

# Новая глава в лечении пациентов с сердечной недостаточностью. Роль ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа

Голубовская Д.П.<sup>1</sup>, Каретникова В.Н.<sup>1,2\*</sup>, Олейник И.Р.<sup>2</sup>, Барбараш О.Л.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из серьезных социальных и медицинских проблем общественного здравоохранения во всем мире. Несмотря на новые достижения в лечении больных ХСН, прогноз все еще остается неблагоприятным. Согласно руководству Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2021 г. новый класс препаратов, относящийся к сахароснижающим, подтвердил свою эффективность по влиянию на выживаемость больных сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса независимо от наличия нарушений углеводного обмена. Речь идет об ингибиторах натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) или глифлозинах. В статье приведены результаты последних крупных клинических исследований по эффективному применению иНГЛТ-2 у пациентов с ХСН не только с низкой, но и сохраненной фракцией выброса, для которых на современном этапе отсутствует доказательная база. В обзорной статье представлены результаты экспериментальных исследований, в которых изучались потенциальные механизмы действия глифлозинов с акцентом на новых, имеющих принципиальное значение для больных ХСН, а также описаны спорные и малоизученные вопросы. В настоящее время не существует терапии, которая бы улучшала исходы у пациентов с острой сердечной недостаточностью. В статье представлены результаты небольших анализов применения иНГЛТ-2 у данной категории пациентов, являющихся основой гипотезы о потенциально эффективном и безопасном их использовании в случае острой декомпенсации ХСН, однако роль глифлозинов у данной категории пациентов требует дальнейшего глубокого изучения.

**Ключевые слова:** ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, глифлозины, сердечная недостаточность, потенциальные механизмы, эффекты, прогноз.

**Для цитирования:** Голубовская Д.П., Каретникова В.Н., Олейник И.Р., Барбараш О.Л. Новая глава в лечении пациентов с сердечной недостаточностью. Роль ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):606-613. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-08.

## A New Chapter in the Treatment of Patients with Heart Failure. The Role of Sodium-Glucose Co-transporter Type 2 Inhibitors

Golubovskaya D.P.<sup>1</sup>, Karetnikova V.N.<sup>1,2\*</sup>, Oleinik I.R.<sup>2</sup>, Barbarash O.L.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

<sup>2</sup> Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Heart failure (HF) remains one of the major social and medical public health problems worldwide. Despite new advances in the treatment of patients with HF, the prognosis is still poor. According to the European Cardiology Society guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (CHF) 2021, a new class of drugs related to hypoglycemic has been confirmed to be effective in influencing the survival of patients with heart failure with low ejection fraction (HFpEF), regardless of the presence of disorders of carbohydrate metabolism. We are talking about inhibitors of the sodium-glucose co-transporter type 2 (iSGLT-2) or gliflozins. The article presents the results of the latest large clinical trials on the effective use of SGLT-2 in patients with HF, not only with low, but also with intact ejection fraction (HFpEF), for which there is no evidence base at the present stage. The review article presents the results of experimental studies that explored the potential mechanisms of action of gliflozins with an emphasis on new ones that are of fundamental importance for patients with heart failure, and also describes controversial and little-studied issues. Currently, there is no therapy that improves outcomes in patients with acute heart failure. The article presents the results of small analyzes of the use of iSGLT-2 in this category of patients, which are the basis for the hypothesis of their potentially effective and safe use in the case of acute decompensation of CHF, however, the role of gliflozins in this category of patients requires further in-depth study.

**Keywords:** sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitor, gliflozins, heart failure, potential mechanisms, effects, prognosis.

**For citation:** Golubovskaya D.P., Karetnikova V.N., Oleinik I.R., Barbarash O.L. A New Chapter in the Treatment of Patients with Heart Failure. The Role of Sodium-Glucose Co-transporter Type 2 Inhibitors. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5):606-613. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-08.

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tori1071@mail.ru

## Введение

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает лидирующее место в мире, несмотря на проводимые профилактические, диагностические и лечебные мероприятия для этих патологий. Финалом

большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы является хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

ХСН – одна из серьезных социальных и медицинских проблем общественного здравоохранения, которая охватывает более 26 млн человек в мире [1]. Данная проблема присутствует в странах с различным уровнем дохода. Если посмотреть на эконо-

Received/Поступила: 09.02.2022

Accepted/Принята в печать: 05.04.2022

мически развитые страны, то распространенность ХСН среди взрослого населения составляет 1-2%, а среди лиц старше 70 лет – более 10% [2]. В Российской Федерации по данным исследования ЭПОХА ХСН диагностируется в 7-10% случаев, с продолжающимся ростом числа больных [3-5], 16,8% пациентов с ССЗ госпитализируются по поводу ХСН [6]. Несмотря на новые достижения в лечении больных ХСН, прогноз у таких пациентов все еще остается неблагоприятным. Так, средняя продолжительность жизни лиц с ХСН I-II функционального класса по NYHA составляет 7,8 лет и существенно снижается до 4,8 года на фоне III-IV функционального класса [7]. В связи с этим актуальным является улучшение прогноза пациентов с ХСН.

