

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у больных острым коронарным синдромом: систематический обзор и метаанализ

Вялкина Ю. А.¹, Межонов Е. М.^{1,2*}, Сафиуллина З. М.¹, Козлова К. С.², Шалаев С. В.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

²ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия

Цель. Провести анализ опубликованных клинических исследований для оценки эффективности раннего начала приема ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и смерти от всех причин у больных острым коронарным синдромом.

Материал и методы. Метаанализ выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA на основании поиска литературы в базе данных PubMed/MEDLINE за период с 2021 по 07 июля 2025 гг. Ключевые слова включали MeSH термины "sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors" или "SGLT2" или "empagliflozin" или "dapagliflozin" или "canagliflozin" или "sotagliflozin" и "myocardial infarction" или "acute coronary syndrome". Для оценки систематической ошибки исследований использовали инструменты ROBIS-I и RoB2.

Результаты. При поиске исследований на основе изначально избранной стратегии отобрано 13879 публикаций, часть из них была исключена из анализа в связи с несоответствием критериям включения, в итоге были включены 15 исследований, не имеющих критериев исключения. В метаанализ были включены 118332 пациента из 15 исследований (54853 пациента получали иНГЛТ-2, 63479 вошли в контрольную группу). Результаты показали, что у пациентов с острым коронарным синдромом, получавших иНГЛТ-2, на 39% реже наступала смерть от всех причин (отношение шансов (ОШ) 0,61, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,46-0,81, $p=0,006$) и на 32% реже возникали госпитализации по причине сердечной недостаточности (СН) (отношение рисков (ОР) 0,68, 95% ДИ 0,54-0,86, $p=0,001$) в сравнении с пациентами, которые не принимали данную группу препаратов. При разделении на группы, которые включали только пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и пациентов как с СД-2, так и без него, снижение смертности от всех причин и числа госпитализаций по причине СН получено только в группе больных с СД-2 (ОШ 0,43, 95% ДИ 0,31-0,59, $p<0,001$ и ОР 0,63, 95% ДИ 0,48-0,82, $p<0,001$ соответственно). Во время как в исследованиях, в которых СД-2 не был обязательным критерием включения или был критерием исключения, прием иНГЛТ-2 не ассоциировался со снижением как случаев смерти от всех причин (ОШ 0,77, 95% ДИ 0,55-1,09, $p=0,14$), так и числа госпитализации по причине СН (ОР 0,77, 95% ДИ 0,52-1,14, $p=0,19$). Пациенты, которые получали иНГЛТ-2 по тем или иным причинам до наступления ОКС имели более выраженное снижение как риска смерти от всех причин (ОШ 0,36, 95% ДИ 0,29-0,45, $p<0,001$), так и госпитализации по причине СН (ОР 0,47, 95% ДИ 0,24-0,89, $p=0,02$), чем пациенты, которые начинали лечение иНГЛТ-2 во время госпитализации в связи с ОКС (ОШ 0,73, 95% ДИ 0,55-0,97, $p=0,03$ и ОР 0,67, 95% ДИ 0,53-0,86, $p=0,001$ соответственно). Прием иНГЛТ-2 не снижал риск развития смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,98, 95% ДИ 0,80-1,21, $p=0,86$), нефатального инсульта (ОР 0,98, 95% ДИ 0,93-1,03, $p=0,44$).

Закключение. Проведенный метаанализ демонстрирует, что у пациентов с острым коронарным синдромом прием иНГЛТ-2 ассоциируется со снижением риска смерти от всех причин и госпитализации по причине СН преимущественно в группе пациентов с СД-2, но не влияет на смерть от сердечно-сосудистых причин.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, эффективность, смертность от всех причин, сердечно-сосудистые исходы, систематический обзор, метаанализ.



Для цитирования: Вялкина Ю. А., Межонов Е. М., Сафиуллина З. М., Козлова К. С., Шалаев С. В. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у больных острым коронарным синдромом: систематический обзор и метаанализ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2026;22(1):60-74. DOI: 10.20996/1819-6446-2026-3261. EDN: VKXPVE

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis

Vyalkina Yu. A.¹, Mezhanov E. M.^{1,2*}, Safiullina Z. M.¹, Kozlova K. S.², Shalaev S. V.^{1,2}

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Regional clinical hospital №1, Tyumen, Russia

Aim. To analyze published clinical trials, to assess the effectiveness of early initiation of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors in preventing cardiovascular events and all-cause mortality in patients with acute coronary syndrome.

Material and methods. The meta-analysis was performed in accordance with PRISMA guidelines based on a literature search of the PubMed/MEDLINE database for the period from 2021 to July 7, 2025. Keywords included the MeSH terms "sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors" OR "SGLT2" OR "empagliflozin" OR "dapagliflozin" OR "canagliflozin" OR "sotagliflozin" AND "myocardial infarction" OR "acute coronary syndrome". The ROBIS-I and RoB2 tools were used to assess the risk of bias in the included studies.

Results. The initial search strategy identified 13,879 publications. After excluding records that did not meet the inclusion criteria, 15 studies with no exclusion criteria were included in the analysis. The meta-analysis included 118,332 patients from 15 studies (54,853 patients received SGLT-2 inhibitors, 63,479 were included in the control group). The results showed that patients with acute coronary syndrome treated with SGLT-2 inhibitors had a 39% lower rate of all-cause mortality (OR=0.61, 95% CI=0.46-0.81, $p=0.006$) and a 32% lower rate of hospitalisation for heart failure (HR=0.68, 95% CI=0.54-0.86, $p=0.001$) compared with patients who

did not receive this group of drugs. When divided into groups that included only patients with type 2 diabetes mellitus and patients with and without type 2 diabetes mellitus, a decrease in all-cause mortality and the number of hospitalizations due to heart failure was achieved only in the group of patients with type 2 diabetes mellitus (OR=0.43, 95% CI=0.31-0.59, $p<0.001$ and HR=0.63, 95% CI=0.48-0.82, $p<0.001$, respectively). While in studies in which type 2 diabetes was not a mandatory inclusion criterion or was an exclusion criterion, SGLT-2 inhibitors were not associated with a decrease in both deaths from all causes (OR=0.77, 95% CI=0.55-1.09, $p=0.14$) and the number of hospitalisations due to the cause of heart failure (HR=0.77, 95% CI=0.52-1.14, $p=0.19$). Patients who received SGLT-2 inhibitors for one reason or another before the onset of acute coronary syndrome had a more pronounced reduction in both the risk of death from all causes (OR=0.36, 95% CI=0.29-0.45, $p<0.001$) and hospitalisation due to heart failure (HR=0.47, 95% CI=0.24-0.89, $p=0.02$) than patients who started SGLT-2 inhibitors during hospitalisation due to acute coronary syndrome (OR=0.73, 95% CI=0.55-0.97, $p=0.03$ and HR=0.67, 95% CI=0.53-0.86, $p=0.001$, respectively). SGLT-2 inhibitors did not reduce the risk of death from cardiovascular causes (HR=0.98, 95% CI=0.80-1.21, $p=0.86$), nonfatal stroke (HR=0.98, 95% CI=0.93-1.03, $p=0.44$).

Conclusion. Our meta-analysis shows that in patients with acute coronary syndrome, SGLT-2 inhibitors treatment is associated with a reduced risk of death from all causes and hospitalisation due to heart failure, mainly in the group of patients with type 2 diabetes mellitus, but does not affect death from cardiovascular causes.

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, effectiveness, all-cause mortality, cardiovascular outcomes, systematic review, meta-analysis.

For citation: Vyalkina Yu. A., Mezhanov E. M., Safiullina Z. M., Kozlova K. S., Shalaev S. V. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2026;22(1):60-74. DOI: 10.20996/1819-6446-2026-3261. EDN: VKXPVE

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): emmrus@mail.ru

Received/Поступила: 27.10.2025

Review received/Рецензия получена: 25.11.2025

Accepted/Принята в печать: 02.02.2026

Введение

Внедрение ранних инвазивных стратегий лечения и доступность научно обоснованных методов вторичной профилактики кардинально изменили прогноз пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), что привело к увеличению продолжительности жизни и снижению риска повторных ишемических осложнений [1]. Однако, болезни сердечно-сосудистой системы продолжают лидировать среди летальных исходов во всем мире, что вызывает потребность в новых и эффективных методах лечения. Несмотря на традиционное признание эффективности в лечении сахарного диабета 2 типа (СД-2), ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2) зарекомендовали себя как средства, улучшающие сердечно-почечные исходы даже у лиц без СД-2. В частности, значительные преимущества были отмечены у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, включая лиц как со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, что стало новой парадигмой лечения этого состояния [2, 3].

Экспериментальные исследования еще больше подтверждают возможность применения иНГЛТ-2 при ОКС, демонстрируя положительный эффект на моделях с животными за счет уменьшения размера инфаркта миокарда и предотвращения неблагоприятного ремоделирования сердца [4-6].

Учитывая плейотропные эффекты этого класса препаратов и необходимость поиска новых методов лечения пациентов с ОКС, было выдвинуто предположение, что иНГЛТ-2 могут быть эффективны в этой популяции пациентов. Недавно были опубликованы результаты трех клинических исследований, которые открыли новые перспективы [7-9].

Цель исследования: провести анализ опубликованных клинических исследований для оценки эффективности раннего начала приема иНГЛТ-2 в профилактике сердечно-сосудистых исходов и смерти от всех причин у больных ОКС.

Методология исследования

Метаанализ выполнен в соответствие с рекомендациями PRISMA (the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines) [10]. Проводился поиск литературы в базе данных PubMed/MEDLINE в период с 2021 г. по 7 июля 2025 г. Ключевые слова включали MeSH термины "sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors" или "SGLT 2" или "empagliflozin" или "dapagliflozin" или "canagliflozin" или "sotagliflozin" и "myocardial infarction" или "acute coronary syndrome". Не использовались фильтры по языку, типу исследования. Другие критерии включения: возраст участников исследования старше 18 лет; диагноз ОКС; назначение иНГЛТ-2 основной группе и плацебо или другого препарата группе сравнения; представление в результатах исследования частоты развития какой-либо из "конечных" точек (смерть от всех причин, смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализация по причине сердечной недостаточности (СН) в течение периода наблюдения. Исследования с участием менее 10 пациентов, отсутствие в исследовании группы сравнения, обзоры и мнения экспертов, а также исследования, результаты которых опубликованы только в виде тезисов, исключались из анализа. Дополнительно был

проведен “ручной поиск” ссылок в обнаруженных статьях для выявления исследований, которые могут представлять интерес. Независимо друг от друга два автора изучали заголовки и аннотации публикации на предмет соответствия критериям включения, в случае возникновения разногласий публикация анализировалась третьим автором, и разногласия устранялись путем обсуждения в группе авторов обзора. Включенные исследования были подробно рассмотрены для установления клинико-демографических характеристик пациентов, частоты регистрации конечных точек.

Для оценки систематической ошибки исследований использовали Кокрейновский инструмент оценки риска RoB2 для рандомизированных клинических исследований (РКИ) и ROBIS-I для нерандомизированных клинических исследований (неРКИ) [11]. Все виды статистического анализа проводили с помощью пакета программ Review Manager 5.4.1. Статистическую гетерогенность исследований количественно оценивали χ^2 и статистики I^2 . Для дихотомизированных данных в зависимости от типа и полноты представленных в исследованиях данных рассчитали отношение шансов (ОШ) или отношение рисков (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Модель случайных эффектов использовалась в случае $p < 0,10$ или $I^2 > 50\%$

Результаты

Общее количество публикаций на основе изначально избранной стратегии поиска составило 13879. Изучив название и аннотацию статьи, из дальнейшего анализа были исключены 13697 статей. После прочтения полных текстов остальных исследований были удалены 167 статей: 29 — являлись дубликатами, 34 — не имели контрольной группы, 29 — являлись описанием клинических случаев, в 41 отсутствовала информация о конечных точках, 34 являлись обзорами и мнениями экспертов. В метаанализ были включены 15 исследований, соответствующих критериям включения и исключения (рис. 1). Три из них являлись РКИ, оставшиеся 12 — крупными неРКИ. Из 15 исследований 12 включали только пациентов с диагнозом инфаркт миокарда, а 3 также включали пациентов с другими типами ОКС. Кроме того, в 10 исследованиях участвовали пациенты с СД-2, а в 5 исследованиях — как с СД-2, так и без него. Детали включенных исследований представлены в табл. 1.

Оценка систематической ошибки исследований с использованием инструментов RoB2 и ROBIS-I представлена на рис. 2. Из 15 исследований 2 исследования (13%) были оценены как имеющие низкий общий риск, а остальные 13 (87%) — как имеющие некоторые опасения или умеренный риск относительно общего риска систематической ошибки.

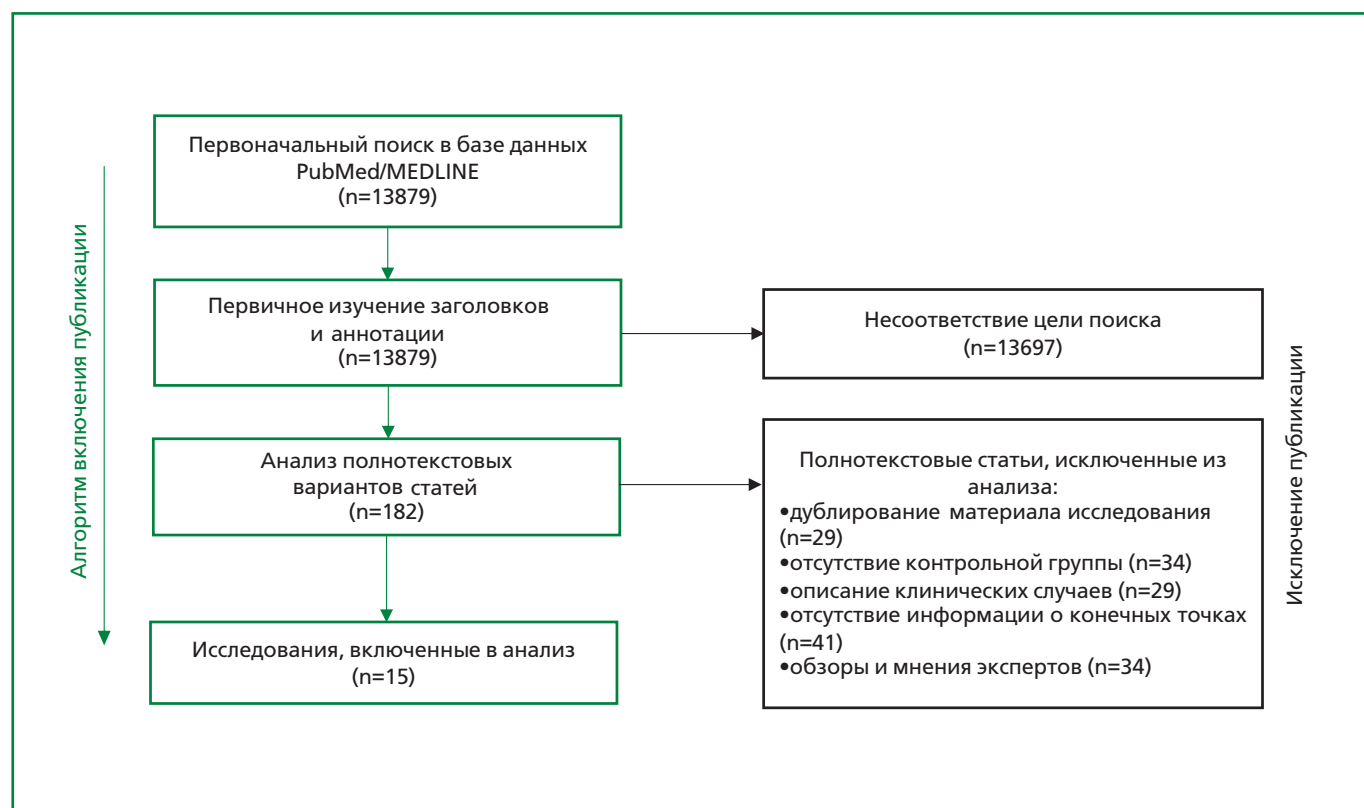


Рисунок 1. Алгоритм отбора публикаций.

Таблица 1. Клиническая характеристика, включенных в метаанализ исследований

Исследование	Год	Возраст (число участников)	Длительность наблюдения	Группы	Основные результаты
Chen J. и соавт. [12]	2023	Медиана 64 года (56; 70) для иНГЛТ-2 Медиана 67 лет (57; 71) для контроля (232 пациента)	Медиана 10 мес. (8; 23)	Пациенты с ОКС (30,6% НС, 24,1% ИМбпST, 45,3% ИМПST) и СД-2 1. иНГЛТ-2, начало приема до или во время госпитализации (63,3% эмпаглифлозин, 36,7% дапаглифлозин) — 128 пациентов 2. Контроль — 104 пациента	В сравнении с контролем терапия иНГЛТ-2 не влияла на смерть от сердечно-сосудистых причин (ОР 1,75 (95% ДИ 0,28-10,97), $p=0,543$) и повторный ОКС (ОР 0,87 (95% ДИ 0,40-1,87), $p=0,713$), снижала риск госпитализации по причине СН (ОР 0,18 (95% ДИ 0,04-0,84), $p=0,014$). Комбинированная конечная точка MACE из вышеперечисленных — ОР 0,66 (95% ДИ 0,35-1,25), $p=0,195$.
Marfella R. и соавт. [17]	2023	66,2±6,3 лет для иНГЛТ-2 65,4±6,1 лет для контроля (377 пациентов)	12 мес.	Пациенты с ИМ (55,7% ИМПST) и СД-2 1. иНГЛТ-2, начало приема как минимум за 6 месяцев до ИМ (препараты не указаны) — 177 пациентов 2. Контроль — 200 пациентов	В сравнении с контролем на фоне терапии иНГЛТ-2 реже регистрировались смерть от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,327 (95% ДИ 0,111-0,977), $p=0,039$), повторный ОКС (ОР 0,282 (95% ДИ 0,117-0,678), $p=0,005$) и госпитализации по причине СН (ОР 0,255 (95% ДИ 0,069-0,936), $p=0,004$). Комбинированная конечная точка MACE из вышеперечисленных — ОР 0,418 (95% ДИ 0,241-0,725), $p=0,002$.
Chang TY. и соавт. [18]	2022	66,1±12,3 лет для иНГЛТ-2 67,7±11,9 лет для контроля (198 пациентов)	23,5±15,7 мес.	Пациенты с ИМ (39,4% ИМПST) и СД-2 1. иНГЛТ-2, начало приема до или во время госпитализации (78,8% эмпаглифлозин, 18,2% дапаглифлозин, 3% канаглифлозин) — 66 пациентов 2. Контроль — 132 пациента	В сравнении с контролем на фоне терапии иНГЛТ-2 реже регистрировалась первичная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистых причин и повторный ОКС) — ОР 95% ДИ 0,116-0,947, $p=0,039$.
Lyu Y.S. и соавт. [21]	2023	63,21±11,17 лет для иНГЛТ-2 63,74±11,33 лет для контроля (779 пациентов)	12 мес.	Пациенты с ИМ (42% ИМПST) и СД-2 1. Метформин и иНГЛТ-2, начало приема до или во время госпитализации (препараты не указаны) — 186 пациентов 2. Метформин и ДПП-4 — 593 пациента	В сравнении с ДПП-4 на фоне терапии иНГЛТ-2 частота регистрации MACE (смерть от всех причин, нефатальный ИМ, нефатальное ОНМК, любая реваскуляризация, повторная госпитализация) не различалась — ОР 0,99 (95% ДИ 0,46-2,14), $p=0,983$. Нефатальный ИМ — ОР 2,78 (95% ДИ 0,31-24,90), $p=0,362$. Нефатальное ОНМК — ОР 1,43 (95% ДИ 0,24-8,71), $p=0,697$.
Rosén H.C. и соавт. [13]	2024	Медиана 69 лет (61; 75) для иНГЛТ-2 Медиана 73 года (65; 79) для контроля (11271 пациент)	12 мес.	Пациенты с ИМ (32,3% ИМПST) и СД 2 типа 1. иНГЛТ-2, начало приема 120 дней до выписки после ИМ или в течение 3 дней после нее (78,1% эмпаглифлозин, 19,2% дапаглифлозин, 0,3% канаглифлозин) — 2498 пациентов 2. Контроль — 8773 пациента	В сравнении с контролем на фоне терапии иНГЛТ-2 реже регистрировалась первичная конечная точка (смерть от всех причин и госпитализация по причине СН) — ОР 0,70 (95% ДИ 0,59-0,82). Смерть от всех причин — ОР 0,64 (95% ДИ 0,5-0,8). Госпитализация по причине СН — ОР 0,78 (95% ДИ 0,63-0,98). Нефатальное ОНМК — ОР 0,86 (95% ДИ 0,54-1,35).
Paolisso P. и соавт. [15]	2023	Медиана 66 лет (59; 73) для иНГЛТ-2 Медиана 72 года (62; 80) для контроля (646 пациентов)	24±13 мес.	Пациенты с ИМ (47,8% ИМПST) и СД-2 1. иНГЛТ-2, начало приема не менее чем за 3 мес. до госпитализации (препараты не указаны) — 111 пациентов 2. Контроль — 535 пациентов	В сравнении с контролем на фоне терапии иНГЛТ-2 реже регистрировалась MACE (смерть от сердечно-сосудистых причин, госпитализация по причине СН и нефатальный ИМ) — ОР 0,57 (95% ДИ 0,33-0,99), $p=0,039$. Смерть от сердечно-сосудистых причин — ОР 0,53 (95% ДИ 0,19-1,52), $p=0,237$. Госпитализация по причине СН — ОР 0,46 (95% ДИ 0,21-0,98), $p=0,041$.
Zhu Y. и соавт. [14]	2022	60,6±13,6 лет для иНГЛТ-2 62,5±13,5 лет для контроля (786 пациентов)	Медиана 23 мес. (16; 32)	Пациенты с ИМ (63% ИМПST) 1. иНГЛТ-2, начало приема во время госпитализации, ранее иНГЛТ-2 не принимали (дапаглифлозин) — 141 пациент (СД-2 у 68,1%) 2. Контроль — 645 пациентов (СД-2 у 14,9%)	В сравнении с контролем на фоне терапии дапаглифлозином реже регистрировалась MACE (смерть от всех причин, госпитализация по причине СН, нефатальный ИМ, нефатальное ОНМК, незапланированная реваскуляризация) — ОР 0,17 (95% ДИ 0,078-0,373), $p<0,001$. Госпитализация по причине СН — ОР 0,114 (95% ДИ 0,030-0,439), $p=0,002$. Нефатальный ИМ — ОР 0,129 (95% ДИ 0,043-0,387), $p<0,001$. Незапланированная реваскуляризация — ОР 0,172 (95% ДИ 0,075-0,394), $p<0,001$.

Исследование	Год	Возраст (число участников)	Длительность наблюдения	Группы	Основные результаты
Cai D. и соавт. [19]	2024	62,0±13,2 лет для иНГЛТ-2 65,1±14,0 лет для контроля (1839 пациента)	Медиана 724 дня (715; 732)	Пациенты с ИМ (62,7% ИМПСТ) 1. иНГЛТ-2, начало приема во время госпитализации у пациентов с СД или СНнФВ, ранее иНГЛТ-2 не принимали (дапаглифлозин) — 236 пациентов после PSM (СД-2 у 93,6%) 2. Контроль — 236 пациентов после PSM (СД-2 у 93,6%)	В сравнении с контролем на фоне терапии дапаглифлозином реже регистрировалась смерть от всех причин (7,6% vs 2,5%, p=0,012).
Mao L. и соавт. [20]	2022	61,97±13,22 лет для иНГЛТ-2 67,22±12,15 лет для контроля (961 пациент)	Медиана 540 дней	Пациенты с ИМ (58,8% ИМПСТ) и СД-2 1. иНГЛТ-2, начало приема во время госпитализации, ранее иНГЛТ-2 не принимали (дапаглифлозин) — 231 пациент после PSM 2. Контроль — 231 пациент после PSM	В сравнении с контролем на фоне терапии дапаглифлозином пациенты реже госпитализировались по причине СН (ОР 0,498 (95%ДИ 0,296-0,831), p=0,001).
Kurozumi A. и соавт. [16]	2024	65,5±13,5 лет для иНГЛТ-2 73,8±11,8 лет для контроля (109 пациентов)	12 мес.	Пациенты с ОКС (14,7% НС, 21,1% ИМбпСТ, 64,2% ИМПСТ) и СД 2 типа 1. иНГЛТ-2, начало приема во время госпитализации, ранее иНГЛТ-2 не принимали (77,5% дапаглифлозин, 22,5% эмпаглифлозин) — 40 пациентов 2. Контроль — 69 пациентов	В сравнении с контролем на фоне терапии иНГЛТ-2 реже регистрировалась MACE (смерть от всех причин, госпитализация по причине СН, нефатальное ОНМК, реваскуляризация) — ОР 4,72 (95% ДИ 1,08-20,63).
Kwon O. и соавт. [22]	2023	56,4±11,3 лет для иНГЛТ-2 57,6±11,3 лет для контроля (2814 пациентов)	Медиана 2,1 года (1,4; 2,9)	Пациенты с ИМ (60% ИМПСТ) и СД 2 типа 1. иНГЛТ-2, начало приема после ЧКВ по поводу ОИМ исходя из условия более 7 дней подряд в течение 14 дней, ранее иНГЛТ-2 не принимали (64,5% дапаглифлозин, 32,2% эмпаглифлозин, 3,3% ипраглифлозин) — 938 пациентов 2. Контроль — 1876 пациентов	В сравнении с контролем на фоне терапии иНГЛТ-2 реже регистрировалась первичная конечная точка (смерть от всех причин, госпитализация по причине СН) — ОР 0,68 (95% ДИ 0,54-0,87), p=0,002. Вторичная конечная точка (смерть от всех причин, нефатальный ИМ и нефатальное ОНМК) — ОР 0,77 (95%ДИ 0,60-0,99), p=0,004. Смерть от всех причин — ОР 0,55 (95% ДИ 0,37-0,80), p=0,002. Госпитализация по причине СН — ОР 0,74 (95% ДИ 0,56-0,98), p=0,03. Нефатальный ИМ — ОР 0,97 (95% ДИ 0,68-1,40), p=0,88. Нефатальное ОНМК — ОР 0,61 (95% ДИ 0,33-1,10), p=0,1.
Ci Mee X. и соавт. [22]	2025	68,5±11,9 лет для иНГЛТ-2 68,8±13,3 лет для контроля (89554 пациента)	291±127,2 день для иНГЛТ-2 284±133,6 дня для контроля	Пациенты с ИМ (доля ИМПСТ не указана) 1. иНГЛТ-2, начало приема в течение 14 дней после ИМ, ранее иНГЛТ-2 не принимали (препараты не указаны) — 44777 пациентов (СД-2 у 63,9%) 2. Контроль — 44777 пациентов (СД-2 у 65,7%)	В сравнении с контролем на фоне терапии иНГЛТ-2 реже регистрировалась смерть от всех причин — ОР 0,648 (95% ДИ 0,621-0,677), p<0,001. Госпитализация по причине СН — ОР 1,068 (95% ДИ 0,911-1,225), p=0,156. Нефатальный ИМ — ОР 0,473 (95% ДИ 0,382-0,564), p<0,001. Нефатальное ОНМК — ОР 0,987 (95% ДИ 0,939-1,037), p=0,764.
Adel S.M.N. и соавт. [24]	2022	Медиана 55 лет (45,5; 64) для иНГЛТ-2 Медиана 57 лет (50; 66,75) для плацебо (93 пациента)	6 месяцев	Пациенты с ОКС (39,8% НС, 6,5% ИМбпСТ, 53,7% ИМПСТ) и СД-2 1. иНГЛТ-2, начало приема во время госпитализации (эмпаглифлозин) — 45 пациентов 2. Плацебо — 48 пациентов	Не выявлено существенной разницы между группами эмпаглифлозина и плацебо с точки зрения сердечно-сосудистой смертности (2,2% против 4,2%, p=0,598), повторной госпитализации из-за НС (4,5% vs 8,7%, p=0,433) и коронарной реваскуляризации (2,2% vs 0%, p=0,312).

Исследование	Год	Возраст (число участников)	Длительность наблюдения	Группы	Основные результаты
Butler J. и соавт. [9] (EMPACT-MI)	2024	63,6±11,0 года для инГЛТ-2 63,7±10,8 года для плацебо (6522 пациента)	Медиана 17,9 мес.	Пациенты с ИМ (75% ИМПСТ) 1. инГЛТ-2, начало приема в течение 14 дней после ИМ (эмпаглифлозин) — 3260 пациентов (СД-2 у 31,7%) 2. Плацебо — 3262 пациентов (СД-2 у 32,1%)	Эмпаглифлозин не снизил риск комбинированной первичной точки — первой госпитализации по поводу СН или смерти по любой причине — ОР 0,9 (95% ДИ 0,76-1,06, p=0,21). Госпитализация по причине СН — ОР 0,77 (95% ДИ 0,6-0,98). Смерть от всех причин — ОР 0,96 (95% ДИ 0,78-1,19). Смерть от сердечно-сосудистых причин — ОР 1,03 (95% ДИ 0,81-1,31).
James S. и соавт. [8] (DAPA-MI)	2023	63,0±11,06 года для инГЛТ-2 62,8±10,64 года для плацебо (4017 пациентов)	Медиана 11,6 мес. (6,8; 16,9)	Пациенты с ИМ (72% ИМПСТ) без СД 1. инГЛТ-2, начало приема в течение 10 дней после ИМ (дапаглифлозин) — 2019 пациентов 2. Плацебо — 1998 пациентов	Не выявлено существенной разницы между группами дапаглифлозина и плацебо с точки зрения сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,15 (95% ДИ 0,66-2,01), смерти от всех причин (ОР 1,22 (95% ДИ 0,77-1,92), госпитализации по причине СН — ОР 0,83 (95% ДИ 0,5-1,39), нефатального ИМ — ОР 1,11 (95% ДИ 0,72-1,71), нефатального ОНМК — ОР 0,61 (95% ДИ 0,28-1,34).

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы, ИМПСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, инГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, МАСЕ — серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, PSM — сопоставление оценок склонностей

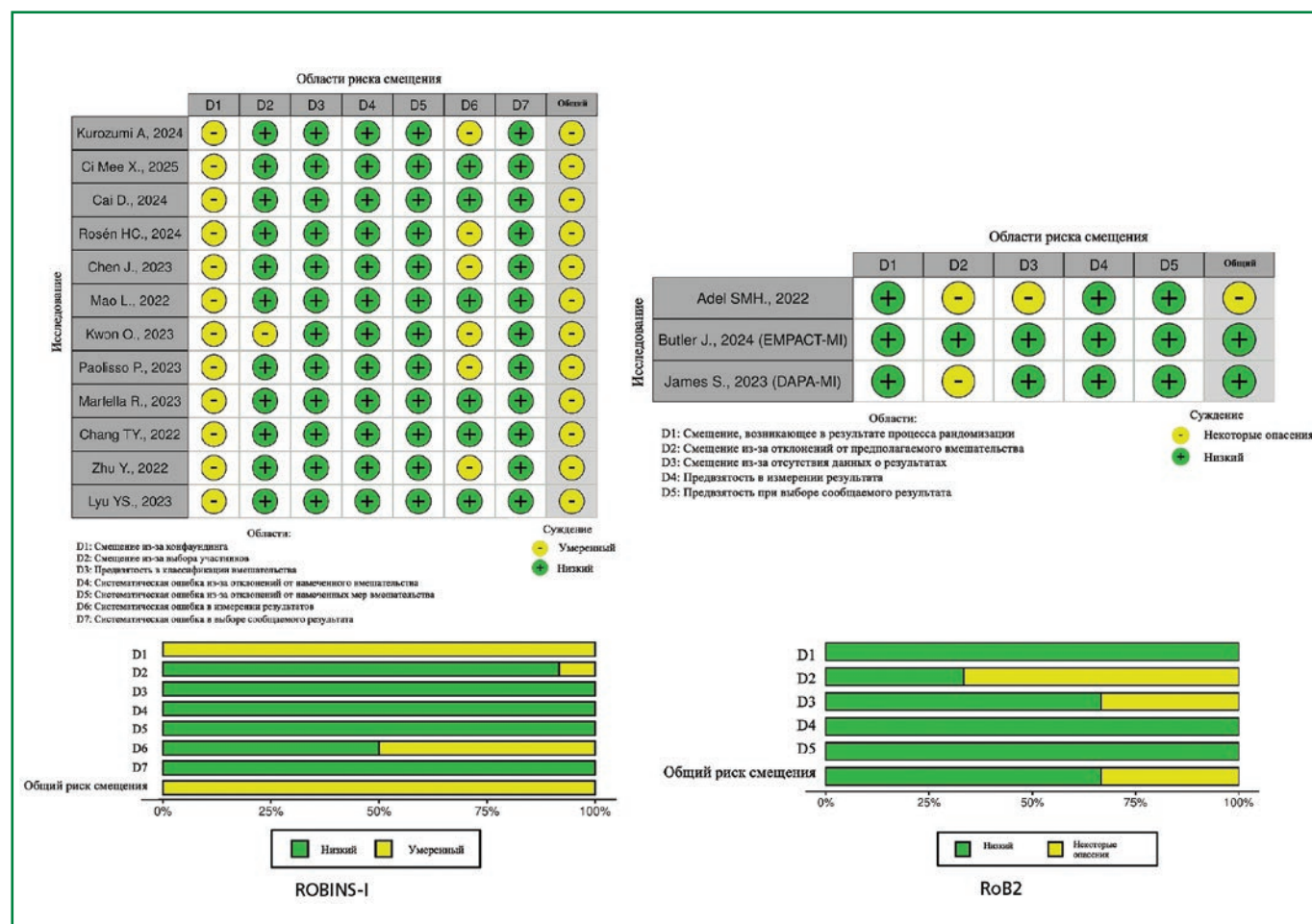
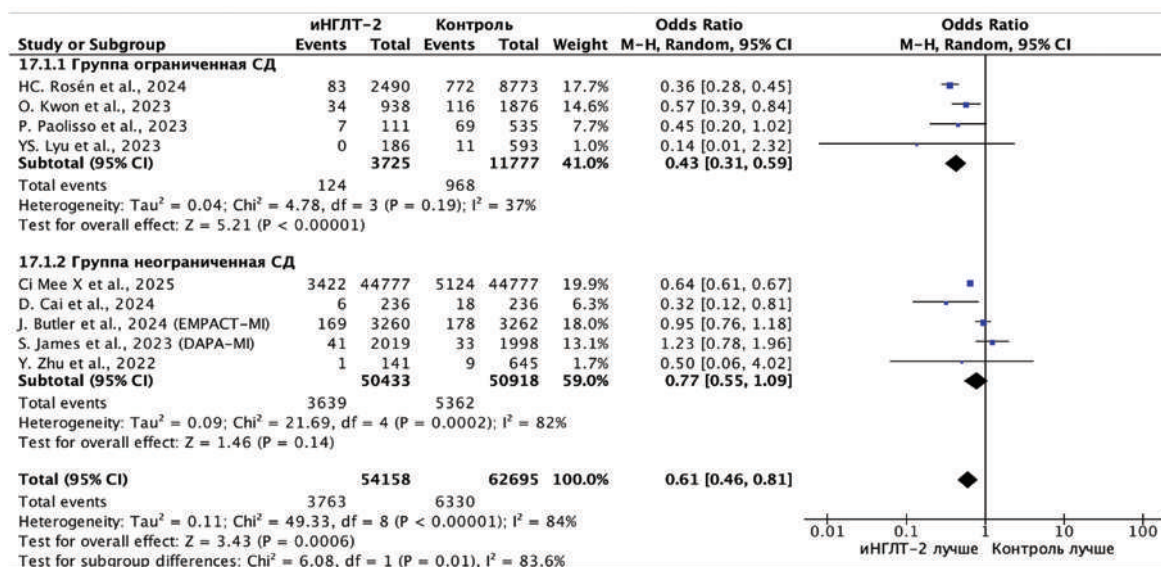
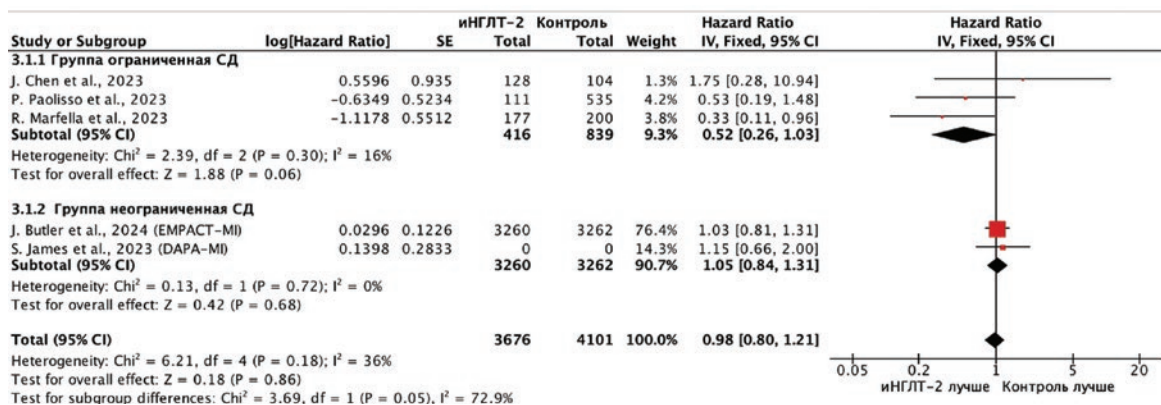


Рисунок 2. Риск систематической ошибки исследований, включенных в метаанализ

A. Смерть от всех причин



B. Смерть от сердечно-сосудистых причин



C. Нефатальное ОНМК

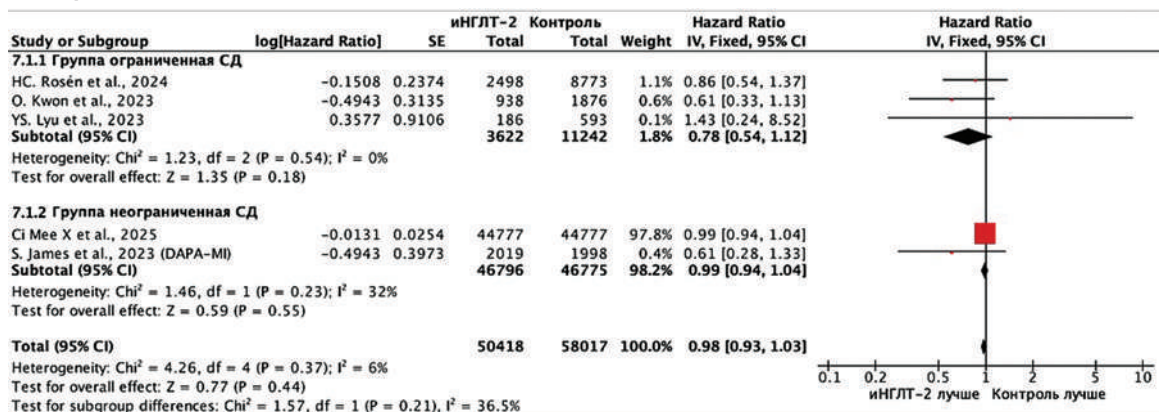


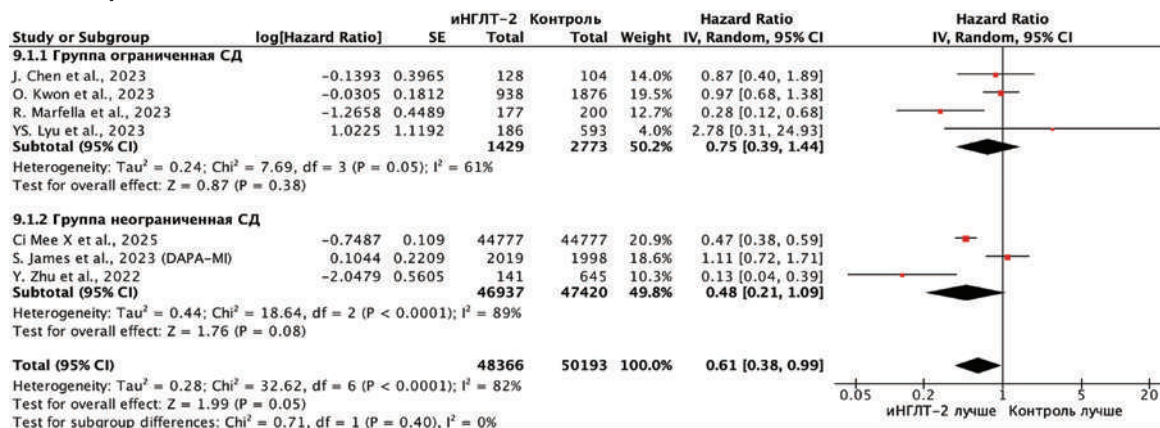
Рисунок демонстрирует влияние иНГЛТ-2 на смерть от всех причин (A), смерть от сердечно-сосудистых причин (B), нефатальный ОНМК (C)

CI — доверительный интервал, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет

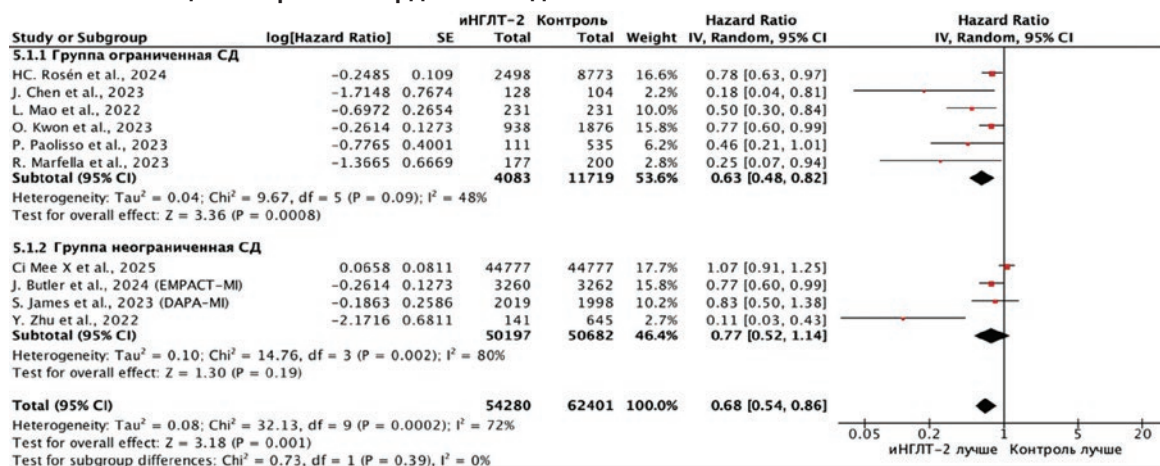
Красные и синие квадраты показывают взвешенный размер эффекта, их размер соответствует весу исследования, черные отрезки — 95% ДИ, черный ромб отражает средневзвешенное значение ОР/ОШ

Рисунок 3. Метаанализ иНГЛТ-2 в сравнении с контролем для смерти от всех причин, нефатального ОНМК, повторного ОКС, госпитализации по причине сердечной недостаточности и МАСЕ у пациентов с ОКС в группах ограниченных и неограниченных сахарным диабетом 2 типа (начало).

D. Повторный ОКС



E. Госпитализация по причине сердечной недостаточности



F. MACE

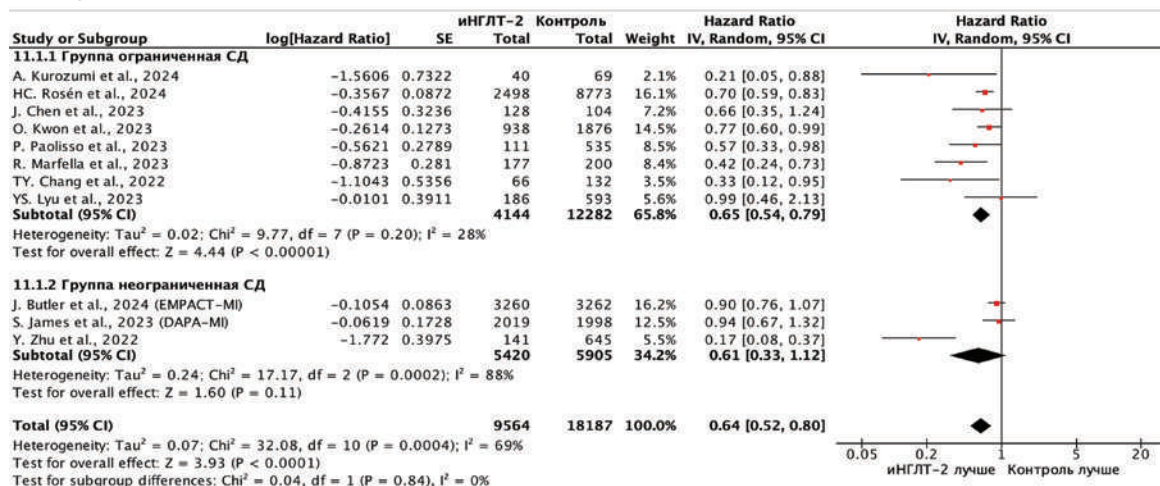


Рисунок демонстрирует влияние иНГЛТ-2 на повторный ОКС (D), госпитализацию по причине сердечной недостаточности (E), MACE (F) в зависимости от наличия СД

CI — доверительный интервал, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет

Красные и синие квадраты показывают взвешенный размер эффекта, их размер соответствует весу исследования, черные отрезки — 95% ДИ, черный ромб отражает средневзвешенное значение ОР/ОШ

Рисунок 3. Метаанализ иНГЛТ-2 в сравнении с контролем для смерти от всех причин, нефатального ОНМК, повторного ОКС, госпитализации по причине сердечной недостаточности и MACE у пациентов с ОКС в группах ограниченных и неограниченных сахарным диабетом 2 типа (окончание).

Исследование J. Chen и соавт. являлось небольшим одноцентровым проспективным когортным неРКИ, в котором группы пациентов различались по частоте артериальной гипертензии и размерам левого предсердия, псевдорандомизация с целью выравнивания групп не выполнялась [12]. Исследование H.C. Rosén и соавт. являлось многоцентровым проспективным когортным неРКИ, в котором группы пациентов различались по ряду клинических характеристик, в том числе возрасту, полу, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), частоте ЧКВ [13]. В одноцентровом проспективном когортном неРКИ Y. Zhu и соавт. группы пациентов различались по частоте СД-2 и артериальной гипертензии, уровню мозгового натрийуретического пептида и ФВ ЛЖ, а также частоте назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов и ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и не-прилизина [14]. В многоцентровом проспективном когортном неРКИ P. Paolisso и соавт. пациенты в группе иНГЛТ-2 были моложе и имели лучшую функцию почек при поступлении в сравнении с пациентами, которые не принимали иНГЛТ-2 [15]. В одноцентровом ретроспективном когортном неРКИ A. Kurozumi и соавт. пациенты между группами различались по возрасту, уровню гликированного гемоглобина и скорости клубочковой фильтрации [16]. В представленных исследованиях не применялись методы выравнивания групп. Исследование R. Marfella и соавт. являлось одноцентровым проспективным когортным неРКИ, группы не различались по представленным клиническим характеристикам [17]. В одноцентровых ретроспективных когортных неРКИ T. Y. Chang и соавт. [18], D. Cai и соавт. [19], L. Mao и соавт. [20], а также многоцентровом проспективном когортном неРКИ Y. S. Lu и соавт. [21] для выравнивания групп использован метод псевдорандомизации. В многоцентровом ретроспективном когортном неРКИ O. Kwon и соавт. группы пациентов были сбалансированы по клиническим характеристикам, за исключением возраста и приема гипогликемических препаратов, также не было достаточных данных о причинах смерти, а ранее перенесенный инфаркт миокарда был критерием исключения, что представило исследуемую когорту с относительно низким риском будущих сердечно-сосудистых событий [22]. В крупнейшем в реальных условиях многоцентровом ретроспективном когортном неРКИ X. Si Mee и соавт. выполнена псевдорандомизация для балансировки групп, в то же время, как и во многих крупных базах данных здравоохранения, возможно было неправильное кодирование и неполное представление диагнозов [23]. В многоцентровом РКИ S. M. N. Adel и соавт. не было достигнуто необходимого расчетного количества пациентов, определенного протоколом как 50 человек в каждой группе, представленные клинические характеристики не включают информацию о скорости клубочковой фильтрации и ФВ ЛЖ, а также о проводимой терапии [24]. Многоцентровые РКИ EMPACT-MI [9] и DAPA-

MI [8] не имели рисков систематической ошибки. В то же время наблюдаемая частота событий, связанных со смертью от сердечно-сосудистых причин и госпитализацией по поводу СН, в исследовании DAPA-MI оказалась существенно ниже первоначально ожидаемой, что привело к пересмотру первичного результата и плана анализа, а также к ограничению мощности оценки любых составных или отдельных клинических результатов [8].

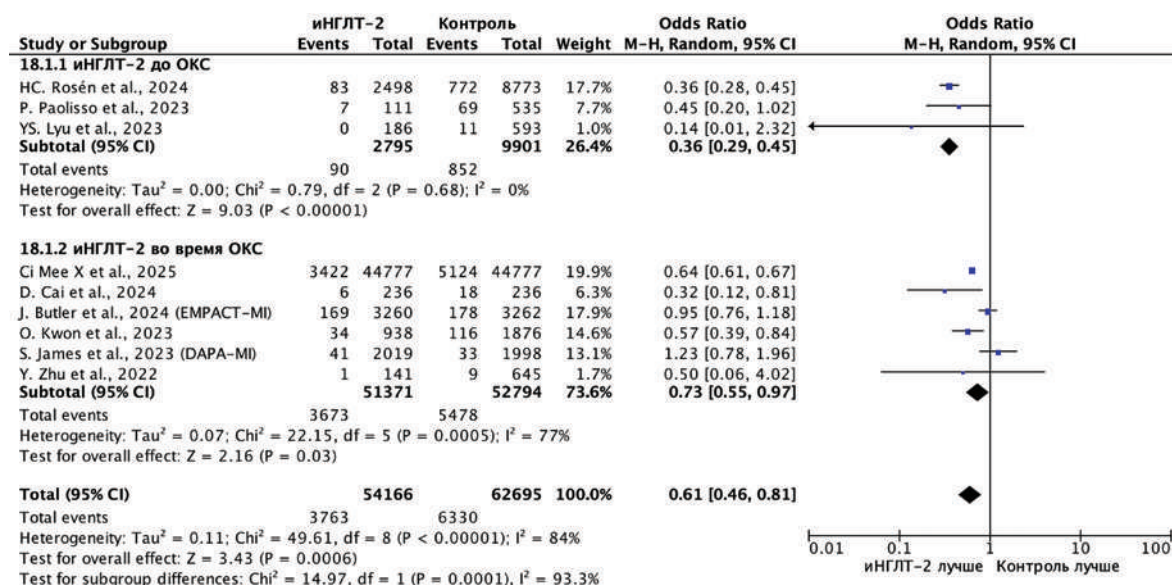
В систематический обзор и мета-анализ были включены 118332 пациента из 15 исследований (54853 пациента получали иНГЛТ-2, 63479 — составили группу контроля).

В 9 исследованиях ($n=116853$) оценивали смерть от всех причин (54158 — иНГЛТ-2, 62695 — контроль). Результаты метаанализа показали, что у пациентов, получавших иНГЛТ-2, на 39% реже наступит смерть от всех причин (ОШ 0,61, 95% ДИ 0,46-0,81, $p=0,006$). При разделении исследований на группы, которые включали только пациентов с СД-2 ($n=15502$) и пациентов как с СД-2, так и без него ($n=101351$), снижение смертности от всех причин получено только в группе пациентов с СД-2 (ОШ 0,43, 95% ДИ 0,31-0,59, $p<0,001$). В то время как в исследованиях, в которых СД-2 не был обязательным критерием включения или был критерием исключения, прием иНГЛТ-2 не ассоциировался со снижением случаев смерти от всех причин (ОШ 0,77, 95% ДИ 0,55-1,09, $p=0,14$) (рис. 3А). Пациенты, которые получали иНГЛТ-2 по тем или иным причинам до наступления ОКС как индексного события в анализируемых клинических исследованиях ($n=12969$), имели более выраженное снижение риска смерти (ОШ 0,36, 95% ДИ 0,29-0,45, $p<0,001$). В то время как пациенты, которые начинали лечение иНГЛТ-2 во время госпитализации по поводу ОКС ($n=104165$), демонстрировали меньшее снижение риска (ОШ 0,73, 95% ДИ 0,55-0,97, $p=0,03$) (рис. 4А).

В 7 исследованиях ($n=8847$) оценивали смерть от сердечно-сосудистых причин (3973 — иНГЛТ-2, 4874 — контроль). Объединенный анализ показал, что прием иНГЛТ-2 в исследуемой популяции пациентов с ОКС не ассоциировался со снижением смертности от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,98, 95% ДИ 0,80-1,21, $p=0,86$). Это было справедливым как для группы пациентов с СД-2 ($n=1255$), так и без него ($n=6522$) — ОР 0,52, 95% ДИ 0,26-1,03, $p=0,06$ и ОР 1,05, 95% ДИ 0,84-1,31, $p=0,68$, соответственно (рис. 3В).

В 6 исследованиях ($n=109221$) оценивали наступление нефатального ОНМК (50559 — иНГЛТ-2, 58662 — контроль). Метаанализ показал, что прием иНГЛТ-2 не снижал рисков наступления данного события (ОР 0,98, 95% ДИ 0,93-1,03, $p=0,44$). Это было справедливым как для группы пациентов с СД-2 ($n=14864$), так и без него ($n=93571$) — ОР 0,78, 95% ДИ 0,54-1,12, $p=0,18$ и ОР 0,99, 95% ДИ 0,94-1,04, $p=0,55$, соответственно (рис. 3С).

A. Смерть от всех причин



B. Госпитализации по причине сердечной недостаточности

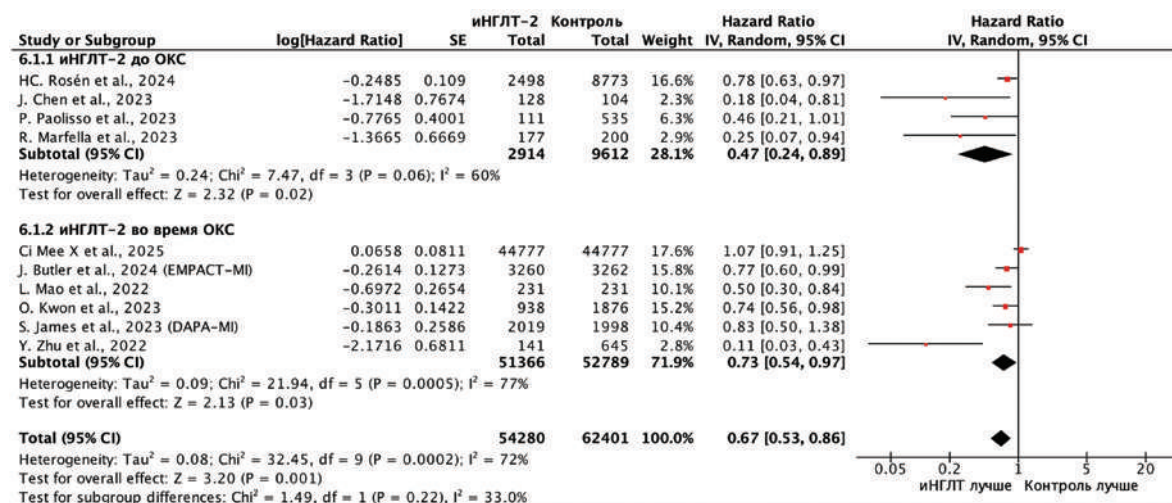


Рисунок демонстрирует влияние иНГЛТ-2 на смерть от всех причин (A) и госпитализацию по причине сердечной недостаточности (B) в зависимости от времени начала лечения данной группой препаратов CI — доверительный интервал, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет Красные и синие квадраты демонстрируют взвешенный размер эффекта, их размер соответствует весу исследования, черные отрезки — 95% ДИ, черный ромб отражает средневзвешенное значение ОР/ОШ

Рисунок 4. Метаанализ иНГЛТ-2 в сравнении с контролем для смерти от всех причин, госпитализации по причине сердечной недостаточности у пациентов с ОКС в зависимости от времени начала терапии данной группой препаратов.

В 9 исследованиях ($n=98850$) оценивали наступление повторного ОКС (48477 — иНГЛТ-2, 50373 — контроль). Объединенный анализ в общей группе пациентов без разделения на группы по СД-2 показал, что терапия иНГЛТ-2 ассоциировалась со снижением риска наступления данной конечной точки на 39% ($OR=0,61$, 95% ДИ=0,38-0,99, $p=0,05$), но не достигала статистически значимой разницы

при выделении групп пациентов с СД-2 ($n=4202$) и без ($n=94357$) — $OR 0,75$, 95% ДИ 0,39-1,44, $p=0,38$ и $OR 0,48$, 95% ДИ 0,21-1,09, $p=0,08$, соответственно (рис. 3D).

В 10 исследованиях ($n=116681$) оценивали госпитализации по причине СН (54280 — иНГЛТ-2, 62401 — контроль). Результаты метаанализа показали, что терапия иНГЛТ-2 на 32% снижает риск госпита-

лизации по причине СН (ОР 0,68, 95% ДИ 0,54-0,86, $p=0,001$). При разделении исследования на группы пациентов с СД-2 ($n=15802$) и пациентов как с СД-2, так и без него ($n=100879$), снижение числа госпитализации получено только в группе пациентов с СД-2 (ОР 0,63, 95% ДИ 0,48-0,82, $p<0,001$). В то время как в исследованиях, в которых СД-2 не был обязательным критерием включения или был критерием исключения, прием ИНГЛТ-2 не ассоциировался со снижением частоты госпитализаций по причине СН (ОР 0,77, 95% ДИ 0,52-1,14, $p=0,19$) (рис. 3Е). Пациенты, которые получали ИНГЛТ-2 по тем или иным причинам до наступления ОКС как индексного события в анализируемых клинических исследованиях ($n=12526$), имели более выраженное снижение риска госпитализации по причине СН (ОР 0,47, 95% ДИ 0,24-0,89, $p=0,02$). В то время как пациенты, которые начинали лечение ИНГЛТ-2 во время госпитализации по поводу ОКС ($n=104155$), демонстрировали меньшую динамику снижения риска (ОР 0,67, 95% ДИ 0,53-0,86, $p=0,001$) (рис. 4В).

В 11 исследованиях ($n=27751$) оценивали наступление основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий MACE (major adverse cardiovascular events) (9564 — ИНГЛТ-2, 18187 — контроль). Как и для смерти от всех причин и госпитализации по причине СН терапия ИНГЛТ-2 ассоциировалась со снижением частоты регистрации этой конечной точки

на 36% среди всех пациентов (ОР 0,64, 95% ДИ 0,52-0,80, $p<0,001$). Статистически значимый результат достигался за счет группы пациентов с СД-2 ($n=16426$) — ОР 0,65, 95% ДИ 0,54-0,79, $p<0,001$. В то время как в исследованиях, в которых СД-2 не был обязательным критерием включения или был критерием исключения, прием ИНГЛТ-2 не ассоциировался со снижением частоты наступления MACE (ОР 0,61, 95% ДИ 0,33-1,12, $p=0,011$) (рис. 3F).

Результаты статистических тестов на гетерогенность указывали на отсутствие статистически значимой гетерогенности различий по выраженности эффекта терапии между исследованиями для смерти от сердечно-сосудистых причин и нефатального ОНМК, в связи с чем для них была использована модель фиксированного эффекта. Для смерти от всех причин, повторного ОКС, госпитализации по причине СН и MACE использована модель случайных эффектов.

При оценке публикационного смещения на диаграммах funnel plot выявлено некоторое смещение публикации в сторону положительного влияния ИНГЛТ-2 на частоту госпитализации по причине СН и смерти от всех причин. При оценке публикационного смещения для смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ОНМК, повторного ОКС и MACE не выявлено смещения публикации в сторону положительного или отрицательного влияния ИНГЛТ-2 (рис. 5).

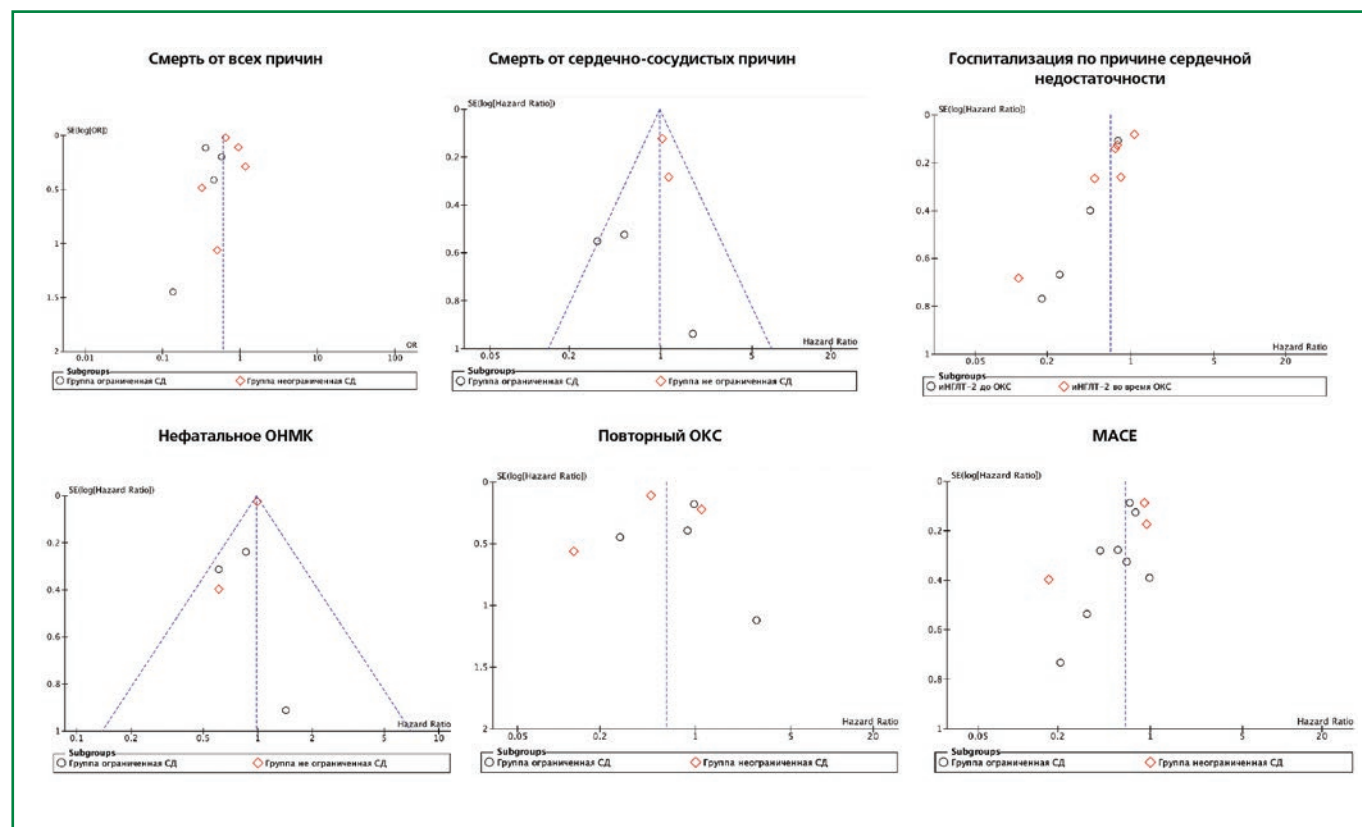


Рисунок 5. Диаграммы funnel plot для оценки публикационного смещения.

Обсуждение

Потенциальные положительные эффекты иНГЛТ-2 при инфаркте миокарда могут быть объяснены несколькими механизмами. Например, было высказано предположение, что применение иНГЛТ-2 может оптимизировать энергетику миокарда, переключая метаболизм с глюкозы в пользу кетоновых тел. В свою очередь, кетоны часто считаются «супертопливом», ассоциируются с улучшением сердечной деятельности и уменьшением неблагоприятных изменений в миокарде [5]. В работе С. G. Santos-Gallego и соавт. эмпаглифлозин улучшал энергетику миокарда при переключении метаболизма миокарда с глюкозы на кетоны, усиливал систолическую функцию левого желудочка и уменьшал неблагоприятное ремоделирование левого желудочка в экспериментальной модели ишемической СН у свиней без СД [5].

Примечательно, что в нормальных условиях в миокарде отсутствуют специфические рецепторы НГЛТ-2; однако, эти рецепторы временно экспрессируются в ишемизированной ткани миокарда, что обеспечивает возможность иНГЛТ-2 непосредственно влиять на метаболизм кардиомиоцитов и уменьшать размер инфаркта [25]. Кроме того, было показано, что иНГЛТ-2 непосредственно ингибируют Na^+/H^+ обмен кардиомиоцитов (NHE1), активность которого ответственна за гибель клеток посредством аутофагоцитоза. Было продемонстрировано, что ингибирование NHE1 обладает кардиопротекторным действием за счет снижения внутриклеточного уровня кальция и натрия при одновременном повышении уровня кальция в митохондриях [26]. Что касается ремоделирования миокарда, иНГЛТ-2 проявляют антифибротические свойства, усиливая активацию макрофагов M2 и подавляя синтез коллагена [27]. Наконец, противовоспалительные свойства иНГЛТ-2 и улучшение функции эндотелия могут замедлять развитие и прогрессирование ишемической болезни сердца. В дополнение к этим клеточным и молекулярным эффектам, иНГЛТ-2, как было показано, улучшают ряд кардиометаболических параметров: снижение гипергликемии, снижение веса и артериального давления [28]. В совокупности эти благоприятные эффекты могут способствовать улучшению гемодинамики у пациентов с ОКС. Кроме того, эта группа препаратов может снижать гемодинамическую нагрузку благодаря мочегонному и натрийуретическому эффектам. Интересно, что иНГЛТ-2 избирательно снижают уровень интерстициальной жидкости, тем самым ограничивая нейрогуморальную стимуляцию, которая может возникнуть в результате применения петлевых диуретиков и снижения внутрисосудистого объема крови [28].

Данные проведенных рандомизированных клинических исследований иНГЛТ-2 при ОКС неоднозначны. В рандомизированном двойном слепом исследовании DAPA-MI анализ первичных комбинированных

исходов показал, что дапаглифлозин продемонстрировал значительно больше преимуществ, чем плацебо (коэффициент выигрыша — 1,34; 95% ДИ — 1,20-1,50, $p < 0,001$) [8]. Показатель коэффициента выигрыша, который был адаптирован в ходе анализа результатов исследования из-за низкого количества событий, в основном был обусловлен дополнительными положительными кардиометаболическими показателями (снижение частоты новых случаев СД-2 и снижение средней массы тела) у пациентов, принимавших дапаглифлозин. Частота комбинированной точки (сердечно-сосудистая смерть/госпитализация по поводу СН) и других сердечно-сосудистых осложнений была низкой, при этом различия между группами не достигали статистической значимости.

Тем не менее, исследование DAPA-MI добавило важную информацию к хорошо зарекомендовавшей себя доказательной базе предыдущих исследований иНГЛТ-2, продемонстрировав сбалансированный профиль безопасности дапаглифлозина у госпитализированных пациентов с ОКС.

По данным проведенного метаанализа в исследованиях, в которых СД-2 не был обязательным критерием включения или был критерием исключения, прием иНГЛТ-2 не ассоциировался со снижением как случаев смерти от всех причин (ОШ=0,77, 95% ДИ=0,55-1,09, $p=0,14$), так и числа госпитализации по причине СН (ОР=0,77, 95% ДИ=0,52-1,14, $p=0,19$).

Повышенный исходный риск развития СН у пациентов с острым инфарктом миокарда, включенных в исследование EMPACT-MI с эмпаглифлозином, дополнили остающиеся пробелы в оценке эффективности иНГЛТ-2 у пациентов с острым инфарктом миокарда. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании EMPACT-MI среди пациентов с повышенным риском развития СН после острого инфаркта миокарда (включая пациентов с СД-2) лечение эмпаглифлозином не приводило к статистически значимому снижению риска первой госпитализации по поводу СН или смерти от любой причины по сравнению с плацебо [9].

Следует отметить, что хотя в исследованиях EMPACT-MI и DAPA-MI рандомизировали сопоставимые доли пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и с ОКС без подъема сегмента ST, в аналогичном возрасте, в среднем через 3-5 дней после индексного события, в исследовании EMPACT-MI у пациентов было значительно больше сопутствующих кардиометаболических заболеваний на исходном этапе [8, 9]. Почти у 32% участников EMPACT-MI в анамнезе был СД-2 в то время как пациенты с СД-2 были исключены из программы DAPA-MI. Кроме того, у большей части пациентов, включенных в программу EMPACT-MI, в отличие от DAPA-MI, в анамнезе была артериальная гипертензия (69% vs 37%, соответственно), перенесенный ранее инфаркт миокарда (13% vs 9%, соответственно), а также отмечалась более низкая

расчетная скорость клубочковой фильтрации (76 vs 84 мл/мин/1,73 м², соответственно), более низкие значения ФВ ЛЖ во время индексной госпитализации (ФВ ЛЖ была <35% у 26% пациентов против 7% пациентов, соответственно) [8, 9]. То есть, даже у пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда, включая пациентов с СД-2, лечение эмпаглифлозином не приводило к снижению риска первой госпитализации по поводу СН или смерти от любой причины по сравнению с плацебо.

Результатам исследований в отношении недостаточной эффективности ИНГЛТ-2 после ОКС даже в группе пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений противостоят данные реальной клинической практики. В крупном наблюдательном ретроспективном когортном исследовании использование ИНГЛТ-2 в течение 14 дней после инфаркта миокарда у пациентов с СД-2 и без СД-2 было связано со статистически значимо более низкой частотой рецидивов инфаркта миокарда, госпитализаций по всем причинам, смертности от всех причин, остановки сердца независимо от параметров ФВ ЛЖ [23]. Не было обнаружено различий в показателях госпитализаций по поводу острой СН, впервые возникшей фибрилляцией предсердий или инсульта.

Несхожесть результатов самого крупного наблюдательного ретроспективного когортного исследования с данными рандомизированных клинических исследований EMPACT-MI и DAPA-MI может быть связана с различиями в исходных демографических данных, бремени сопутствующих клинических заболеваний и использовании лекарств. Например, по сравнению с исследованием EMPACT-MI, наблюдательное ретроспективное когортное исследование включало пациентов более старшего возраста (средний возраст 68 лет), с большей представленностью женщин, с более высокой частотой сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (например, фибрилляции предсердий, СД-2 и артериальной гипертензии) и более широким использованием препаратов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, лекарства, связанные с СН: бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны, петлевые диуретики, антагонисты минералокортикоидов, дигоксин) [23]. В отличие от исследования DAPA-MI, в это наблюдательное исследование были включены все пациенты, перенесшие ОКС, независимо от исходной систолической функции левого желудочка (ФВ ЛЖ), категоризированные в отношении приема ИНГЛТ-2.

Несмотря на ограничения исследования X. Сi Мее и соавт., связанные с недостатками практического использования крупной базы данных по здравоохранению (возможное ошибочное кодирование и занижение данных о диагнозах, процедурах и лекарствах, вероятное упущение клинических нюансов, включение пациентов только из крупных медицинских уч-

реждений), сильные стороны этого исследования заключаются в большом размере когорты пациентов [23]. На сегодняшний день это одно из крупнейших ретроспективных когортных исследований, проводимых в реальной клинической практике для оценки сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ОКС, получающих ИНГЛТ-2.

В ранее выполненном Т. Sinha и соавт. метаанализе 9 наблюдательных исследований в отношении рисков сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС, получающих ИНГЛТ-2, показано значимое снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин (относительный риск 0,43, 95% ДИ 0,20-0,93, $p=0,03$) и госпитализаций по причине СН (относительный риск 0,79, 95% ДИ 0,64-0,97, $p=0,03$) в группе пациентов, получавших ИНГЛТ-2. Также имела некоторая тенденция к снижению риска смерти от всех причин (относительный риск 0,71, 95% ДИ 0,50-1,00, $p=0,05$) и повторного ОКС (относительный риск 0,71, 95% ДИ 0,50-1,00, $p=0,05$), которые все же не достигали статистической значимости [29]. Следует отметить отсутствие РКИ в этом метаанализе, а также отсутствие анализа подгрупп на основе наличия или отсутствия СД-2 (из девяти включенных исследований в шести были исключительно пациенты с СД-2, в то время как в трех исследованиях участвовали пациенты как с СД-2, так и без него).

Вероятно, что абсолютный сердечно-сосудистый риск у пациентов без СД-2 ниже, что может снижать эффект от терапии ИНГЛТ-2. С целью проверки этой гипотезы в метаанализе I. M. Suci и соавт. пациентов с ОКС разделили на группы с СД-2 и без. Начало приема ИНГЛТ-2 после ОКС в общей группе пациентов ассоциировалось со значительным снижением смертности как от всех причин (ОР 0,77, 95% ДИ 0,67-0,89, $p=0,002$), так и от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,83, 95% ДИ 0,70-0,99, $p=0,03$). При анализе подгрупп у пациентов с СД-2 наблюдалось статистически значимое снижение смертности от всех причин (ОР 0,73, 95% ДИ 0,62-0,86, $p=0,03$), в то время как у пациентов без СД-2, напротив, эффект ИНГЛТ-2 утрачивался (ОР 0,87, 95% ДИ 0,58-1,30, $p=0,34$). В отношении смерти от сердечно-сосудистых причин разделение на подгруппы фактически привело к утрате влияния ИНГЛТ-2 на эту конечную точку как среди пациентов с СД-2, так и без (ОР 0,69, 95% ДИ 0,45-1,06, $p=0,07$ и ОР 0,88, 95% ДИ 0,73-1,07, $p=0,12$, соответственно) [30].

В целом, результаты проведенного метаанализа показали, что у пациентов с ОКС, получавших ИНГЛТ-2, на 39% реже наступала смерть от всех причин (ОШ=0,61, 95% ДИ=0,46-0,81, $p=0,006$) и на 32% реже возникает госпитализация по причине СН (ОР=0,68, 95% ДИ=0,54-0,86, $p=0,001$) в сравнении с пациентами, которым не назначали данную группу препаратов, в то время как влияния ИНГЛТ-2 на смерть от сердечно-сосудистых причин не выявлено. При разделении участников на группы, которые

включали только пациентов с СД-2 и пациентов как с СД-2, так и без него, снижение смертности от всех причин и числа госпитализаций по причине СН получено только в группе пациентов с СД-2 (ОШ 0,43, 95% ДИ 0,31-0,59, $p < 0,001$ и ОР 0,63, 95% ДИ 0,48-0,82, $p < 0,001$, соответственно), что в отношении смерти от всех причин согласуется с результатами I.M. Suci и соавт.

Следует отметить, что в проведенном исследовании дополнительно выделены пациенты, которые получали ИНГЛТ-2 по тем или иным причинам до наступления ОКС, и эти пациенты имели более выраженное статистически значимое снижение как риска смерти от всех причин, так и госпитализации по причине СН, в отличие от больных, которые начинали лечение ИНГЛТ-2 во время госпитализации по поводу ОКС. Таким образом, проведенный метаанализ продемонстрировал, что у больных ОКС прием ИНГЛТ-2 ассоциируется со снижением рисков смерти от всех причин и госпитализации по причине СН преимущественно в группе пациентов с СД-2, но не влияет на смерть от сердечно-сосудистых причин.

Каждый метаанализ уникален, имеет свои отличительные особенности, но схожесть результатов различных метаанализов свидетельствует о значимости полученных выводов. Эти результаты позволяют выдвинуть гипотезу и подчеркивают важность будущих клинических исследований ИНГЛТ-2, направленных на изучение сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ОКС.

Вероятно, прогресс в оказании помощи при остром инфаркте миокарда, включая более широкий доступ к реваскуляризации и своевременность ее проведения, стандартизированные системы оказания медицинской помощи в стационаре и на догоспитальном этапе, достижения в области медикаментозной терапии пациентов с инфарктом миокарда, повышение осведомленности больных и лиц, осуществляющих уход, являются одними из факторов, способствующих снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений

в более поздних исследованиях у пациентов с ОКС. Будет ли дополнительный препарат, добавленный к медикаментозной терапии после острого инфаркта миокарда, являться новой надеждой для оптимизации лечения пациентов с ОКС, покажут дальнейшие исследования ИНГЛТ-2.

Ограничения исследования

Включенные в метаанализ обсервационные исследования не могут полностью контролировать гетерогенность характеристик пациентов. Таким образом, остаточные неизмеренные вмешивающиеся факторы, искажающие результаты, неотъемлемо связаны со всеми наблюдательными исследованиями. Невозможность экстракции пациентов с СД из исследований, в которых он не являлся обязательным критерием включения, может исказить суммарный эффект в популяции пациентов без СД.

Заключение

Проведенный метаанализ продемонстрировал, что у больных с ОКС прием ИНГЛТ-2 ассоциируется со снижением рисков смерти от всех причин и госпитализации вследствие СН преимущественно в группе пациентов с СД-2, но не влияет на смерть от сердечно-сосудистых причин. Пациенты, которые получали ИНГЛТ-2 по тем или иным причинам до наступления ОКС имели более выраженное снижение риска как смерти от всех причин, так и госпитализации по причине СН.

Отношения и Деятельность. Исследование проведено при поддержке ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России.

Relationships and Activities. The study was performed with the support of the Tyumen State Medical University.

References/Литература

1. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J*. 2017;38(41):3056-65. DOI:10.1093/eurheartj/ehx515.
2. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303.
3. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-98. DOI:10.1056/NEJMoa2206286.
4. Liu Y, Wu M, Xu J, et al. Empagliflozin prevents from early cardiac injury post myocardial infarction in non-diabetic mice. *Eur J Pharm Sci*. 2021;161:105788. DOI:10.1016/j.ejps.2021.105788.
5. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(15):1931-44. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.056.
6. Lim VG, Bell RM, Arjun S, et al. SGLT2 Inhibitor, Canagliflozin, Attenuates Myocardial Infarction in the Diabetic and Nondiabetic Heart. *JACC Basic to Transl Sci*. 2019;4(1):15-26. DOI:10.1016/j.jacbs.2018.10.002.
7. von Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt NJ, et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J*. 2022;43(41):4421-32. DOI:10.1093/eurheartj/ehac494.
8. James S, Erlinge D, Storey RF, et al. Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evid*. 2024;3(2):EVIDoa2300286. DOI:10.1056/EVIDoa2300286.
9. Butler J, Jones WS, Udell JA, et al. Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2024;390(16):1455-66. DOI:10.1056/NEJMoa2314051.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI:10.1136/bmj.n71.
11. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al.; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. DOI:10.1136/bmj.d5928.
12. Chen J, Chang J, Shi Q, et al. Cardiovascular protective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on patients with acute coronary syndrome and type 2

- diabetes mellitus: a retrospective study. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23(1):495. DOI:10.1186/s12872-023-03542-y.
13. Rosén HC, Mohammad MA, Jernberg T, et al. SGLT2 inhibitors for patients with type 2 diabetes mellitus after myocardial infarction: a nationwide observation registry study from SWEDEHEART. Lancet Reg Heal Eur. 2024;45:101032. DOI:10.1016/j.lanepe.2024.101032.
14. Zhu Y, Zhang JL, Yan XJ, et al. Effect of dapagliflozin on the prognosis of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. Cardiovasc Diabetol. 2022;21(1):186. DOI:10.1186/s12933-022-01627-0.
15. Paolisso P, Bergamaschi L, Gragnano F, et al. Outcomes in diabetic patients treated with SGLT2-Inhibitors with acute myocardial infarction undergoing PCI: The SGLT2-I AMI PROTECT Registry. Pharmacol Res. 2023;187:106597. DOI:10.1016/j.phrs.2022.106597.
16. Kurozumi A, Shishido K, Yamashita T, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Stabilize Coronary Plaques in Acute Coronary Syndrome With Diabetes Mellitus. Am J Cardiol. 2024;214:47-54. DOI:10.1016/j.amjcard.2023.12.056.
17. Marfella R,ardu C, D'Onofrio N, et al. SGLT-2 inhibitors and in-stent restenosis-related events after acute myocardial infarction: an observational study in patients with type 2 diabetes. BMC Med. 2023;21(1):71. DOI:10.1186/s12916-023-02781-2.
18. Chang TY, Lu CT, Huang HL, et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor Use With Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Stabilized Acute Myocardial Infarction: A Propensity Score Matching Study. Front Cardiovasc Med. 2022;9:882181. DOI:10.3389/fcvm.2022.882181.
19. Cai D, Chen Q, Mao L, et al. Association of SGLT2 inhibitor dapagliflozin with risks of acute kidney injury and all-cause mortality in acute myocardial infarction patients. Eur J Clin Pharmacol. 2024;80(4):613-20. DOI:10.1007/s00228-024-03623-7.
20. Mao L, Cai D, Chi B, et al. Dapagliflozin reduces risk of heart failure rehospitalization in diabetic acute myocardial infarction patients: a propensity score-matched analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2023;79(7):915-26. DOI:10.1007/s00228-023-03495-3.
21. Lyu YS, Oh S, Kim JH, et al. Comparison of SGLT2 inhibitors with DPP-4 inhibitors combined with metformin in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2023;22(1):185. DOI:10.1186/s12933-023-01914-4.
22. Kwon O, Myong J, Lee Y, et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors After Acute Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Investigation. J Am Heart Assoc. 2023;12(14):e027824. DOI:10.1161/JAHA.122.027824.
23. Ci Mee X, Kheng Lim G, Ibrahim R, et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction: a retrospective cohort analysis. Eur Hear J Cardiovasc Pharmacother. 2025;11(4):334-42. DOI:10.1093/ehjcvp/pvaf026.
24. Adel SMH, Jorfi F, Mombeini H, et al. Effect of a low dose of empagliflozin on short-term outcomes in type 2 diabetics with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. Saudi Med J. 2022;43(5):458-64. DOI:10.15537/smj.2022.43.5.20220018.
25. Lee SY, Lee TW, Park GT, et al. Sodium/glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Empagliflozin, Alleviated Transient Expression of SGLT2 after Myocardial Infarction. Korean Circ J. 2021;51(3):251-62. DOI:10.4070/kcj.2020.0303.
26. Jiang K, Xu Y, Wang D, et al. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis. Protein Cell. 2022;13(5):336-59. DOI:10.1007/s13238-020-00809-4.
27. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. Free Radic Biol Med. 2017;104:298-310. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035.
28. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. Nat Rev Cardiol. 2020;17(12):761-72. DOI:10.1038/s41569-020-0406-8.
29. Sinha T, Khilji F, Laraib F, et al. The Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2024;16(4):e58019. DOI:10.7759/cureus.58019.
30. Suciu IM, Luca SA, Crişan S, et al. Do SGLT2 Inhibitors Improve Cardiovascular Outcomes After Acute Coronary Syndrome Regardless of Diabetes? A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicina (Kaunas). 2025;61(10):1866. DOI:10.3390/medicina61101866.

Сведения об Авторах/About the Authors

Вялкина Юлия Александровна [Yulia A. Vyalkina]

eLibrary SPIN 4237-5048, ORCID 0000-0001-6470-5606

Межонов Евгений Михайлович [Evgeny M. Mezhanov]

eLibrary SPIN 2935-9617, ORCID 0000-0002-6086-4578

Сафиуллина Земфира Мидхатовна [Zemfira M. Safiullina]

eLibrary SPIN 9112-2130, ORCID 0000-0002-6485-1061

Козлова Ксения Сергеевна [Kseniya S. Kozlova]

eLibrary SPIN 8810-1670, ORCID 0009-0009-9353-0265

Шалаев Сергей Васильевич [Sergei V. Shalaev]

eLibrary SPIN 5285-0082, ORCID 0000-0003-2724-4016

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Одесская ул., д. 54, Тюмень, Россия; ГБУЗ Тюменской области "Областная клиническая больница №1", ул. Котовского, д. 55, Тюмень, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Tyumen State Medical University, Odesskaya str., 54, Tyumen, Russia; Regional clinical hospital №1, Kotovsky str., 55, Tyumen, Russia.