

# Новые принципы лечения хронической сердечной недостаточности: феномен ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

С.Г. Канорский, <https://orcid.org/0000-0003-1510-9204>, kanorskysg@mail.ru

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

## Резюме

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из важнейших проблем клинической кардиологии из-за высокой заболеваемости, частых госпитализаций и неблагоприятного прогноза больных. Достаточно неожиданно создавшиеся для лечения сахарного диабета ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГК2) дапаглифлозин и эмпаглифлозин оказались эффективными средствами снижения риска неблагоприятного исхода у пациентов с ХСН, вошли в состав новой четырехкомпонентной терапии ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка с классом рекомендаций I и уровнем доказательства A. Основанием для изменения клинических рекомендаций по ХСН явились результаты крупных рандомизированных исследований DAPA-HF и EMPEROR-Reduced. Несмотря на очевидную клиническую выгоду, применения ИНГК2 при ХСН, механизмы наблюдавшихся эффектов остаются предположительными и продолжают активно изучаться. В частности, в литературе обсуждается роль осмотического диуреза, снижения артериального давления и массы тела, увеличения продукции эритропоэтина, влияния на ремоделирование миокарда, модификации энергетического метаболизма сердца, ингибирования натрий-водородного обменника, автотрафии, влияния на уровень лептина и адипонектина. ИНГК2 присущее большинство качеств идеального средства для лечения ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка, в т. ч. единичная доза без необходимости титрации, однократный прием в сутки, раннее позитивное влияние на клинические исходы и качество жизни, благоприятный профиль безопасности и переносимости с частотой серьезных побочных эффектов, не отличающийся от плацебо. При этом на выбор врачебной тактики могут повлиять особенности доказательной базы ИНГК2, в частности снижение сердечно-сосудистой и общей смертности в рандомизированном исследовании дапаглифлозина.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, медикаментозное лечение

**Для цитирования:** Канорский С.Г. Новые принципы лечения хронической сердечной недостаточности: феномен ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. *Медицинский совет*. 2022;16(17):44–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-44-51>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# New principles for the treatment of chronic heart failure: the phenomenon of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors

Sergey G. Kanorskiy, <https://orcid.org/0000-0003-1510-9204>, kanorskysg@mail.ru

Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

## Abstract

Chronic heart failure (CHF) is one of the most important problems in clinical cardiology due to high morbidity, frequent hospitalizations and poor prognosis of patients. Quite unexpectedly, sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2i) inhibitors dapagliflozin and empagliflozin, which were created for the treatment of diabetes mellitus, proved to be effective means of reducing the risk of an adverse outcome in patients with CHF, they were included in a new four-component therapy for CHF with a reduced left ventricular ejection fraction with a class of recommendations I and level of evidence A. The basis for changing the clinical guidelines for CHF was the results of large randomized trials of DAPA-HF and EMPEROR-Reduced. Despite the obvious clinical benefit of using SGLT2i in CHF, the mechanisms of the observed effects remain speculative and continue to be actively studied. In particular, the literature discusses the role of osmotic diuresis, lowering blood pressure and body weight, increasing erythropoietin production, influencing myocardial remodeling, modifying the energy metabolism of the heart, inhibiting the sodium-hydrogen exchanger, autophagy, and influencing leptin and adiponectin levels. SGLT2i has many of the qualities of an ideal agent for the treatment of CHF with reduced left ventricular ejection fraction, including a single dose without the need for titration, once daily administration, early positive effects on clinical outcomes and quality of life, a favorable safety and tolerability profile with a frequency of serious side effects not different from placebo. At the same time, the choice of medical tactics may be influenced by the features of the evidence base of SGLT2i, in particular, the reduction in cardiovascular mortality and death from any cause in a randomized trial of dapagliflozin.

**Keywords:** chronic heart failure, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, dapagliflozin, empagliflozin, medical treatment

**For citation:** Kanorskiy S.G. New principles for the treatment of chronic heart failure: the phenomenon of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(17):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-44-51>.

**Conflict of interest:** the author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность, бремя заболеваемости и стоимости лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), прежде всего из-за затрат на госпитализации по поводу декомпенсированной сердечной недостаточности, продолжают оставаться важнейшими проблемами клинической кардиологии. Недавно сообщалось, что распространенность ХСН среди взрослого населения составляет не менее 2% [1], но реальным представляется показатель 7% в общей популяции, представленный российскими экспертами [2]. Более того, прогнозируется развитие ХСН на протяжении всей жизни у каждого четвертого человека [3]. При этом в течение 5 лет после установления диагноза ХСН выживает лишь каждый второй больной [4].

Около половины пациентов с ХСН имеют сниженную фракцию выброса (ХСНснижФВ) левого желудочка (40% или менее) [1]. Их терапия проводилась по алгоритму, согласно которому рекомендовалось начинать лечение в последовательности, соответствовавшей хронологическому порядку, в котором проводились успешные рандомизированные клинические исследования с осторожным титрованием доз каждого препарата. Терапия была направлена в первую очередь на ингибицию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, неприлизина и симпатоадреналовой системы путем назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) II, ингибиторов рецепторов ангиотензина-неприлизина, бета-адреноблокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (AMP) [5, 6]. Однако в недавних исследованиях ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГК2) обеспечивали дальнейшее улучшение клинических исходов, особенно у пациентов с ХСНснижФВ. Препараты класса ИНГК2 создавались для улучшения гликемического контроля у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, а сердечно-сосудистые исходы оценивались в крупных рандомизированных исследованиях для оценки их безопасности. Между тем оказалось, что ИНГК2 – единственный класс гипогликемизирующих препаратов, способных снижать риск госпитализации пациентов с СД 2-го типа по поводу сердечной недостаточности и ее неблагоприятных исходов. Последующие рандомизированные исследования дапаглифлозина (DAPA-HF) и эмпаглифлозина (EMPEROR-Reduced) подтвердили этот эффект у больных ХСНснижФВ не только с СД 2-го типа, но и без него [7, 8].

Настоящий обзор включает новые данные о применении ИНГК2 у больных с ХСН, которые привели к сущ-

ственной переработке клинических рекомендаций по лечению данной патологии. Рассматриваются возможные механизмы улучшения прогноза, в т. ч. снижения смертности, при использовании ИНГК2 у пациентов с ХСН.

## ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОТ ГИПОТЕЗЫ К ДОКАЗАТЕЛЬСТВАМ

Рандомизированное исследование EMPA-REG OUTCOME, в котором участвовали 7 020 пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД 2-го типа, впервые продемонстрировало возможность снижения числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при использовании ИНГК2 [9]. Другие исследования ИНГК2 в популяциях больных с СД 2-го типа и высоким риском атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (DECLARE-TIMI 58, CANVAS и VERTIS CV) подтвердили значимое снижение риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности примерно на 20–30% [10–12]. Поскольку эффективность ИНГК2, по-видимому, не связана с их гипогликемическим действием, предполагалось, что они способны оказаться столь же результативными и у больных с ХСН без СД. Эта гипотеза оценивалась в исследованиях DAPA-HF [7] и EMPEROR-Reduced [8] с участием пациентов с ХСНснижФВ в сочетании с СД 2-го типа или без него.

DAPA-HF – первое специально организованное исследование ИНГК2 (дапаглифлозина) у больных с ХСНснижФВ (58% без СД), получавших оптимальное ее лечение [7]. После рандомизации пациенты с ХСН II, III или IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов (NYHA) получали дапаглифлозин в дозе 10 мг 1 раз в сутки ( $n = 2\ 373$ ) или плацебо ( $n = 2\ 371$ ) в дополнение к рекомендованной терапии. В среднем через 18,2 мес. наблюдения в группе дапаглифлозина отмечалось значительное снижение суммарной частоты событий, составлявших первичную конечную точку, – госпитализация с ХСН или срочное применение внутривенной терапии ХСН, сердечно-сосудистая смерть (16,3% против 21,2% в группе плацебо; относительный риск – OR 0,74 при 95%-ном доверительном интервале – DI 0,65–0,85;  $p < 0,001$ ). В группе дапаглифлозина реже регистрировались оба компонента первичной конечной точки – первое ухудшение течения ХСН (10,0% против 13,7% в группе плацебо; OR 0,70 при 95% DI 0,59–0,83;  $p = 0,00001$ ) и смерть от сердечно-сосудистых причин (9,6% против 11,5% в группе плацебо;

ОР 0,82 при 95% ДИ 0,69–0,98;  $p = 0,03$ ), а также смерть от любой причины (11,6% против 13,9%; ОР 0,83 при 95% ДИ 0,71–0,97;  $p = 0,022$ ). Дапаглифлозин быстро уменьшал симптомы ХСН по Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, улучшая качество жизни по сравнению с плацебо. Результаты лечения оказались аналогичными у пациентов с СД и без него, с сердечной недостаточностью ишемической и неишемической этиологии, с фракцией выброса выше или ниже медианы обследованной популяции [7]. Согласно ретроспективным анализам в подгруппах, сопутствующая терапия сакубитрилом/валсартаном, AMP не изменяла преимущества дапаглифлозина [13, 14].

Во втором подобном исследовании EMPEROR-Reduced участвовали пациенты с ХСНснжФВ II, III или IV функционального класса по классификации NYHA, которых randomизировали для приема ИНГК2 эмпаглифлозина (10 мг 1 раз в сутки;  $n = 1\,863$ ) или плацебо ( $n = 1\,867$ ) в дополнение к рекомендованной терапии [8]. В течение в среднем 16 мес. наблюдения события комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализация по поводу ухудшения течения ХСН) регистрировались у 19,4% пациентов

в группе эмпаглифлозина и у 24,7% больных в группе плацебо (ОР 0,75 при 95% ДИ 0,65–0,86;  $p < 0,001$ ). Влияние эмпаглифлозина на риск наступления первичной конечной точки не зависело от наличия (у 50% обследованных) или отсутствия (у 50% обследованных) СД 2-го типа. Ретроспективный анализ в подгруппах подтвердил эффективность эмпаглифлозина вне зависимости от приема сакубитрила/валсартана или AMP [15, 16]. Симптомы ХСН по Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire быстро уменьшались, а качество жизни улучшалось при терапии эмпаглифлозином по сравнению с плацебо [17, 18]. Общее количество госпитализаций по поводу ХСН оказалось значительно меньшим в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо (ОР 0,69 при 95% ДИ 0,59–0,81;  $p < 0,001$ ). Однако риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в группе эмпаглифлозина уменьшился недостоверно (ОР 0,92 при 95% ДИ 0,75–1,12), что контрастировало с результатом исследования DAPA-HF при применении дапаглифлозина [7].

В таблице представлены исходные характеристики пациентов, получавших дапаглифлозин в исследовании DAPA-HF и эмпаглифлозин в исследовании EMPEROR-Reduced [7, 8].

■ **Таблица.** Сравнение исходных характеристик пациентов, участвовавших в исследованиях DAPA-HF и EMPEROR-Reduced  
■ **Table.** Comparison of baseline characteristics of patients in the DAPA-HF and EMPEROR-Reduced trials

Характеристики пациентов	DAPA-HF	EMPEROR-Reduced
	Дапаглифлозин ( $n = 2373$ )	Эмпаглифлозин ( $n = 1863$ )
Возраст, годы	66,2 ± 11,0	67,2 ± 10,8
Женщины, %	23,8	23,5
Сахарный диабет, %	41,8	49,8
Ишемическая кардиомиопатия, %	55,5	52,8
ХСНснжФВ II функционального класса, %	67,7	75,1
Фракция выброса левого желудочка, %	31,2 ± 6,7	27,7 ± 6,0
NT-proBNP, пг/мл	1428 (857, 2655)	1887 (1077, 3429)
Госпитализация по поводу ХСН за последний год, %	47,4	31,0
Фибрилляция предсердий, %	38,6	35,6
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	66,0 ± 19,6	61,8 ± 21,7
<b>Лечение ХСН</b>		
Ингибиторы АПФ/БРА II, %	84,6	70,5
Сакубитрил/валсартан, %	10,5	18,3
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, %	71,5	70,1
Бета-адреноблокаторы, %	96,0	94,7
Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, %	26,2	31,0
Сердечная ресинхронизирующая терапия, %	8,0	11,8

Примечание. NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Обусловлено ли различие во влиянии дапаглифлозина и эмпаглифлозина на риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХСНснжФВ большей тяжестью ХСН у участников EMPEROR-Reduced с невозможностью улучшить их выживаемость или это было связано с особенностями молекул ИНГК2 – оставалось неясным [19]. Первый вариант объяснения не имеет подтверждения, поскольку в исследовании EMPEROR-Reduced именно в подгруппе пациентов с фракцией выброса левого желудочка  $\leq 30\%$  эмпаглифлозин значительно снижал риск событий первичной конечной точки, тогда как в подгруппе больных с величиной этого показателя  $> 30\%$  влияние ИНГК2 и плацебо практически не различались (ОР 0,99 при 95% ДИ 0,76–1,31) [8]. Между тем F. Zannad et al. [20] опубликовали метаанализ исследований DAPA-HF и EMPEROR-Reduced с выводом о том, что ИНГК2 значительно снижают риск сердечно-сосудистой (ОР 0,86 при 95% ДИ 0,76–0,98) и общей смертности (ОР 0,87 при 95% ДИ 0,77–0,98) у больных с ХСНснжФВ, хотя этот эффект наблюдался только при лечении дапаглифлозином, но не эмпаглифлозином. В недавнем метаанализе X. Zou et al. [21] показано, что ИНГК2 как класс в целом не снижают общую смертность больных с ХСН, что подтверждает уникальность результатов лечения дапаглифлозином в исследовании DAPA-HF [7].

## ОТ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

После получения результатов исследований DAPA-HF и EMPEROR-Reduced сформировалось представление об особой роли ИНГК2, по меньшей мере дапаглифлозина и эмпаглифлозина, в лечении ХСН [22]. При их использовании снижался суммарный показатель «сердечно-сосудистая смерть» плюс госпитализация по поводу ХСН, причем в равной мере у пациентов с СД и без СД. Значительная польза ИНГК2 не зависела от исходной терапии ХСНснжФВ и отмечалась уже в первый месяц лечения, быстро уменьшались симптомы и улучшалось качество жизни. У больных с сочетанием ХСНснжФВ и сниженной функции почек ИНГК2 снижали риск неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов [8, 23]. ИНГК2 отличают простота применения (1 раз в сутки в фиксированной дозе без титрации), модулирующее влияние на уровень артериального давления у пациентов с ХСНснжФВ [14, 24], безопасность в отношении значительных гипогликемий (при наличии или отсутствии СД) и кетоацидоза, а также гиперкалиемии [7, 8, 25, 26].

Не все представители определенного класса препаратов способны улучшать исходы у пациентов с ХСНснжФВ, ярким примером могут являться бета-адреноблокаторы. Поскольку только дапаглифлозин и эмпаглифлозин оценивались в отношении их влияния на исходы ХСНснжФВ, неизвестно, оказывают ли другие ИНГК2 аналогичные положительные эффекты у данной категории больных. Поэтому только эти два представителя класса ИНГК2 следует применять для лечения ХСНснжФВ согласно новым рекомендациям Европейского общества кардиологов

по диагностике и лечению сердечной недостаточности [4]. Указанные рекомендации содержат принципиально новый алгоритм лечения ХСНснжФВ. Теперь у больных с ХСНснжФВ II, III или IV функционального класса по классификации NYHA дапаглифлозин и эмпаглифлозин с классом рекомендаций I и уровнем доказательства A должны применяться как можно раньше в составе четырехкомпонентной терапии, каждый элемент которой имеет убедительные доказательства улучшения исходов у таких пациентов. Кроме ИНГК2, это ингибиторы АПФ или сакубитрил/валсартан, бета-адреноблокаторы, AMP (при задержке жидкости дополнительно показаны петлевые диуретики) [4]. Предвосхищая эти изменения рекомендаций, M. Vaduganathan et al. [27], основываясь на результатах исследований EMPHASIS-HF [28], PARADIGM-HF [29] и DAPA-HF [7], опубликовали результаты прогноза выживаемости пациентов с ХСНснжФВ при четырехкомпонентной терапии (сакубитрил/валсартан, бета-адреноблокатор, AMP и ИНГК2) по сравнению с традиционным лечением (ингибитор АПФ или БРА II и бета-адреноблокатор). Первый из вариантов терапии имел право рассматриваться в качестве нового стандарта, т. к. способен продлить жизнь 80-летнего больного с ХСНснжФВ на 1,4 года, а 55-летнего – на 6,3 года по сравнению с традиционным лечением. Позднее J. Tromp et al. [30] в метаанализе 75 исследований ( $n = 95\,444$ ) подтвердили, что комбинация «сакубитрил/валсартан, бета-адреноблокатор, AMP и ИНГК2» являлась наиболее эффективной в снижении смертности от всех причин (ОР 0,39 при 95% ДИ 0,31–0,49) у пациентов с ХСНснжФВ по сравнению с отсутствием лечения. M. Packer и J.J.V. McMurray убедительно обосновали целесообразность достаточно быстрого (в течение 2–4 нед.) начала применения всех средств четырехкомпонентной терапии для снижения заболеваемости и смертности пациентов с ХСНснжФВ [31].

В американских рекомендациях по лечению сердечной недостаточности 2022 г. [32] четырехкомпонентная терапия сакубитрилом/валсартаном, бета-адреноблокаторами с доказанной эффективностью, AMP и ИНГК2 также представлена в виде нового стандарта медикаментозной терапии ХСНснжФВ. Однако американские эксперты утверждают, что сакубитрил/валсартан должен быть предпочтительным модулятором ренин-ангиотензиновой системы с рекомендацией класса 1a, а ингибиторы АПФ или БРА II могут использоваться, когда применение сакубитрила/валсартана невозможно. В европейских рекомендациях сакубитрил/валсартан рассматривается в качестве замены ингибитора АПФ (рекомендация IB) у подходящих у пациентов с сохраняющимися симптомами, хотя сакубитрил/валсартан можно рассматривать как препарат первой линии [4].

Польза применения ИНГК2 в американских рекомендациях по лечению сердечной недостаточности распространена за пределы терапии ХСНснжФВ [32]. На стадии A (риск ХСН) ИНГК2 показаны больным СД 2-го типа с сердечно-сосудистым заболеванием или высоким риском его развития (класс рекомендаций 1a). На стадии

С (ХСН с симптомами) у пациентов с ХСН и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (41–49%) ИНГК2 имеют класс рекомендаций 2а, тогда как ингибиторы АПФ, БРА II, сакубитрил/валсартан, AMP и бета-адреноблокаторы с доказанной эффективностью – класс рекомендаций 2б. На стадии С у больных с ХСН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка ( $\geq 50\%$ ) ИНГК2 имеют класс рекомендаций 2а, тогда как БРА II, сакубитрил/валсартан и AMP – класс рекомендаций 2б.

Новые принципы лечения ХСН с умеренно сниженной и сохраненной фракцией выброса с использованием ИНГК2 представлены в американских, но не в европейских рекомендациях, т. к. позитивные результаты рандомизированного исследования эмпаглифлозина в EMPEROR-Preserved у 5 988 больных с фракцией выброса более 40% [33] были опубликованы одновременно с текстом европейских рекомендаций. Недавно в пресс-релизе рандомизированного исследования ИНГК2 дапаглифлозина DELIVER у 6 263 больных ХСН с фракцией выброса более 40% [34] также сообщалось о значительном снижении риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или ухудшения течения ХСН по сравнению с плацебо<sup>1</sup>. Подробные результаты исследования DELIVER будут представлены на Конгрессе Европейского общества кардиологов 2022 г. ИНГК2 – первый в истории класс препаратов с доказанным влиянием на исходы – смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализацию по поводу сердечной недостаточности у больных с ХСН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Позитивные сердечно-сосудистые и почечные эффекты ИНГК2 при лечении пациентов с ХСН, по-видимому, являются многофакторными и продолжают изучаться [35, 36]. Некоторые из них, признававшиеся весьма вероятными, остаются предметом дискуссий.

Улучшение сердечно-сосудистых исходов при лечении ХСН с помощью ИНГК2 проявляется быстро [37, 38], что предполагает более острые эффекты, чем просто улучшение кардиометаболического профиля, гемодинамические изменения, возможно, играют ключевую роль. Высказывалось предположение, что ИНГК2 улучшают сердечно-сосудистые исходы за счет диуретического действия, приводящего к снижению объема циркулирующей крови, преднагрузки и постнагрузки на сердце [39]. Действительно, ИНГК2 вызывают осмотический диурез вследствие глюкозурии и натрийуреза, но его вклад в улучшение исходов сердечной недостаточности на фоне терапии петлевыми диуретиками остается неясным. Глюкозурия и осмотический диурез зависят от концентрации глюкозы в крови, поэтому они не объясняют аналогичную выгоду

<sup>1</sup> FARXIGA met primary endpoint in DELIVER Phase III trial, reducing risk of cardiovascular death or worsening heart failure in patients with preserved ejection fraction. May 05, 2022. Available at: <https://wwwastrazeneca-us.com>.

при лечении ХСН у больных с СД и без СД [7, 8]. Кроме того, у большинства участников исследования DAPA-HF дозы диуретиков не изменялись в период наблюдения и существенно не различались в группах дапаглифлозина и плацебо [7]. Показано, что дапаглифлозин и петлевой диуретик бутметанид снижали уровень натрия и объем интерстициальной жидкости. Однако дапаглифлозин практически не влиял на объем плазмы, тогда как бутметанид значительно уменьшал внутрисосудистый объем [40]. Поэтому ИНГК2 получили в литературе название «умные диуретики», в отличие от петлевых диуретиков, не вызывающие неблагоприятной компенсаторной нейрогормональной активации [41]. Другими отличиями ИНГК2 от традиционных диуретиков являются их урикозурический эффект [42], а также способность улучшать эндотелиальную функцию и уменьшать жесткость аорты [43].

Антигипертензивный эффект ИНГК2 ранее считался вторичным по отношению к диурезу и натрийурезу, но, учитывая, что он сохраняется даже при снижении скорости клубочковой фильтрации, предполагается его обусловленность улучшением эндотелиальной функции, уменьшением ригидности артерий и снижением активности симпатической нервной системы [44]. Согласно результатам метаанализа антигипертензивный эффект ИНГК2 невелик: по данным амбулаторного мониторирования артериальное давление снижалось на 3,62/1,70 мм рт. ст. по сравнению с плацебо [45]. Эта степень снижения артериального давления благоприятна в контексте сердечно-сосудистых заболеваний, но не объясняет впечатляющие преимущества ИНГК2 в снижении риска неблагоприятных исходов ХСН.

Снижение веса у больных СД 2-го типа при лечении ИНГК2 в среднем составляло не более 2% [46]. Однако в настоящее время нет доказательств уменьшения массы тела на фоне приема ИНГК2 у пациентов с ХСН без СД. Кроме того, несмотря на высокую распространенность ожирения при ХСН, имеется недостаточно данных о пользе снижения веса на функцию сердца и исходы у таких пациентов. Также известен «парадокс ожирения» в отношении больных с ХСН, хотя его механизм остается неясным [47]. Следовательно, сама по себе потеря веса не может объяснить улучшение исходов ХСН под влиянием ИНГК2.

Терапия ИНГК2 связана с увеличением продукции эритропоэтина в почках, массы эритроцитов и гематокрита [48]. Такие изменения могут способствовать улучшению сердечно-сосудистых исходов у больных с ХСН. В то же время при применении дарбэпётина альфа не отмечалось положительного влияния на смертность у пациентов с ХСН и СД [49].

Гипертрофия, фиброз и воспаление миокарда приводят к ремоделированию сердца при ХСН, которое признается основным фактором, определяющим ее тяжесть [50]. ИНГК2 уменьшали ремоделирование миокарда у пациентов с СД 2-го типа и гипертрофией левого желудочка, но не у больных с ХСН [51]. Это повышает вероятность прямого кардиотропного эффекта ИНГК2 при ХСН за пределами снижения нагрузки на желудочки и влияния на ремоделирование миокарда.

В физиологических условиях почти 90% энергии сердца образуется в результате митохондриального окислительного метаболизма свободных жирных кислот и глюкозы, в меньшей степени – лактата, кетонов и аминокислот. ИНГК2 увеличивают синтез кетонов в печени и снижают их выведение с мочой, вызывая легкую стабильную гиперкетонемию. В этих условиях кетоновые тела («супертопливо») свободно захватываются сердцем и почками, окисляются предпочтительнее жирных кислот и глюкозы, обеспечивают большую выработку аденоzin трифосфата при меньшем потреблении кислорода [52]. Предполагается, что сердечно-сосудистые преимущества ИНГК2 могут быть связаны с указанным сдвигом энергетического метаболизма сердца, улучшающим эффективность его работы.

При СД 2-го типа и ХСН наблюдается активация натрий-водородного обменника 1, в результате чего значительно повышается внутрицитозольное содержание натрия. Это способствует притоку кальция в кардиомиоциты и оттоку кальция из митохондрий в цитозоль, что сопровождается подавлением сократительной функции [53]. Терапия ИНГК2 снижает содержание натрия в цитозоле кардиомиоцитов путем ингибирования натрий-водородного обменника 1 и натрий-глюкозного котранспортера 1 вне зависимости от статуса СД [54], что может улучшить электрохимические характеристики миокарда и функцию сердечно-сосудистой системы [55].

Аутофагия – механизм поддержания клеточного физиологического равновесия путем удаления потенциально опасных элементов и рециркуляции клеточных компонентов как адаптивная реакция на метаболический стресс, гипоксию и голодание. Экспериментальная индукция аутофагии при ХСН играет позитивную роль, т. к. приводит к избавлению от митохондрий с нарушенной функцией, которые являются основным источником реактивных форм кислорода, способствующих окислительному стрессу и воспалению. Предполагается, что имитация истощения питательных веществ при постоянной глюкозурии способствует аутофагии и может вносить вклад в сердечно-сосудистые преимущества терапии ИНГК2 [56].

Адипокины лептин и адипонектин являются цитокинами, первый из которых способствует увеличению потребления пищи и ожирению, а второй оказывает кардиопротективное и антиатеросклеротическое действие [57]. У пациентов с ХСН выявляется повышение концентрации лептина в сыворотке, которое связано с ремоделированием сердца, воспалением и фиброзом миокарда [58]. ИНГК2 снижают уровень лептина и увеличивают концентрацию адипонектина в сыворотке, что может способствовать кардиопротекции [59]. Однако эти эффекты могут просто отражать изменения, вторичные по отношению к снижению веса и липолизу.

Точные механизмы, обеспечивающие конкретные преимущества ИНГК2 при лечении ХСН, окончательно не определены и являются предметом ряда проводимых в настоящее время исследований. Но это не препятствует применению ИНГК2 в практической работе в период быстрого накопления оптимистической информации

о препаратах данного класса. Для клинициста представляют интерес данные об особенностях действия отдельных молекул ИНГК2, которые могут влиять на выбор определенного лекарственного средства.

## ДАПАГЛИФЛОЗИН ИЛИ ЭМПАГЛИФЛОЗИН – КАКОЙ ПРЕПАРАТ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЕЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ?

В рекомендациях по лечению ХСН представлены два ИНГК2 – дапаглифлозин и эмпаглифлозин [4, 32]. Означает ли это идентичность указанных молекул во влиянии на прогноз ХСН, исходя из данных проведенных исследований? Имеются ли у сопоставляемых ИНГК2 какие-либо индивидуальные преимущества?

Снижение риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин наблюдалось только в исследовании дапаглифлозина DAPA-HF [7], но не эмпаглифлозина EMPEROR-Reduced [8]. В ретроспективном анализе DAPA-HF [60] показано существенное снижение риска суммы событий – первый случай любой серьезной желудочковой аритмии, внезапная остановка сердца с реанимацией или внезапная смерть (ОР 0,79 при 95% ДИ 0,63–0,99;  $p = 0,037$ ). Поскольку 41% случаев сердечно-сосудистой смерти у участников DAPA-HF оказались внезапными, эти уникальные для ИНГК2 данные заслуживают внимания врачей, выбирающих конкретный препарат для лечения ХСНснжФВ.

В другом субанализе DAPA-HF всех больных с ХСНснжФВ разделили по Rockwood на «нехрупких» (50,4%), «более хрупких» (33,9%) и «самых хрупких» (15,7%). Дапаглифлозин по сравнению с плацебо снижал риск ухудшения течения ХСН, сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин, а также улучшал симптомы, физические функции и качество жизни независимо от уровня хрупкости. Однако абсолютное уменьшение клинических проявлений и улучшение состояния здоровья оказалось больше у самых хрупких пациентов [61]. Эти выводы важны, учитывая распространенное нежелание врачей назначать лекарства пациентам, которых они считают хрупкими.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании DARE-19 эмпаглифлозин изучался у 1 250 больных с кардиометаболическими факторами риска, госпитализированных по поводу COVID-19 [62]. За период наблюдения 30 дней события первичной конечной точки (дисфункция органов или смерть) имели тенденцию к урежению в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо (ОР 0,80 при 95% ДИ 0,58–1,10;  $p = 0,17$ ), также как частота летального исхода (ОР 0,77 при 95% ДИ 0,52–1,16) и нежелательных явлений (10,6% и 13,3% случаев соответственно).

Объединенный анализ данных об участниках исследований DAPA-HF и DAPA-CKD без СД ( $n = 4\,003$ ) показал, что лечение дапаглифлозином снижает заболеваемость впервые выявленным СД 2-го типа [63]. Эффект, подобный влиянию метформина, на профилактику СД 2-го типа отмечался без изменения уровня гемоглобина A1c, что

свидетельствует не о маскировке гипергликемии гипогликемизирующим препаратом, а о существенном влиянии на патогенез СД, возможно, улучшении функции β-клеток или усилении чувствительности к инсулину.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия терапия ХСН принципиально изменилась. Недавний существенный прогресс в ее лечении связывают с внедрением в практику ИНГК2 [64]. Этим препаратам присуще большинство качеств идеального средства для лечения ХСНснжФВ, в т. ч. единая доза без необходимости титрации, однократный прием в сутки,

раннее позитивное влияние на клинические исходы и качество жизни, благоприятный профиль безопасности и переносимости с частотой серьезных побочных эффектов, не отличающийся от плацебо. В новых клинических рекомендациях по лечению ХСН упоминаются ИНГК2 дапаглифлозин и эмпаглифлозин. При этом на выбор врачебной тактики могут повлиять особенности доказательной базы этих препаратов, в частности снижение сердечно-сосудистой и общей смертности в рандомизированном исследовании дапаглифлозина.



Поступила / Received 11.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2022

Принята в печать / Accepted 09.09.2022

## Список литературы / References

1. Tsao C.W., Aday A.W., Almarzoog Z.I., Alonso A., Beaton A.Z., Bittencourt M.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153–e639. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052>.
2. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;(11):4083. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
3. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;(11):4083. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
4. Vasan R.S., Enserro D.M., Beiser A.S., Xanthakos V. Lifetime Risk of Heart Failure Among Participants in the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(3):250–263. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.043>.
5. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehab368>.
6. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 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 Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehw128>.
7. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E., Colvin M.M. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137–e161. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>.
8. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Kober L., Kosiborod M.N., Martinez F.A. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
9. Packer M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Pocock S.J., