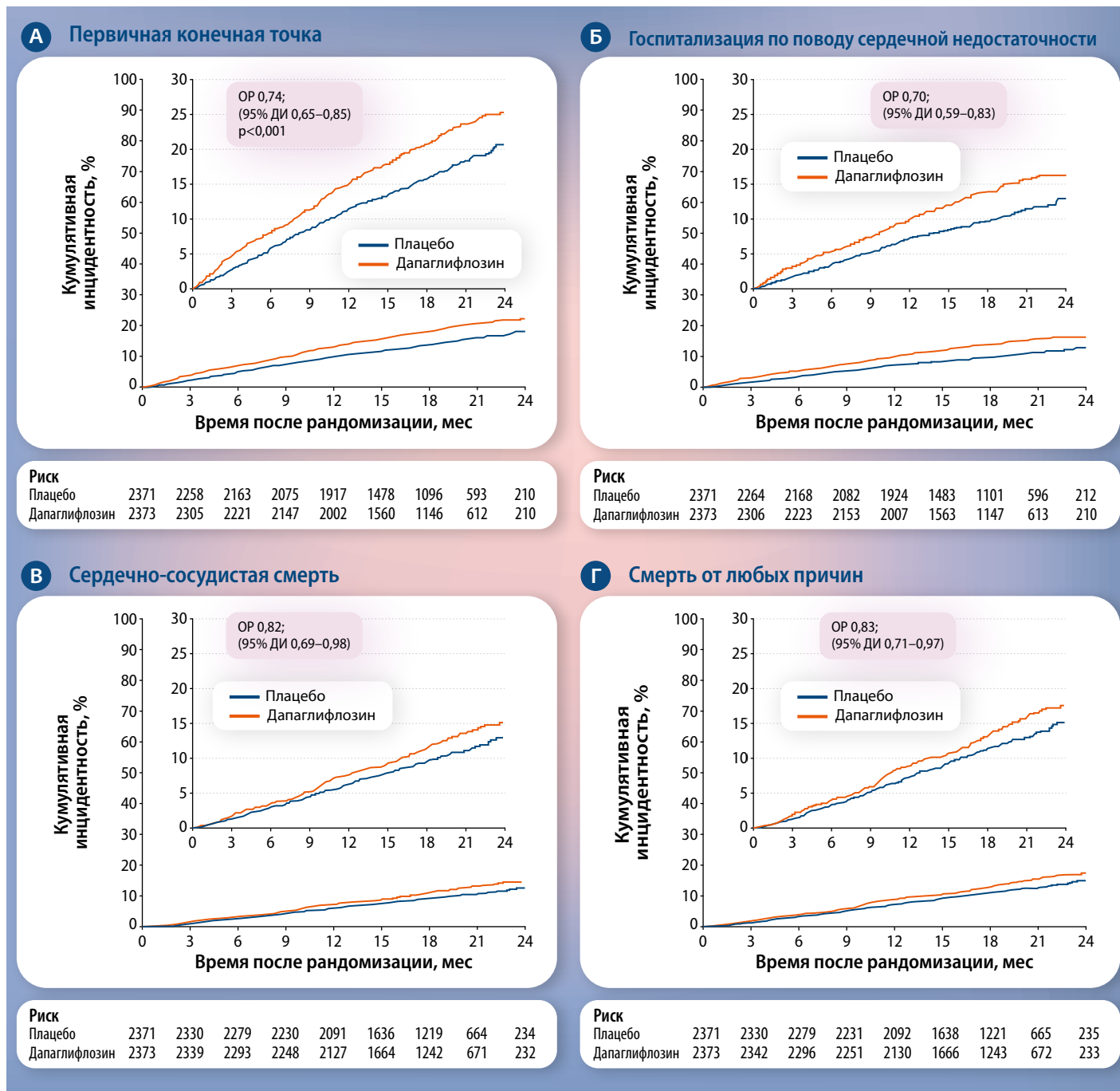
Все пациенты получали оптимальную базисную терапию ХСН в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), либо сакубитрил/валсартан, бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). На этом фоне больные были рандомизированы для приема дапаглифлозина в дозе 10 мг один раз в сутки или плацебо.

Принципиальной особенностью исследования стало включение как пациентов с СД 2-го типа (почти 45% участников), так и больных без нарушений углеводного обмена (около 55% участников), что позволило впервые оценить собственно кардиологический эффект препарата.

Средняя продолжительность наблюдения составила около 18 мес. Первичная комбинированная конечная точка включала ухудшение течения ХСН (госпитализация или неотложное обращение, потребовавшее внутривенной терапии), смерть от ССЗ.

Результаты исследования оказались исключительно убедительными (рис. 4). Добавление дапаглифлозина к стандартной терапии сопровождалось снижением риска достижения первичной конечной точки на 26% по сравнению с плацебо (ОР 0,74; 95% ДИ 0,65–0,85; $p < 0,001$). Не менее важно, что препарат обеспечивал достоверное снижение каждого из основных компонентов комбинированной конечной точки.

Рисунок 4. Основные результаты исследования DAPA-HF



Было зарегистрировано уменьшение риска первого эпизода ухудшения течения ХСН, снижение частоты госпитализаций, уменьшение риска смерти от ССЗ, снижение выраженности симптомов заболевания и улучшение качества жизни пациентов по данным опросника Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [27].

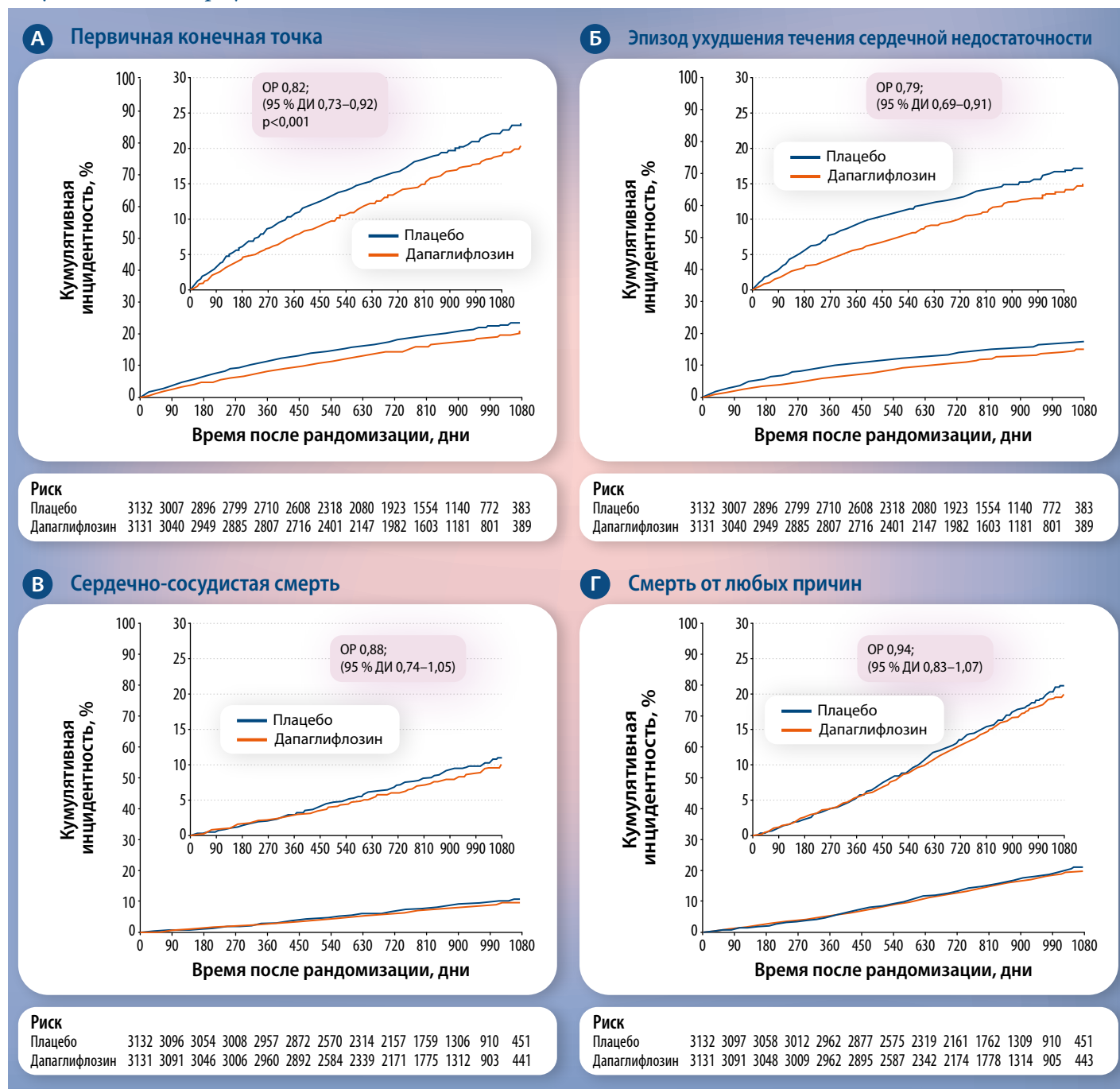
Особое значение имело то, что положительный эффект развивался достаточно быстро. Уже в первые недели терапии кривые накопленной частоты событий начинали расходиться, а полученное преимущество сохранялось на протяжении всего периода наблюдения [28].

Одним из ключевых результатов исследования DAPA-HF стало подтверждение того, что клиническая эф-

фективность дапаглифлозина практически не зависела от наличия СД 2-го типа. Эффект наблюдался в обеих группах пациентов (с СД и без него). Было продемонстрировано, что клинические преимущества дапаглифлозина при ХСН связаны не только с влиянием на углеводный обмен, но и с реализацией механизмов, независимых от гликемического статуса.

Исследование DAPA-HF стало важным этапом в изменении представлений о терапевтической роли ингибиторов НГЛТ-2 при ХСН. Полученные результаты показали, что дапаглифлозин способен улучшать клинические исходы у пациентов с ХСН независимо от наличия СД. Это подтвердило наличие кардиопротективных механизмов, вы-

Рисунок 5. Основные результаты исследования DELIVER



ходящих за пределы контроля углеводного обмена. На основании этих данных ингибиторы НГЛТ-2 заняли место среди ключевых компонентов современной терапии ХСН.

После публикации результатов исследования DAPA-HF международные рекомендации по лечению ХСН со сниженной ФВ ЛЖ были существенно пересмотрены. Если ранее основу терапии составляли блокаторы РААС, бета-адреноблокаторы и АМКР, то в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2021 г. ингибиторы НГЛТ-2 расширили фундаментальную терапевтическую стратегию, поскольку были включены в число четырех базовых компонентов («квадротерапии») лечения пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [29, 30].

Таким образом, дапаглифлозин перестал рассматриваться как дополнительное средство лечения и занял место одного из препаратов первой линии, способных улучшить прогноз заболевания.

Дапаглифлозин при хронической сердечной недостаточности с умеренно сниженной и сохраненной фракцией выброса: результаты исследования DELIVER

Несмотря на существенный прогресс в лечении ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ), пациенты с умеренно сниженной (ХСНунФВ) и сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) на протяжении многих лет оста-

вались наиболее сложной категорией. Именно в этой когорте эффективность большинства традиционных средств нейрогуморальной модуляции оказывалась значительно менее выраженной, чем при ХСНнФВ, а возможности влияния на прогноз заболевания оставались весьма ограниченными [19].

В течение длительного времени ведение пациентов с ХСНсФВ преимущественно сводилось к контролю артериального давления, коррекции факторов риска, лечению сопутствующих заболеваний и симптоматическому назначению диуретиков. Лекарственные средства ни одного из крупных классов не могли убедительно продемонстрировать их способность достоверно снижать риск смерти от ССЗ и госпитализаций по поводу ХСН. Именно поэтому исследование DELIVER стало одним из наиболее ожидаемых событий в современной кардиологии.

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure) включало 6263 пациента с симптомной ХСН и ФВ ЛЖ более 40%. В исследование вошли пациенты как с умеренно сниженной, так и с сохраненной ФВ ЛЖ, что позволило оценить эффективность дапаглифлозина практически во всем спектре ХСН, за исключением классической ХСНнФВ, изученной ранее в DAPA-HF.

Все участники получали современную стандартную терапию в соответствии с действующими рекомендациями. Дапаглифлозин назначался в дозе 10 мг один раз в сутки без титрации дозы, независимо от наличия СД 2-го типа.

Первичной конечной точкой являлась комбинированная оценка смерти от ССЗ или ухудшения течения ХСН, включавшего госпитализацию либо неотложное обращение, потребовавшее внутривенной терапии.

Результаты исследования DELIVER убедительно подтвердили клиническую эффективность дапаглифлозина у пациентов с ХСНунФВ и ХСНсФВ (рис. 5).

Назначение препарата сопровождалось достоверным снижением риска достижения первичной конечной точки на 18% по сравнению с плацебо (ОР 0,82; 95% ДИ 0,73–0,92).

Наибольший вклад в достигнутый эффект вновь обеспечило уменьшение числа эпизодов ухудшения течения ХСН и связанных с ними госпитализаций. Особенно важно, что клиническая эффективность сохранялась независимо от возраста пациентов, пола, функции почек, наличия или отсутствия СД, исходной ФВ ЛЖ в пределах исследуемого диапазона и проводимой базисной терапии.

Таким образом, преимущества дапаглифлозина оказались воспроизводимыми практически во всех заранее определенных подгруппах исследования [31].

Научная ценность исследования DELIVER шире, чем просто верификация терапевтического потенциала отдельно взятой молекулы. Если ранее выбор терапии определялся преимущественно величиной фракции выброса, то результаты DELIVER показали, что некоторые патофизиологические механизмы – хроническое воспаление, нейрогуморальная активация, нарушение энергетического обмена, дисфункция почек и перегрузка объемом – являются общими для различных фенотипов ХСН [32].

Воздействие на эти универсальные механизмы, по-видимому, объясняет стабильность клинического эффекта дапаглифлозина независимо от величины ФВ ЛЖ.

Таким образом, препарат стал одним из первых средств, продемонстрировавших способность улучшать прогноз практически у всех пациентов с ХСН.

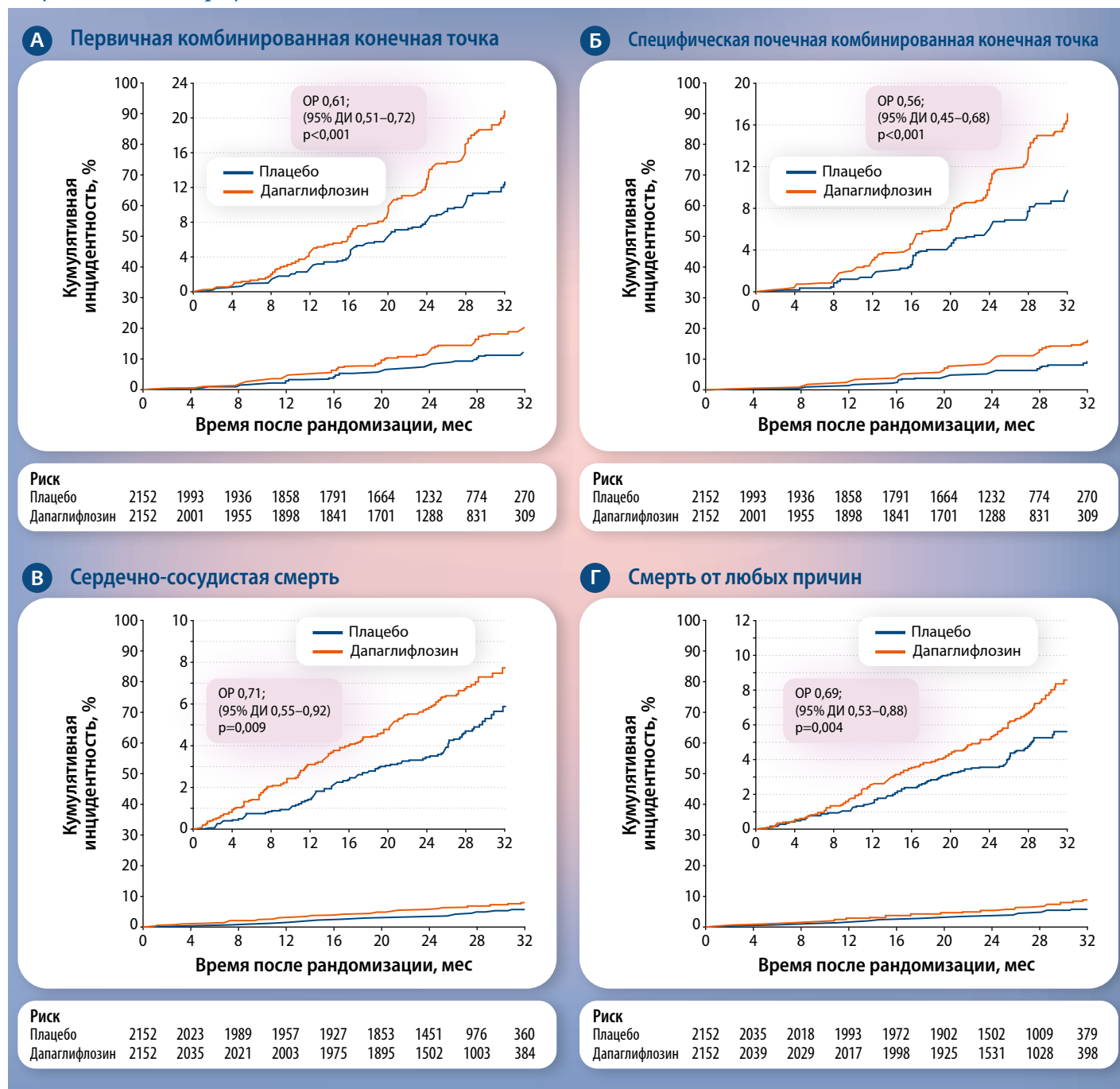
Результаты исследования DELIVER существенно изменили клиническую практику. После публикации результатов исследования современные международные рекомендации расширили показания к применению ингибиторов НГЛТ-2, распространив их использование на пациентов с ХСН не только со сниженной ФВ ЛЖ, но и с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ [33].

Для практикующего врача это означает возможность использования единой терапевтической стратегии независимо от того, относится ли пациент к группе с ХСНнФВ, ХСНунФВ или ХСНсФВ. Подобная универсальность существенно упрощает принятие клинических решений и способствует более раннему назначению терапии, способной улучшать прогноз заболевания. Несмотря на впечатляющие результаты исследований DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF и DELIVER, к моменту их завершения оставался открытым еще один принципиально важный вопрос. Было очевидно, что дапаглифлозин оказывает выраженное нефропротективное действие, однако требовалось специальное исследование, способное подтвердить влияние препарата непосредственно на течение ХБП. Таким проектом стало исследование DAPA-CKD, которое окончательно закрепило место дапаглифлозина в современной концепции кардио-рено-метаболической терапии.

Дапаглифлозин при хронической болезни почек: исследование DAPA-CKD и формирование современной концепции нефропротекции

ХБП – один из наиболее важных компонентов кардио-рено-метаболического континуума. По современным оценкам, снижение функции почек выявляется почти у 50% пациентов с ХСН и более чем у 30% больных СД 2-го типа. При этом ухудшение функции почек сопровождается не только прогрессированием нефрологической патологии, но и многократным увеличением риска смерти от ССЗ, повторных госпитализаций и общей смертности.

Рисунок 6. Основные результаты исследования DAPA-CKD



В течение многих лет основной нефропротективной стратегии оставались блокаторы РААС. Несмотря на их несомненную эффективность, даже оптимальная нейрогуморальная блокада не позволяла полностью остановить прогрессирование ХБП. Сохранялась высокая потребность в препаратах, способных дополнительно замедлять снижение функции почек и уменьшать риск развития терминальной стадии почечной недостаточности.

На этом фоне особый интерес вызвали результаты исследования DAPA-CKD, впервые специально спланированного для оценки нефропротективных эффектов дапаглифлозина.

Исследование DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease) представ-

ляло собой международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 4 304 пациента с ХБП.

В исследование были включены больные с расчетной СКФ от 25 до 75 мл/мин/1,73 м² и альбуминурией, получавшие максимально переносимую терапию ингибиторами АПФ или БРА.

Принципиальной особенностью исследования стало участие пациентов как с СД 2-го типа, так и без него. Такой дизайн позволял определить, является ли нефропротективный эффект дапаглифлозина следствием улучшения гликемического контроля или отражает самостоятельное влияние препарата на механизмы прогрессирования ХБП.

Первичной конечной точкой являлась комбинированная оценка, включавшая устойчивое снижение расчетной СКФ не менее чем на 50%, развитие терминальной стадии почечной недостаточности либо смерть от почечных заболеваний или ССО [34].

Полученные результаты стали одними из наиболее убедительных в современной нефрологии (рис. 6). Исследование было досрочно прекращено по рекомендации независимого комитета по мониторингу безопасности вследствие очевидного преимущества дапаглифлозина перед плацебо. Назначение препарата сопровождалось снижением риска достижения первичной комбинированной конечной точки на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72; $p < 0,001$).

Кроме того, терапия дапаглифлозином обеспечивала достоверное снижение риска прогрессирования ХБП, уменьшение вероятности развития терминальной стадии почечной недостаточности, снижение риска смерти от ССЗ или госпитализации по поводу ХСН, уменьшение общей смертности примерно на 31%. Подобное сочетание нефро- и кардиопротективного действия ранее практически не наблюдалось у лекарственных препаратов ни одного класса.

Наиболее важным выводом исследования стало подтверждение того, что выраженная нефропротекция сохранялась независимо от наличия СД 2-го типа. Пациенты без нарушений углеводного обмена получали сопоставимое снижение риска прогрессирования ХБП, что окончательно подтвердило самостоятельный механизм действия дапаглифлозина.

Этот результат принципиально изменил представления о роли ингибиторов НГЛТ-2. Если первоначально они рассматривались исключительно как сахароснижающие препараты с дополнительными нефропротективными свойствами, то после публикации DAPA-CKD стало очевидно, что речь идет о самостоятельном классе органопротективных препаратов, способных воздействовать на универсальные механизмы повреждения почек независимо от уровня гликемии [35].

Современные представления позволяют объяснить столь выраженный нефропротективный эффект комплексным воздействием дапаглифлозина на несколько ключевых патофизиологических процессов.

Ингибирование НГЛТ-2 приводит к увеличению доставки натрия к плотному пятну, восстановлению тубулогломерулярной обратной связи и снижению внутриклубочкового давления. Это уменьшает гиперфильтрацию – один из основных механизмов прогрессирования ХБП. Дополнительное значение имеют уменьшение интерстициальной гипоксии, снижение активности воспалительных и фибротических процессов, уменьшение оксидативного стресса, улучшение энергетического обмена клеток почечной ткани и благоприятное влияние на функцию эндотелия.

Вероятно, именно сочетание гемодинамических и клеточных механизмов обеспечивает долгосрочное сохранение функции почек и снижение риска развития терминальной стадии почечной недостаточности. Исследование DAPA-CKD окончательно сформировало современную концепцию кардио-рено-метаболической терапии [36].

Если результаты DECLARE-TIMI 58 обозначили кардиопротективный потенциал дапаглифлозина у пациентов с СД, а исследования DAPA-HF и DELIVER распространили его применение практически на весь спектр ХСН, то DAPA-CKD завершило формирование единой доказательной платформы, подтвердив способность препарата замедлять прогрессирование ХБП независимо от наличия СД 2-го типа.

Таким образом, к настоящему времени накоплена уникальная совокупность доказательств, охватывающая три ключевых направления современной внутренней медицины – кардиологию, нефрологию и эндокринологию. Именно эта универсальность определила место дапаглифлозина в современных международных и российских клинических рекомендациях как одного из базовых компонентов лечения пациентов с высоким риском развития кардио-рено-метаболических нарушений [9, 33, 37, 38].

Следующим этапом рассмотрения является оценка практической реализации полученной доказательной базы. В условиях возрастающей потребности в доступной и эффективной терапии особое значение приобретают вопросы доступности терапии, качества воспроизведенных лекарственных препаратов и подтверждения их фармацевтической и терапевтической сопоставимости. В связи с этим заслуживает внимания отечественный дапаглифлозин, клиническое применение которого основано на подтвержденной биоэквивалентности референтному препарату. В следующем разделе будут рассмотрены его место в современной терапии и результаты исследования биоэквивалентности.

Роль биоэквивалентных препаратов дапаглифлозина в кардио-рено-метаболической терапии

Стремительное расширение показаний к применению дапаглифлозина закономерно привело к существенному увеличению потребности системы здравоохранения в препаратах этого класса.

В таких условиях особое значение приобретают вопросы доступности современной терапии при безусловном сохранении требований к ее качеству, эффективности и безопасности. Именно поэтому появление воспроизведенных препаратов, соответствующих современным регуляторным требованиям, является важным этапом развития лекарственного обеспечения пациентов с кардио-рено-метаболическими заболеваниями.

Одним из таких препаратов является Фордиглиф – российский препарат дапаглифлозина производства АО «АКРИХИН».

Препарат содержит дапаглифлозин в дозе 10 мг и относится к классу ингибиторов НГЛТ-2. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации по основным показаниям, соответствующим современной доказательной базе молекулы дапаглифлозина, включая СД 2-го типа, ХСН и ХБП.

Рекомендуемая доза препарата составляет 10 мг один раз в сутки. По зарегистрированным показаниям препарат применяется без необходимости титрации дозы и может приниматься независимо от приема пищи, что способствует высокой приверженности пациентов длительной терапии [39].

Следует подчеркнуть, что современные представления о воспроизведенных лекарственных препаратах существенно отличаются от бытового понимания термина «генерик». Регуляторные требования Евразийского экономического союза, Российской Федерации, Европейского союза и других стран предусматривают обязательное подтверждение терапевтической взаимозаменяемости воспроизведенного препарата с референтным посредством исследований биоэквивалентности. Только после получения убедительных данных о сопоставимости фармакокинетических характеристик препарат может быть зарегистрирован для медицинского применения.

Таким образом, для врача принципиальное значение имеет не происхождение лекарственного препарата, а наличие объективных доказательств его фармацевтического качества, биоэквивалентности и соответствия установленным нормативным требованиям. Именно поэтому результаты исследований биоэквивалентности являются важнейшим научным основанием для оценки воспроизведенных лекарственных препаратов и их использования в клинической практике.

Оценка биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности воспроизведенного дапаглифлозина

Подтверждение биоэквивалентности – обязательный этап разработки любого воспроизведенного лекарственного препарата. Цель подобных исследований заключается не в повторной оценке клинической эффективности действующего вещества, которая была убедительно доказана в крупных международных исследованиях, а в подтверждении того, что воспроизведенный препарат обеспечивает такую же системную эффективность действующего вещества, как и референтный препарат.

Именно сопоставимость фармакокинетических характеристик рассматривается современной регуляторной наукой как основание для экстраполяции накопленной доказательной базы оригинального препарата на воспроиз-

Таблица 2. Основные характеристики исследования биоэквивалентности

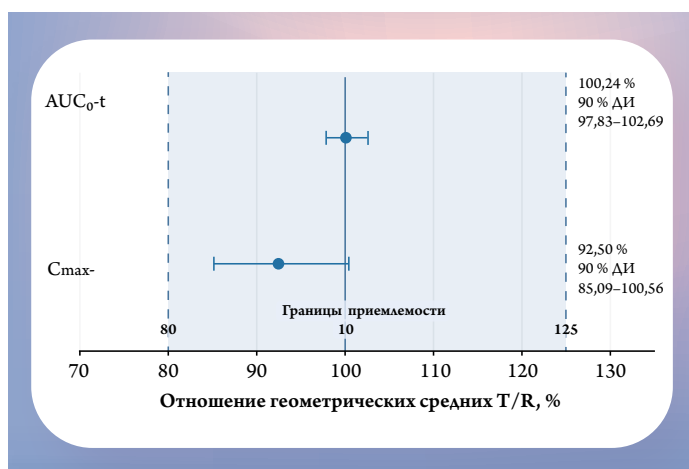
Тип исследования	Открытое рандомизированное перекрестное (2×2) исследование биоэквивалентности
Исследуемые препараты	Фордиглиф (тестовый препарат) и референтный дапаглифлозин (Форсига)
Популяция	Здоровые добровольцы
Доза	10 мг однократно
Основные фармакокинетические параметры	AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$
Основной критерий	90% доверительные интервалы отношения геометрических средних AUC и C_{max} должны находиться в диапазоне 80,00–125,00%
Заключение	Исследование подтвердило биоэквивалентность тестового препарата референтному препарату по основным фармакокинетическим параметрам

изведенный препарат при условии одинакового действующего вещества, лекарственной формы, дозировки и подтвержденной биоэквивалентности.

Для препарата Фордиглиф было выполнено клиническое исследование биоэквивалентности в соответствии с требованиями Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов Евразийского экономического союза, требованиями Министерства здравоохранения Российской Федерации и принципами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP).

Исследование представляло собой открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов дапаглифлозина в дозе 10 мг производства АО «АКРИХИН» (исследуемый препарат) и референтного препарата дапаглифлозина (Форсига) в дозе 10 мг. Исследование проводи-

Рисунок 7. Биоэквивалентность исследуемых препаратов



лось у здоровых добровольцев после однократного приема препарата натошак (табл. 2).

Всего скрининговое обследование прошли 36 добровольцев, из которых 32 были рандомизированы, причем все участники полностью завершили исследование и вошли в фармакокинетический анализ согласно протоколу. Использовали классический перекрестный дизайн с двумя последовательностями (TR и RT), разделенными семидневным периодом «отмывки». Каждому добровольцу последовательно назначали исследуемый и референтный препараты, что позволило минимизировать влияние межиндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров.

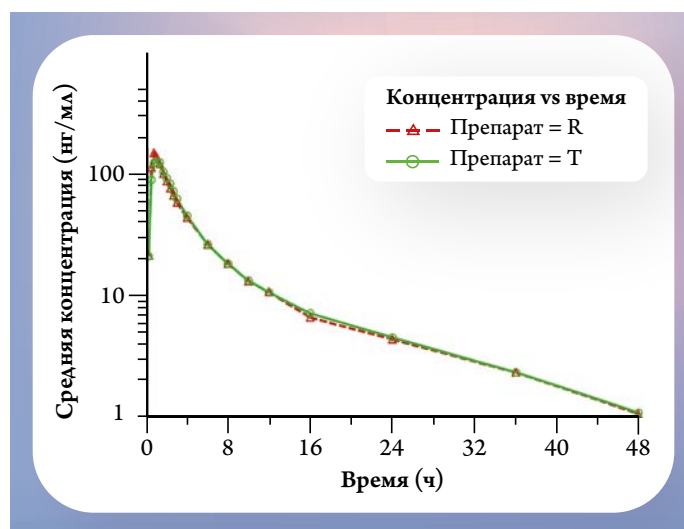
После однократного приема дапаглифлозина в дозе 10 мг осуществляли серийный забор образцов плазмы крови в течение 48 ч. Концентрацию дапаглифлозина определяли высокочувствительным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ–MS/MS), соответствующим современным требованиям биоаналитических исследований.

Основными фармакокинетическими параметрами были площадь под кривой концентрация–время до последней определяемой концентрации (AUC_{0-t}) и максимальная концентрация препарата в плазме (C_{max}). Дополнительно оценивали AUC_{0-∞}, T_{max}, период полувыведения и другие фармакокинетические показатели (рис. 7).

Статистический анализ проводили с использованием дисперсионного анализа после логарифмического преобразования фармакокинетических параметров. В соответствии с действующими международными и национальными регуляторными требованиями биоэквивалентность считали установленной, если 90% ДИ отношений геометрических средних для AUC_{0-t} и C_{max} полностью находились в пределах 80,0–125,0%.

Этот подход является общепринятым международным стандартом оценки биоэквивалентности и применяется

Рисунок 8. Усредненные фармакокинетические кривые дапаглифлозина в образцах плазмы добровольцев после приема препаратов исследования (график в полулогарифмическом масштабе)



при регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов во многих странах мира.

Фармакокинетический анализ продемонстрировал высокую степень сопоставимости исследуемого и референтного препаратов. Усредненные кривые зависимости концентрации дапаглифлозина в плазме крови от времени практически полностью совпадали как в линейном, так и в полулогарифмическом масштабе, что свидетельствовало об идентичном характере абсорбции и элиминации препаратов. Ключевыми параметрами, на основании которых оценивалась биоэквивалентность, служили площадь под фармакокинетической кривой до последней определяемой концентрации (AUC_{0-t}) и максимальная концентрация препарата в плазме крови (C_{max}) (рис. 8).

Статистический анализ показал следующие результаты. Для показателя AUC_{0-t} отношение геометрических средних составило 100,24%, а 90% ДИ находился в пределах 97,83–102,69%. Для показателя C_{max} отношение геометрических средних составило 92,50%, а соответствующий 90% ДИ – 85,09–100,56%.

Оба ДИ полностью укладывались в международно признанные границы биоэквивалентности 80,0–125,0%, что соответствует требованиям Правил проведения исследований биоэквивалентности Евразийского экономического союза и действующим российским нормативным документам [40].

Наряду с фармакокинетическими характеристиками исследование предусматривало комплексную оценку безопасности и переносимости препаратов. Все зарегистрированные нежелательные явления имели легкую степень выраженности. Серьезных нежелательных явлений, а также случаев досрочного прекращения участия вследствие развития нежелательных реакций не зарегистрировано.

Рисунок 9. Алгоритм применения дапаглифлозина в современной практике коррекции кардио-рено-метаболических нарушений



ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; КА – альбумин-креатининовое соотношение; HbA1c – гликированный гемоглобин; СН – сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; СС – сердечно-сосудистый; ХБП – хроническая болезнь почек; АД – артериальное давление.

Исследование завершили все 32 рандомизированных добровольца, что свидетельствует о хорошей переносимости как исследуемого препарата, так и препарата сравнения.

Полученные результаты полностью соответствуют накопленным данным о благоприятном профиле безопасности дапаглифлозина и подтверждают возможность применения препарата в рамках зарегистрированных показаний.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что воспроизведенный препарат обладает фармакокинетическим профилем, сопоставимым с профилем референтного препарата дапаглифлозина, и соответствует действующим критериям биоэквивалентности, что стало основанием для его регистрации и клинического применения в Российской Федерации.

Таблица 3. Практические выводы по применению воспроизведенного препарата дапаглифлозина в кардиометаболической терапии

Положение	Практический вывод для врача
Кардио-рено-метаболический подход	Пациентам с ХСН, СД 2-го типа и ХБП требуется единая стратегия снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и патологии почек
Доказательная база	Эффективность дапаглифлозина подтверждена в исследованиях DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF, DELIVER и DAPA-CKD
Органопротекция	Терапия направлена на снижение риска госпитализаций по поводу ХСН, замедление прогрессирования ХБП и улучшение прогноза
Режим применения	10 мг один раз в сутки; титрация дозы не требуется; применение – согласно действующей инструкции
Фордиглиф	Российский препарат дапаглифлозина с подтвержденной биоэквивалентностью референтному препарату
Клиническая практика	Выбор препарата должен соответствовать зарегистрированным показаниям, клиническим рекомендациям и индивидуальным особенностям пациента

Дапаглифлозин: место в алгоритмах современной клинической практики

Появление ингибиторов НГЛТ-2 стало одним из наиболее важных событий современной внутренней медицины. За сравнительно короткий период этот класс препаратов изменил традиционные подходы к лечению пациентов с СД 2-го типа, ХСН и ХБП, сформировав новую концепцию ведения больных с высоким риском развития кардио-рено-метаболических заболеваний.

Клиническая ценность дапаглифлозина определяется не изолированным влиянием на отдельные лабораторные маркеры, а способностью одновременно воздействовать на несколько взаимосвязанных патогенетических звеньев. Именно этим объясняется его место в современных международных рекомендациях, в которых препарат рассматривается как средство модификации прогноза,

а не исключительно как компонент симптоматической терапии (рис. 9).

Для кардиолога наиболее важным является снижение риска госпитализаций вследствие ХСН и смерти от ССЗ. При этом эффективность дапаглифлозина подтверждена практически во всем спектре ХСН – как при сниженной, так и при умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ. Это позволяет отказаться от прежнего подхода, при котором выбор терапии определялся исключительно величиной ФВ ЛЖ, и перейти к более универсальной стратегии лечения пациентов с ХСН [25].

Для нефролога важна способность препарата замедлять снижение функции почек, уменьшать риск развития терминальной стадии почечной недостаточности и снижать вероятность ССО у пациентов с ХБП. Следует подчеркнуть, что эти эффекты наблюдаются независимо от наличия СД, и это существенно расширяет круг пациентов, которым может быть рекомендована терапия ингибиторами НГЛТ-2.

Для эндокринолога значение дапаглифлозина также существенно изменилось. В настоящее время выбор сахароснижающей терапии определяется не только способностью достигать целевых уровней гликированного гемоглобина, но и наличием доказанного влияния на исходы ССЗ и почечной патологии. В связи с этим дапаглифлозин занимает особое место среди современных сахароснижающих препаратов, поскольку его применение позволяет одновременно контролировать течение СД и снижать риск развития наиболее тяжелых осложнений заболевания (табл. 3).

Не менее важным является и удобство применения препарата. Рекомендуемая доза дапаглифлозина составляет 10 мг один раз в сутки. По зарегистрированным показаниям препарат не требует титрации дозы и может приниматься независимо от приема пищи, что способствует сохранению высокой приверженности пациентов длительному лечению и облегчает его интеграцию в комплексную терапию.

Заключение

Эволюция представлений о роли дапаглифлозина служит одним из наиболее ярких примеров того, как фундаментальные достижения клинической фармакологии способны изменить современную медицинскую практику.

За сравнительно короткий период препарат прошел путь от средства контроля гликемии до одного из базовых компонентов терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2-го типа. Совокупность результатов исследований DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF, DELIVER и DAPA-CKD убедительно продемонстрировала, что применение дапаглифлозина сопровождается снижением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, повторных госпитализаций вследствие сердечной недостаточности и прогрессирования дисфункции почек, что определило

его место в современных международных и российских клинических рекомендациях.

Особое значение эти данные приобретают в условиях продолжающегося роста распространенности кардиорено-метаболических заболеваний. Старение населения, увеличение числа пациентов с полиморбидностью и высокая частота повторных госпитализаций формируют существенную клиническую и социально-экономическую нагрузку на систему здравоохранения. В этой ситуации препараты, способные одновременно воздействовать на несколько звеньев кардиорено-метаболического континуума и улучшать долгосрочный прогноз, становятся важным инструментом повышения эффективности оказания медицинской помощи.

Результаты исследования биоэквивалентности продемонстрировали сопоставимость фармакокинетических характеристик воспроизведенного и референтного дапаглифлозина по основным параметрам, соответствующим действующим регуляторным требованиям. Полученные данные подтверждают возможность его широкого применения по зарегистрированным показаниям и позволяют рассматривать Фордиглиф как терапевтически эквивалентную альтернативу референтному препарату.

Особую практическую значимость появление Фордиглифа приобретает для Российской Федерации. Наличие отечественного воспроизведенного препарата с подтвержденной биоэквивалентностью способствует повышению доступности современной кардиорено-метаболической терапии для более широкого круга пациентов, обеспечивает возможность своевременного назначения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, а также облегчает интеграцию указанной терапии в существующие маршруты ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью, хронической болезнью по-

чек и сахарным диабетом 2-го типа как на амбулаторном, так и на стационарном этапах оказания медицинской помощи. Расширение доступности препаратов этого класса имеет важное клиническое и социально-экономическое значение, поскольку позволяет увеличить охват пациентов современной терапией, способной снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений, повторных госпитализаций и прогрессирования почечной недостаточности.

Таким образом, современная стратегия ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом 2-го типа и хронической болезнью почек должна строиться не вокруг отдельных заболеваний, а вокруг единого риска развития кардиорено-метаболических заболеваний. Реализация этой концепции позволяет перейти от коррекции отдельных лабораторных показателей к реальному улучшению клинического прогноза, сохранению качества жизни пациентов и снижению долгосрочной нагрузки на систему здравоохранения. Дапаглифлозин в настоящее время является одним из ключевых элементов этой стратегии, а появление отечественного препарата Фордиглиф с подтвержденной биоэквивалентностью создает дополнительные возможности для практической реализации современных клинических рекомендаций в Российской Федерации, повышая доступность доказанной терапии и способствуя ее более широкому внедрению в повседневную клиническую практику.

Конфликт интересов

Исследование биоэквивалентности препарата Фордиглиф проводилось при поддержке компании АО «АКРИХИН», Россия.

На правах рекламы.

Статья поступила 08.07.2026

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shlyakhto E. V., Nedogoda S. V., Babenko A. Yu., Arutyunov G. P., Drapkina O. M., Kobalava Zh. D. et al. Concept of an interdisciplinary consensus document on cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(S1):7–15. [Russian: Шляхто Е. В., Недогода С. В., Бабенко А. Ю., Арутюнов Г. П., Драпкина О. М., Кобалава Ж. Д. и др. Концепция междисциплинарного согласительного документа по кардио-рено-гепато-метаболическому синдрому. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(S1):7–15]. DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6533
- 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):251–349. [Russian: 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):251–349]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162
- Walsh MN, Kober L, Sliwa K, Adamo M, Agarwal A, Banerjee A et al. AHA/ACC/ESC/WHF Expert Consensus Document: Second Universal Definition of Heart Failure (2026). *European Heart Journal*. 2026; ehag500. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehag500
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2023;44(37):3627–39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195
- Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1606–35. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001184
- Ndumele CE, Rodriguez F, Dixon DL, Khan SS, Mukherjee D, Bajaj M et al. 2026 AHA/ACC/ADA/ASN Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2026; CIR.0000000000001453. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001453

7. Trushina O. Yu. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: the interdisciplinary approach. A review. *Therapeutic Archive*. 2025;97(9):789–92. [Russian: Трушина О. Ю. Кардио-рено-метаболический синдром: междисциплинарный подход. Терапевтический архив. 2025;97(9):789–92]. DOI: 10.26442/00403660.2025.09.203346
8. Malimon V. V., Kokorin V. A. New opportunities for chronic heart failure patients' treatment: Focus at dapagliflozin. *Therapy*. 2023;9(4(66)):145–52. [Russian: Малимон В. В., Кокорин В. А. Новые возможности лечения пациентов с ХСН: фокус на дапаглифлозин. Терапия. 2023;9(4(66)):145–52]. DOI: 10.18565/therapy.2023.4.145-152
9. Hua J, Wang Q, Liu Y, Luo S, Shi A, Yan Z et al. Sweet relief: exploring mechanisms and therapeutic approaches of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in cardiovascular-kidney metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology*. 2026;25(1):120. DOI: 10.1186/s12933-026-03173-5
10. Avogaro A, Gori M, Grandaliano G, Iacoviello M, Trevisan R. Implementing sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in cardiovascular–kidney–metabolic syndrome: a multidisciplinary expert perspective. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2026;12(3):209–21. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvag020
11. Gajjar A, Raju AK, Gajjar A, Menon M, Shah SAY, Dani S et al. SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in Cardiovascular–Kidney–Metabolic Syndrome. *Biomedicines*. 2025;13(8):1924. DOI: 10.3390/biomedicines13081924
12. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1): S207–38. DOI: 10.2337/dc25-S010
13. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1): S239–51. DOI: 10.2337/dc25-S011
14. Oleynikov V. E., Salyamova L. I., Babkina I. A., Donetskaya N. A., Vdovkin A. V., Shigotaro E. A. et al. Effect of dapagliflozin on left ventricular morphofunctional characteristics in post-infarction patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2026;31(5):102–8. [Russian: Олейников В. Э., Салюмова Л. И., Бабкина И. А., Донецкая Н. А., Вдовкин А. В., Шиготарова Е. А. и др. Влияние дапаглифлозина на морфофункциональные характеристики левого желудочка у пациентов в постинфарктном периоде. Российский кардиологический журнал. 2026;31(5):102–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2026-6749
15. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Bajaj M, Balapattabi K et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1): S181–206. DOI: 10.2337/dc25-S009
16. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes, Bajaj M, McCoy RG, Balapattabi K, Bannuru RR, Bellini NJ et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1): S183–215. DOI: 10.2337/dc26-S009
17. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes, Bajaj M, McCoy RG, Balapattabi K, Bannuru RR, Bellini NJ et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1): S246–60. DOI: 10.2337/dc26-S011
18. Guerrero-Mauvecin J, Villar-Gómez N, Miño-Izquierdo L, Povo-Retana A, Ramos AM, Ruiz-Hurtado G et al. Antioxidant Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular–Kidney–Metabolic (CKM) Syndrome. *Antioxidants*. 2025;14(6):701. DOI: 10.3390/antiox14060701
19. Marston NA, Kany S, Melloni GEM, Jurgens SJ, Kamanu FK, Lai Y-P et al. Effects of SGLT2 inhibition on incident heart failure in carriers of cardiomyopathy-associated genetic variants. *Nature Medicine*. 2026;32(6):2288–93. DOI: 10.1038/s41591-026-04439-x
20. Mareev Yu. V., Mareev V. Yu. The ability of modern therapy to improve the prognosis of patients with HF: role of angiotensin neprilysin inhibitors and sodium-glucose cotransporter inhibitors. *Kardiologiya*. 2021;61(6):4–10. [Russian: Мареев Ю. В., Мареев В. Ю. Возможность современной терапии в улучшении прогноза при хронической сердечной недостаточности: фокус на ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторах и ингибиторах натрий глюкозного транспортера. Кардиология. 2021;61(6):4–10]. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1678
21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *American Heart Journal*. 2018;200:83–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.01.012
22. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, Cahn A, Kato ET, Silverman MG et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(5):1102–10. DOI: 10.1111/dom.13217
23. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
24. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Godrich EL et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(8):606–17. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9
25. Bodea O-M, Serban S, Craciun M-L, Mateescu D-M, Florescu E, Muresan C-O et al. Effects of SGLT2 Inhibitors on Clinical Outcomes, Symptoms, Functional Capacity, and Cardiac Remodeling in Heart Failure: A Comprehensive Systematic Review and Multidomain Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of Clinical Medicine*. 2026;15(1):378. DOI: 10.3390/jcm15010378
26. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
27. Berg DD, Patel SM, Haller PM, Cange AL, Palazzolo MG, Bellavia A et al. Dapagliflozin in Patients Hospitalized for Heart Failure: Primary Results of the DAPA ACT HF-TIMI 68 Randomized Clinical Trial and Meta-Analysis of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients Hospitalized for Heart Failure. *Circulation*. 2025;152(20):1411–22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.076575
28. Crispino SP, Segreti A, Nafisio V, Valente D, Crisci F, Ferro A et al. The Role of SGLT2-Inhibitors Across All Stages of Heart Failure and Mechanisms of Early Clinical Benefit: From Prevention to Advanced Heart Failure. *Biomedicines*. 2025;13(3):608. DOI: 10.3390/biomedicines13030608
29. Berg DD, Patel SM, Haller PM, Bělohávek J, Desai AS, Drożdż J et al. Rationale and Design of the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events in Acute Heart Failure (DAPA ACT HF)-TIMI 68 Trial. *JACC: Heart Failure*. 2025;13(5):829–39. DOI: 10.1016/j.jchf.2025.03.014
30. Rahil AI, Bhavsar T, Fatima R, Rajkumar A, Kumar J, Majidan HA et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2025;12:1543153. DOI: 10.3389/fcvm.2025.1543153
31. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(12):1089–98. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286
32. Margulies KB. DELIVERing Progress in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(12):1138–40. DOI: 10.1056/NEJMe2210177
33. Wang Y, Wang Y, He X, Li X. Sodium-glucose transporter 2 inhibitors and cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: a narrative review. *Frontiers in Endocrinology*. 2025;16:1554637. DOI: 10.3389/fendo.2025.1554637

34. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1436–46. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
35. Lam CSP, Bozkurt B, Cherney DZI, Ezekowitz JA, Jardine MJ, Khan SS et al. Kidney disease and heart failure: recent advances and current challenges: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2026;109(6):1095–113. DOI: 10.1016/j.kint.2025.10.011
36. Kobalava Zh.D., Konradi A. O., Nedogoda S. V., Shlyakhto E. V., Arutyunov G. P., Baranova E. I. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):230–329. [Russian: Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):230–329]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117
37. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2022;102(5S): S1–127. DOI: 10.1016/j.kint.2022.06.008
38. Manunta M, Bruno GM, Ferrantelli A, Ramirez RF, Nardi F. SGLT2 inhibitor role in cardio-metabolic-renal diseases: a narrative review of recent evidence and their pharmacological, clinical and economic implications. *Drugs in Context*. 2026;15:1–30. DOI: 10.7573/dic.2026-1-1
39. State Register of Medicines. Registration Certificate LP-No.(008405)-(RG-RU). Fordiglif (dapagliflozin). 2025. Av. at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ac8f778a-db9c-493e-84a8-ed3447d149fd. [Russian: Государственный реестр лекарственных средств. Регистративное удостоверение ЛП-№ (008405)-(РГ-RU). Фордиглиф (дапаглифлозин). 2025. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ac8f778a-db9c-493e-84a8-ed3447d149fd]
40. State Register of Medicines. Instructions for use. Fordiglif, 5 mg, Fordiglif, 10 mg, film-coated tablets. Corresponds to expert report No.54 dated 09.01.2025. Av. at: [https://www.akrikhin.ru/upload/akrikhin.pim/assets/4601969012507/ASSET_PIL/PIL_Fordiglif_\(Dapagliflozine\)_5%20mg,%2010%20mg_film-coated%20tablets_RU_2025-01-14_MoH%20\(2\).pdf](https://www.akrikhin.ru/upload/akrikhin.pim/assets/4601969012507/ASSET_PIL/PIL_Fordiglif_(Dapagliflozine)_5%20mg,%2010%20mg_film-coated%20tablets_RU_2025-01-14_MoH%20(2).pdf). [Russian: Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению. Фордиглиф, 5 мг, Фордиглиф, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Соответствует экспертному отчету от 09.01.2025 № 54. Доступно на: [https://www.akrikhin.ru/upload/akrikhin.pim/assets/4601969012507/ASSET_PIL/PIL_Fordiglif_\(Dapagliflozine\)_5%20mg,%2010%20mg_film-coated%20tablets_RU_2025-01-14_MoH%20\(2\).pdf](https://www.akrikhin.ru/upload/akrikhin.pim/assets/4601969012507/ASSET_PIL/PIL_Fordiglif_(Dapagliflozine)_5%20mg,%2010%20mg_film-coated%20tablets_RU_2025-01-14_MoH%20(2).pdf)]