### **Структура и результаты крупных исследований применения ИНГЛТ-2**

На современном этапе, принимая во внимание рекомендации Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2021 г. [2], существует перечень групп лекарственных препаратов, которые подтвердили эффективность по влиянию на выживаемость больных ХСН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) левого желудочка (ЛЖ), имеющих высокий класс рекомендаций (I) и уровень доказательности (A, B) – это ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, ингибиторы или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (ИНГЛТ-2). Последние представители являются ключевым изменением в лечении больных СНнФВ, независимо от наличия нарушений углеводного обмена.

На пути CVOT-исследований (Cardiovascular Outcome Trial) при сахарном диабете 2 типа (СД2) первым себя проявил эмпаглифлозин в исследовании EMPA-REG OUTCOME 2015 г., показав превосходство над плацебо для первичной конечной сердечно-сосудистой точки у пациентов с СД2 с высоким риском сердечно-сосудистых событий [8], кроме того, был отмечен нефропротективный эффект препарата [9].

В 2017 г. были представлены результаты исследований CANVAS и CANVAS-R, которые продемонстрировали способность канаглифлозина улучшать сердечно-сосудистый прогноз и почечную функцию у пациентов с СД 2 [10, 11].

Тогда же положительные влияния ИНГЛТ-2 (эмпаглифлозина, дапаглифлозина, канаглифлозина) на течение ХСН на фоне СД2 подтвердились в исследовании клинической практики CVD-REAL Study, показав снижение смертности от всех причин на 51% и частоты

госпитализаций по поводу ХСН на 39% по сравнению с другими сахароснижающими препаратами [12].

Результаты полученных исследований о кардиопротективном и нефропротективном действиях ИНГЛТ-2 потенциально свидетельствовали о возможности их применения у пациентов с ХСН без нарушения углеводного обмена, в том числе, со сниженной фильтрационной почечной функцией. Такие многообещающие исследования, как EMPEROR-Reduced и DAPA-HF, подтвердили эту возможность уже в 2020 и 2019 г., соответственно [13, 14]. Их итоги стали существенным достижением в кардиологии и привели к пересмотру клинических рекомендаций по ХСН в августе 2021 г. [15, 16].

Данные исследования показали существенные положительные влияния глифлозинов на прогноз больных СНнФВ, однако в настоящее время наблюдается увеличение количества случаев ХСН с сохраненной (СНсФВ) и умеренно сниженной ФВ (СНусФВ) на фоне диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Это обусловлено различными факторами: старением населения, развитием сопутствующих внесердечных заболеваний, особенно СД и ожирения, успехами в лечении острого коронарного синдрома, оптимизацией подходов вторичной профилактики ССЗ. При этом проблема фенотипа СНсФВ и СНусФВ заключается в несвоевременной диагностике ввиду малоспецифической симптоматики, а также отсутствия четкого диагностического алгоритма, удобного для практического применения. Еще одной важной особенностью является отсутствие доказательной базы по эффективному лечению таких пациентов, стратегия фармакотерапии заимствована от пациентов с СНнФВ [17]. Уже в 2021 г. исследование EMPEROR-Preserved продемонстрировало снижение риска сердечно-сосудистой смертности или госпитализаций по причине ХСН на фоне приема эмпаглифлозина у пациентов с СНсФВ независимо от наличия СД2 [18].

### **Потенциальные механизмы и эффекты ИНГЛТ-2**

В качестве объяснения уникальных свойств глифлозинов принято рассматривать потенциальные механизмы и эффекты в 4 ключевых направлениях: гемодинамические/сосудистые, метаболические, почечные и кардиальные. Предполагается, что механизм действия ИНГЛТ-2 обусловлен системными эффектами: гемодинамическими и метаболическими через натрийурез и глюкозурию соответственно. Однако прямые механизмы, приводящие к кардиопротекции, до конца не изучены. Рассмотрим подробнее потенциальные механизмы действия глифлозинов, сделаем акцент на новых, которые имеют принципиальное значение для больных ХСН.

### **Гемодинамические эффекты иНГЛТ-2**

За счет комбинированного умеренного осмотического диуреза на фоне глюкозурии и натрийуреза глифлозины уменьшают внутрисосудистый и внеклеточный (интерстициальный) объемы, способствуя снижению артериального давления (АД), жесткости и напряжения сосудистой стенки, тем самым облегчая сердечную преднагрузку и постнагрузку [19-23]. Важно, что по сравнению с диуретиками они, как правило, выводят больше жидкости из интерстициального пространства, чем из внутрисосудистого, что сопровождается сохранением электролитов и ликварезом [24], более благоприятным для пациентов с ХСН. Такие гемодинамические изменения наблюдаются без повышения частоты сердечных сокращений, позволяя предположить, что иНГЛТ-2 могут снижать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы через нейрогуморальные пути [25,26], в отличие от петлевых диуретиков, которые приводят к активации этих систем.

Снижение артериальной жесткости и АД, то есть постнагрузки, можно объяснить не только умеренным осмодиуретическим действием иНГЛТ-2, но и их влиянием на эндотелиальную функцию за счет увеличения продукции оксида азота (NO), высвобождаемого в ответ на уменьшение оксидативного стресса при улучшении гликемического контроля [25,27,28]. Однако данные некоторых рандомизированных исследований показали отсутствие связи между клиническими преимуществами и уровнем гликемии, скоростью клубочковой фильтрации и недавней перегрузкой объемом [13], что требует дальнейшего изучения. В одном из исследований на животных продемонстрировано сосудорасширяющее действие дапаглифлозина, опосредованное влиянием на протеинкиназу G (PKG) и калиевые каналы [28]. Таким образом можно прийти к выводу об улучшении функции эндотелия и уменьшении жесткости сосудов независимо от изменения АД, что нашло подтверждение в небольшом исследовании с дапаглифлозином [27]. Ожидается, что нормализация АД улучшает прогноз в долгосрочной перспективе, однако в одном из метаанализов не установлено связи между гипотензивным эффектом и сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с СД2 на фоне лечения иНГЛТ-2 [29]. Потенциальные сосудистые эффекты в отношении легочного кровообращения требуют уточнения.

Обращает на себя внимание увеличение гематокрита, который, согласно исследованию EMPA-REG OUTCOME, является прогностическим фактором у пациентов с ХСН [30]. Исследователи объясняли данный эффект гемоконцентрацией на фоне уменьшения внутрисосудистого объема, а также увеличением выработки эритропоэтина. Однако в исследовании RED-HF никакой

связи между увеличением гематокрита на фоне инъекции эритропоэтина и улучшением прогноза не было установлено [31].

Основываясь на диуретическом эффекте, можно предположить, что иНГЛТ-2 уменьшают преднагрузку на сердце, приводя к улучшению сердечной функции [32]. В соответствии с этими данными были представлены результаты, свидетельствующие о быстром и устойчивом снижении конечно-диастолического объема ЛЖ у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском спустя 6 мес терапии эмпаглифлозином [33]. В 2021 г. получены результаты рандомизированного исследования M. Rau и соавт. о положительном влиянии эмпаглифлозина на давление наполнения ЛЖ у той же категории пациентов в 1-е сут и спустя 3 мес наблюдения, что является крайне важным параметром для прогноза жизни у пациентов с СНсФВ [34]. Этот эффект, вероятно, связан с уменьшением объема плазмы и может объяснить снижение количества сердечно-сосудистых смертей и декомпенсаций ХСН, что можно наблюдать в исследованиях EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Preserved и др. [8,18]. Стоит обратить внимание, что в этих исследованиях не было различий в показателях индекса массы миокарда ЛЖ, частоты сердечных сокращений, ФВ ЛЖ как показателя систолической функции [33,34]. Влияние иНГЛТ-2 на объем плазмы наблюдалось только в ранние сроки [35] с постепенным ослаблением диуретического эффекта [36]. Недавний анализ исследования, в котором проводилась клиническая оценка ХСН у пациентов с перегрузкой объемом за 4 нед до рандомизации, продемонстрировал отсутствие различий между влиянием эмпаглифлозина на частоту сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу ХСН у лиц с объемной перегрузкой и нормоволемией [13]. В этой связи вклад диуретических эффектов глифлозинов в улучшение сердечно-сосудистых исходов требует дальнейшего изучения.

### **Метаболические эффекты иНГЛТ-2**

Прежде всего, метаболические эффекты глифлозинов проявляются гликемическим контролем, который снижает риск микрососудистых осложнений у пациентов с СД2 [37]. Однако в исследованиях DAPA-HF [14] и EMPEROR-Reduced [13] были показаны благоприятные исходы у пациентов без СД2, что является основанием для вывода об отсутствии существенного влияния контроля гликемии иНГЛТ-2 на прогноз больных СН в отсутствие нарушений углеводного обмена. Были рассмотрены иные возможные метаболические эффекты, которые могут объяснить влияние глифлозинов на сердечную функцию независимо от наличия СД2. иНГЛТ-2 оказывают положительное влияние на резистентность к инсулину, повышают экскрецию глю-

козы с мочой независимо от уровня инсулина, тем самым создавая условия для замедления липогенеза и активации липолиза, что приводит к потере жировой массы за счет эпикардиального и висцерального жира. Эти эффекты, продемонстрированные во многих исследованиях [38-41], способствуют уменьшению инсулинорезистентности и выработке провоспалительных факторов, включая адипокины (лептина, резистина), интерлейкины (ИЛ) 1 и 6, фактор некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  и др., которые влияют на сердечную и эндотелиальную функции путем антифибротической активности и вазопротекции [38]. Снижение массы тела наблюдалось у пациентов с СД2 и предиабетом [42,43], однако в настоящее время нет доказательств наличия этого эффекта у лиц без нарушений углеводного обмена. Данный факт служит аргументом против того, что снижение веса является основным механизмом положительных эффектов иНГЛТ-2 при ХСН.

Положительное влияние глифлозинов на липолиз проявляется не только в виде снижения веса, но и позволяет стимулировать энергетическую активность кардиомиоцитов. Это связано с повышением концентрации бета-гидроксibuтирата, опосредованного глюкагоном через кетогенез [44]. Особенность обмена кетонов заключается в производстве большего количества макроэргических соединений на один атом кислорода по сравнению с глюкозой и жирными кислотами, что позволяет увеличить эффективность расходования кислорода [44]. Такой энергоэкономический эффект прослеживается у пациентов независимо от наличия нарушений углеводного обмена [45,46]. В одном из исследований, которое проводилось на свиньях с ХСН ишемического генеза без диабета, эмпаглифлозин увеличивал потребление миокардом кетоновых тел, свободных жирных кислот и аминокислот с разветвленными боковыми цепями (branched-chain amino acids), тем самым улучшая систолическую функцию ЛЖ и уменьшая ремоделирование сердца [47]. Тем не менее, механизм действия глифлозинов по данному метаболическому пути, его влияния на сердечно-сосудистую систему остается спорным.

Другим важным компонентом действия иНГЛТ-2 является снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови [48], которая является фактором риска ССЗ, приводит к повышению активности воспаления и окислительного стресса, вызывает дисфункцию эндотелия [49], а также активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [49].

### **Кардиоренальные эффекты иНГЛТ-2**

Как известно, терапия, влияющая на кардиоренальный синдром и способная улучшить прогноз пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и ХСН, ограничена ингибиторами ангиотензин-превращаю-

щего фермента или блокаторами ангиотензиновых рецепторов. Среди больных ХСН как с наличием, так и с отсутствием нарушений углеводного обмена проводилась оценка влияния иНГЛТ-2 на следующие конечные точки: смерть от почечных причин, начало заместительной почечной терапии, двукратное увеличение уровня креатинина, макроальбуминурия, снижение скорости клубочковой фильтрации, а также параллельно оценивались риски смерти от сердечно-сосудистых и всех причин, частота госпитализаций по причине ХСН. Продemonстрировано значимое улучшение этих исходов во многих крупных рандомизированных исследованиях: DAPA-CKD [50], SCORED [51], CREDENCE [52], DAPA-HF [14], EMPA-REGRENAL [30], CANVAS [10], EMPEROR-REDUCED [13], VERTIS CV [53], DECLARE-TIMI 58 [54]. Эти результаты указывают не только на тесную связь патогенеза сердечной и почечной недостаточности, но и обозначают новые возможности высокоэффективной терапии ХБП.

Для объяснения механизма влияния глифлозинов на почечную функцию был проведен эксперимент на мышцах, который показал снижение выраженности процессов воспаления, фиброза и тубулярного некроза, тем самым замедляя прогрессирование диабетической нефропатии [55]. За счет натрийуреза и расширения выносящих артериол снижается гидростатическое давление в почечных клубочках, что способствует транзитному снижению скорости клубочковой фильтрации сразу после начала приема препарата с дальнейшим возвратом к исходной величине, сохраняя стабильность в течение длительного времени [56]. В целом происходит восстановление нарушенной обратной связи между канальцами и клубочками [20].

Постоянное наблюдение за повышением гематокрита на фоне приема иНГЛТ-2, в том числе, у лиц без нарушений углеводного обмена, привело к гипотезе, что они могут усиливать эритропоэз за счет увеличения секреции эритропоэтина почками. Однако отсутствует точное объяснение, какими механизмами реализуется эффект гемоконцентрации (усилением эритропоэза почками, либо диуретическим эффектом), как и спорно наличие пользы от повышения секреции эритропоэтина у пациентов с ХСН.

### **Кардиопротективные эффекты иНГЛТ-2** **Влияние на ремоделирование и фиброз**

Авторы одного из исследований 2017 г. в гистологическом материале здоровой, гипертрофированной и ишемически поврежденной сердечной мышце людей обнаружили рецепторы натрий-глюкозного ко-транспортера 1-го, но не 2-го типа [44]. Однако следует отметить, что канаглифлозин, обладающий способностью ингибировать рецепторы натрий-глюкозного ко-транспортера 1-го типа, не продемонстрировал влияния на

ремоделирование сердца, в отличие от селективных иНГЛТ-2 – эмпаглифлозина и дапаглифлозина [57].

В плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании EMPA-HEART CardioLink-6, в которое было включено 97 пациентов с СД2 и ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне приема эмпаглифлозина в течение 6 мес, показано снижение индекса массы миокарда ЛЖ, оцененного с помощью магнитно-резонансной томографии [58]. В одном небольшом исследовании у пациентов с СД2 эмпаглифлозин также проявил положительный эффект в виде уменьшения массы миокарда ЛЖ и улучшения диастолической функции [59]. В ретроспективном исследовании пациентов с СД2 глифлозины уменьшали конечно-диастолический размер ЛЖ по данным эхокардиографии вне зависимости от наличия СН, кроме того, у больных СНФВ отмечено улучшение систолической функции [60]. Такие эффекты, как уменьшение гипертрофии миокарда ЛЖ, фиброза, апоптоза и увеличение фракции выброса были продемонстрированы в экспериментальных условиях на мышцах с СН на фоне приема дапаглифлозина [61].

Фиброзирование миокарда является ключевым процессом в развитии ремоделирования сердца, в котором активно участвуют макрофаги. Замедление перехода макрофагов фенотипа M1 в M2 считается одним из основных факторов в прогрессировании ремоделирования желудочков. Следует отметить, что дапаглифлозин проявил антифибротические свойства в эксперименте на крысах посредством регуляции фенотипа макрофагов с помощью активных форм азота и кислорода после имитированного инфаркта миокарда [62]. Однако у пациентов с диабетом и нормальной функцией сердца на фоне приема эмпаглифлозина через 6 мес показатели фиброза не изменились [63].

Проводилась оценка влияния глифлозинов на объемные показатели и массу ЛЖ, его систолическую функцию у недиабетических пациентов с СНФВ [64]. В результате исследования был получен положительный эффект, что подтвердило роль иНГЛТ-2 в лечении больных СНФВ независимо от их гликемического статуса [64]. Также следует отметить, что в этом исследовании у пациентов, получавших эмпаглифлозин, улучшались толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни по результатам теста 6-ти минутной ходьбы и канзасского опросника для больных кардиомиопатией, соответственно [64].

### **Влияние на релаксацию миокарда**

Улучшение диастолической функции ЛЖ оказывает положительное влияние на прогноз пациентов с ХСН, включая фенотип с сохраненной ФВ. Ряд исследований доказали влияние иНГЛТ-2 на диастолическую функцию: эмпаглифлозин продемонстрировал положительные

эффекты у пациентов с СД2 [59], аналогичные результаты получены при лечении канаглифлозином в течение 3 мес [65] и дапаглифлозином в течение 6 мес [66]. Позднее были представлены данные о влиянии эмпаглифлозина на параметры диастолической функции у пациентов без диабета с СНФВ в виде уменьшения диастолических объемов ЛЖ, без непосредственного влияния на систолическую функцию [64,67]. В эксперименте на крысах с СНФВ без диабета включение эмпаглифлозина в схему лечения привело к улучшению диастолической функции, не влияя на ФВ ЛЖ [68], такой же эффект был получен у животных с наличием диабета [69]. В некоторых исследованиях отмечено отсутствие четкой взаимосвязи между гемодинамикой и выраженностью диастолической функции, в связи с этим сомнительно, что улучшение релаксации миокарда опосредовано только гемодинамическими механизмами иНГЛТ-2 [70]. В процессе глубокого изучения кардиоспецифических механизмов действия глифлозинов исследователями были обнаружены убедительные результаты влияния эмпаглифлозина на воспалительный (ICAM-1, VCAM-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) и окислительный стресс ( $H_2O_2$ , 3-нитротирозин, глутатион, перекисные липиды), продукцию NO с запуском каскада активации растворимой формы гуанилатциклазы (sGC) [71], которая в свою очередь активизирует PKG, вызывающую эффект расслабления гладкомышечных клеток миокарда и сосудистой стенки, уменьшая их жесткость [71]. Исследования по изучению данных эффектов проводились на животных и людях, страдающих СНФВ [71]. Довольно показательный эксперимент прямого влияния эмпаглифлозина на трабекулы миокарда ЛЖ человека продемонстрировал снижение жесткости кардиомиоцитов без связи с гликемическим состоянием [72].

Ключевым механизмом диастолической дисфункции у пациентов с СНФВ является не только изменение сигнала через путь NO-sGC-PKG, но и изменения ионного гомеостаза кардиомиоцитов и фиброзирование.

### **Влияние на ионный гомеостаз**

Прямое ингибирование сердечного натрий-водородного обменника 1 (Sodium-proton-exchanger 1, NHE1) способствует кардиопротективным эффектам [73,74]. На экспериментальных моделях было выявлено, что при ХСН повышается активность NHE1, в результате чего возрастает уровень натрия и кальция в цитозоле, приводящий к повреждению, гипертрофии кардиомиоцитов, фиброзу миокарда и ремоделированию сердца [74]. На изолированных кардиомиоцитах кроликов и крыс ингибирование рецепторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа эмпаглифлозином приводило к снижению внутриклеточного кальция [73]. Аналогичный результат получен для дапаглиф-

лозина и канаглифлозина, что позволяет предположить класс-эффект глифлозинов [73]. ИНГЛТ-2 блокируют почечный натрий-водородный обменник 3 (NHE3), который активируется при ХСН [74], в результате восстанавливается гомеостаз натрия и улучшается сердечная функция.

### **Влияние на воспаление и окислительный стресс, адипокиновый профиль**

Как отмечено выше, крайне важным механизмом действия ИНГЛТ-2 является влияние на воспалительные (ICAM-1, VCAM-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, криопирин) и окислительные процессы ( $H_2O_2$ , 3-нитротирозин, глутатион, перекисные липиды) в миокарде, которые имеют принципиальное значение в патогенезе ХСН. Миокард, обработанный эмпаглифлозином, демонстрировал снижение маркеров воспаления и окислительного стресса [71], кроме того, противовоспалительные и антиоксидантные эффекты были продемонстрированы во многих исследованиях [75-77].

Другим возможным объяснением благоприятных клинических эффектов глифлозинов является изменение секреции лептина и адипонектина клетками эпикардиальной жировой ткани. В эксперименте продемонстрировано положительное влияние на аутофагию, которое снижает активность воспаления и окислительных процессов [78]. В настоящее время данный потенциальный механизм связывают с активацией аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, сиртуин-1 и гипоксией индуцированного фактора-1 альфа [79].

### **ИНГЛТ-2 у пациентов с ОСН**

Учитывая представленные данные о том, что ИНГЛТ-2 улучшают прогноз у пациентов как с СНнФВ, так и СНсФВ, независимо от гипергликемии, логично предположить, что имеется потенциальная польза от приема ИНГЛТ-2 и у пациентов с ОСН. В отличие от ХСН, на современном этапе не существует терапии, которая бы улучшала исходы при ОСН. Диуретики и вазодилаторы могут лишь облегчить клинические симптомы у пациентов с ОСН, но лекарственные препараты, которые бы значительно улучшали прогноз таким пациентам, отсутствуют. Наиболее часто ОСН в анамнезе пациента свидетельствует о неблагоприятном прогнозе с неуклонным прогрессированием ХСН, ухудшением качества жизни и сокращением ее продолжительности. Рецидивы декомпенсации ХСН приводят к истощению функциональных резервов организма без возможности возврата к их исходному состоянию, в связи с этим данная категория пациентов требует повышенного внимания. Возможность сокращения продолжительности острого состояния с мерами протекции жизненно-важных систем организма (особенно кардио-нефропро-

текции), снижение риска повторных госпитализаций по поводу ХСН и смертности составляет основу высокоэффективного лечения таких пациентов. Первым небольшим, но очень значимым исследованием по оценке эффективности и безопасности эмпаглифлозина у пациентов с ОСН является протокол EMPA-RESPONSE-AHF [80]. Несмотря на небольшую выборку (80 больных с ОСН с наличием и отсутствием СД) на этапе оценки вторичных конечных точек, эмпаглифлозин уменьшал риски повторных госпитализаций по поводу ХСН и смерти в течение 60 дней по сравнению с плацебо (10% против 33%). Частота побочных явлений между группами значимо не различалась, при этом частота сердечно-сосудистых неблагоприятных событий была меньше в группе, принимающей эмпаглифлозин (23% против 44%). Однако при анализе первичных конечных точек (выраженности одышки, изменения массы тела в ответ на диуретическую терапию, динамики уровня NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide), длительности пребывания в стационаре) препарат не оказывал значимого влияния [80]. Также в небольшом ретроспективном анализе, проведенном в Японии, было показано, что раннее начало терапии ИНГЛТ-2 при ОСН снижало необходимые дозы петлевых диуретиков по сравнению с лицами, не получающими глифлозины [81]. Еще в одном ретроспективном анализе серии пациентов с ОСН (n=31) обнаружено, что ИНГЛТ-2 способствовали снижению массы тела, АД, а также увеличивают диурез и эффективность диуретической терапии в целом без ухудшения показателей фильтрационной функции почек и электролитного баланса [82]. Вышеописанные результаты составляют основу гипотезы о потенциально эффективном и безопасном применении ИНГЛТ-2, в частности, эмпаглифлозина и дапаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией ХСН, роль которых у данной категории пациентов требует дальнейшего глубокого изучения.

### **Заключение**

Благодаря ряду плейотропных эффектов ИНГЛТ-2 постепенно перешли из группы противодиабетических лекарственных препаратов в группу препаратов для лечения СН. По результатам крупных клинических исследований ИНГЛТ-2 заняли высокие позиции в лечении пациентов с СНнФВ вне зависимости от наличия нарушений углеводного обмена. В настоящее время глифлозины также привлекают внимание в области лечения пациентов с СНсФВ и ОСН. Однако некоторые мало-масштабные исследования показали обнадеживающие, но и противоречивые результаты, в связи с этим требуется дальнейшее глубокое изучение ИНГЛТ-2.

**Отношения и Деятельность:** нет.

**Relationships and Activities:** none.

## References / Литература

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1123-33. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.053.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1002/ehfj.592.
3. Sergeeva EM, Malishevsky MV, Vasina AA, et al. Chronic heart failure treatment in primary municipal health services in Tyumen. Medical science and education of Ural. 2015;16(4):32-4 (In Russ.) [Сергеева Е.М., Малишевский М.В., Васина А.А., и др. Лечение хронической сердечной недостаточности в первичном звене муниципального здравоохранения в г. Тюмени. Медицинская Наука и Образование Урала. 2015;16(4):32-4].
4. Smirnova EA. Prevalence and etiology of chronic heart failure in Ryazan region. *Russian Journal of Cardiology.* 2010;(2):78-83 (In Russ.) [Смирнова Е.А. Изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в Рязанской области. Российский Кардиологический Журнал. 2010;(2):78-83].
5. Babanskaya EB, Menshikova LV, Dats LS. Epidemiology of chronic heart failure in Irkutsk. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012;5(1):25-8 (In Russ.) [Бабанская Е.Б., Меньшикова Л.В., Дац Л.С. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в городе Иркутске. Acta Biomedica Scientifica. 2012;5(1):25-8].
6. Belenkov YuN, Mareev VyU, Ageev FT, et al. The true prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (hospital stage). *Serdchnaya Nedostatochnost.* 2011;12(2):63-8 (In Russ.) [Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). Сердечная Недостаточность. 2011;12(2):63-8].
7. Mareev VyU, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia.* 2018;58(65):8-158 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(65):8-158]. DOI:10.18087/cardio.2475.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720.
9. Korbut AI, Klimontov VV. Empagliflozin: a new strategy for nephroprotection in diabetes. *Diabetes Mellitus.* 2017;20(1):75-84 (In Russ.) [Корбут А.И., Климонтов В.В. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете. Сахарный Диабет. 2017;20(1):75-84]. DOI:10.14341/DM8005.
10. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57. DOI:10.1056/NEJMoa1611925.
11. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(3):387-93. DOI:10.1111/dom.12829.
12. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation.* 2017;136(3):249-59. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
13. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and volume overload: EMPEROR-Reduced trial. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1381-92. DOI:10.1016/j.jacc.2021.01.033.
14. McMurray JVV, 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.
15. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486.
16. Kovalenko EV, Lozhkina MV, Markova LI, Arabidze GG. A new direction of medical correction of chronic heart failure with low ejection fraction. *International Journal of Heart and Vascular Diseases.* 2020;8(27):38-49 (In Russ.) [Коваленко Е.В., Ложкина М.В., Маркова Л.И., Арабидзе Г.Г. Новое направление медикаментозной коррекции хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса. Международный Журнал Сердца и Сосудистых Заболеваний. 2020;8(27):38-49]. DOI:10.15829/2311-1623-8-27.
17. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):559-73. DOI:10.1038/s41569-020-0363-2.
18. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation.* 2021;144(16):1284-94. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.
19. Jensen J, Omar M, Kistorp C, et al. Effects of empagliflozin on estimated extracellular volume, estimated plasma volume, and measured glomerular filtration rate in patients with heart failure (Empire HF Renal): a prespecified substudy of a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:106-116. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30382-X.
20. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014;129(5):587-97. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
21. Ott C, Jumar A, Strieppe K, et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):26. DOI:10.1186/s12933-017-0510-1.
22. Irace C, Casciaro F, Scavelli FB, et al. Empagliflozin influences blood viscosity and wall shear stress in subjects with type 2 diabetes mellitus compared with incretin-based therapy. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):52. DOI:10.1186/s12933-018-0695-y.
23. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:28. DOI:10.1186/1475-2840-13-28.
24. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):479-87. DOI:10.1111/dom.13126.
25. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(12):1180-93. DOI:10.1111/dom.12572.
26. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol.* 2018;71(5):471-6. DOI:10.1016/j.jcc.2017.12.004.
27. Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):138. DOI:10.1186/s12933-017-0621-8.
28. Li H, Shin SE, Seo MS, et al. The antidiabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci.* 2018;197:46-55. DOI:10.1016/j.lfs.2018.01.032.
29. Benham JL, Booth JE, Sigal RJ, et al. Systematic review and meta-analysis: SGLT2 inhibitors, blood pressure and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;33:100725. DOI:10.1016/j.ijcha.2021.100725.
30. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care.* 2018;41:356-63. DOI:10.2337/dc17-1096.
31. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1210-9. DOI:10.1056/NEJMoa1214865.
32. Verma S, McMurray JVV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-17. DOI:10.1007/s00125-018-4670-7.
33. Cohen ND, Gutman SJ, Briganti EM, Taylor AJ. Effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type 2 diabetes: a cardiac magnetic resonance study. *Intern Med J.* 2019;49(8):1006-10. DOI:10.1111/imj.14260.
34. Rau M, Thiele K, Korbinian Hartmann NUK, et al. Empagliflozin does not change cardiac index nor systemic vascular resistance but rapidly improves left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Rau et al. Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):6. DOI:10.1186/s12933-020-01175-5.
35. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. *Circulation.* 2020;142(11):1028-39. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691.
36. Yasui A, Lee G, Hirase T, Kaneko T, et al. Empagliflozin induces transient diuresis without changing long-term overall fluid balance in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2018;9(2):863-71. DOI:10.1007/s13300-018-0385-5.
37. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72. DOI:10.1056/NEJMoa0802987.
38. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):6. DOI:10.1186/s12933-017-0658-8.
39. Fukuda T, Bouchi R, Terashima M, et al. Ipragliflozin reduces epicardial fat accumulation in non-obese type 2 diabetic patients with visceral obesity: a pilot study. *Diabetes Ther.* 2017;8(4):851-61. DOI:10.1007/s13300-017-0279-y.
40. Yagi S, Hirata Y, Ise T, et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:78. DOI:10.1186/s13098-017-0275-4.
41. Bouchi R, Terashima M, Sasahara Y, et al. Luseogliflozin reduces epicardial fat accumulation in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):32. DOI:10.1186/s12933-017-0516-8.
42. Pinto L, Rados D, Remonti L. Efficacy of SGLT2 inhibitors in glycemic control, weight loss and blood pressure reduction: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7:A58. DOI:10.1186/1758-5996-7-S1-A58.
43. Ramirez-Rodríguez AM, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E. Effect of dapagliflozin on insulin secretion and insulin sensitivity in patients with prediabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020;128(8):506-11. DOI:10.1055/a-0664 7583.
44. Di Franco A, Cantini G, Tani A, et al. Sodium-dependent glucose transporters (SGLT) in human ischemic heart: a new potential pharmacological target. *Int J Cardiol.* 2017;243:86-90. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.05.032.
45. Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, et al. Dapagliflozin enhances fat oxidation and ketone production in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2036-41. DOI:10.2337/dc15-2688.
46. Bedi KC Jr, Snyder NW, Brandimarto J, et al. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure. *Circulation.* 2016;133(8):706-16. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017545.
47. 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.

48. Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):458-62. DOI:10.1111/dom.13101.
49. Lytwin Y, Perkins BA, Cherney DZ. Uric acid as a biomarker and a therapeutic target in diabetes. *Can J Diabetes*. 2015;39(3):239-46. DOI:10.1016/j.cjcd.2014.10.013.
50. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):22-31. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30369-7.
51. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al.; SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(2):129-39. DOI:10.1056/NEJMoa2030186.
52. Sarraju A, Li J, Cannon CP, Chang TI, et al. Effects of canagliflozin on cardiovascular, renal, and safety outcomes in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease according to history of heart failure: Results from the CREDENCE trial. *Am Heart J*. 2021;233:141-8. DOI:10.1016/j.ahj.2020.12.008.
53. Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, et al.; VERTIS CV Investigators. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia*. 2021;64(6):1256-67. DOI:10.1007/s00125-021-05407-5.
54. Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, et al. The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care*. 2021;44(8):1805-15. DOI:10.2337/dc21-0076.
55. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306(2):F194-204. DOI:10.1152/ajprenal.00520.2013.
56. Gilbert RE. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? *Kidney Int*. 2014;86(4):693-700. DOI:10.1038/ki.2013.451.
57. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12(2):78-89. DOI:10.1177/1479164114561992.
58. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Circulation*. 2019;140(21):1693-702. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
59. Verma S, Garg A, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial? *Diabetes Care*. 2016;39(12):e212-3. DOI:10.2337/dc16-1312.
60. Hwang IC, Cho GY, Yoon YE, et al. Different effects of SGLT2 inhibitors according to the presence and types of heart failure in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):69. DOI:10.1186/s12933-020-01042-3.
61. Shi L, Zhu D, Wang S, et al. Dapagliflozin attenuates cardiac remodeling in mice model of cardiac pressure overload. *Am J Hypertens*. 2019;32(5):452-9. DOI:10.1093/ajh/hpz016.
62. 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.
63. Hsu JC, Wang CY, Su MM, et al. Effect of empagliflozin on cardiac function, adiposity, and diffuse fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2019;9(1):15348. DOI:10.1038/s41598-019-51949-5.
64. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(3):243-255. DOI:10.1016/j.jacc.2020.11.008.
65. Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):73. DOI:10.1186/s12933-018-0717-9.
66. Shim CY, Seo J, Cho I, et al. Randomized, controlled trial to evaluate the effect of dapagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: the IDDIA trial. *Circulation*. 2021;143(5):510-2. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051992.
67. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation*. 2021;143(6):516-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186.
68. Connelly KA, Zhang Y, Visram A, et al. Empagliflozin improves diastolic function in a nondiabetic rodent model of heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(1):27-37. DOI:10.1016/j.jaccbts.2018.11.010.
69. Habibi J, Aror AR, Sowers JR, et al. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):9. DOI:10.1186/s12933-016-0489-z.
70. Rau M, Thiele K, Hartmann NK, et al. Empagliflozin does not change cardiac index nor systemic vascular resistance but rapidly improves left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):6. DOI:10.1186/s12933-020-01175-5.
71. Kolijn D, Pabel S, Tian Y, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase Galpha oxidation. *Cardiovasc Res*. 2021;117(2):495-507. DOI:10.1093/cvr/cvaa123.
72. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1690-700. DOI:10.1002/ehf.1328.
73. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na<sup>+</sup> through inhibition of the cardiac Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60(3):568-73. DOI:10.1007/s00125-016-4134-x.
74. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1025-9. DOI:10.1001/jamacardio.2017.2275.
75. Ye Y, Bajaj M, Yang HC, et al. SGLT-2 Inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(2):119-32. DOI:10.1007/s10557-017-6725-2.
76. Yurista SR, Silje HHW, Oberdorf-Maass SU, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(7):862-73. DOI:10.1002/ehf.1473.
77. Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH, et al. Empagliflozin Blunts Worsening Cardiac Dysfunction Associated With Reduced NLRP3 (Nucleotide-Binding Domain-Like Receptor Protein 3) Inflammasome Activation in Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e006277. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006277.
78. Xu C, Wang W, Zhong J, et al. Canagliflozin exerts anti-inflammatory effects by inhibiting intracellular glucose metabolism and promoting autophagy in immune cells. *Biochem Pharmacol*. 2018;152:45-59. DOI:10.1016/j.bcp.2018.03.013.
79. Packer M. Autophagy stimulation and intracellular sodium reduction as mediators of the cardioprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):618-28. DOI:10.1002/ehf.1732.
80. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). 2020;22(4):713-22. DOI:10.1002/ehf.1713.
81. Kambara T, Shibata R, Osanai H, et al. Importance of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use in diabetic patients with acute heart failure. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2019;13:1753944719894509. DOI:10.1177/1753944719894509.
82. Griffin M, Riello R, Rao VS, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as diuretic adjuvants in acute decompensated heart failure: a case series. *ESC Heart Fail*. 2020;7(4):196671. DOI:10.1002/ehf2.12759.

*About the Authors / Сведения об авторах:*

**Голубовская Дарья Петровна** [Daria P. Golubovskaya]  
eLibrary SPIN 1921-9600, ORCID 0000-0002-3922-009X  
**Каретникова Виктория Николаевна** [Victoria N. Karetnikova]  
eLibrary SPIN 7952-6247, ORCID 0000-0002-9801-9839

**Олейник Ирина Романовна** [Irina R. Oleinik]  
eLibrary SPIN 3506-1898, ORCID 0000-0001-5470-3076  
**Барбараш Ольга Леонидовна** [Olga L. Barbarash]  
eLibrary SPIN 5373-7620, ORCID 0000-0002-4642-3610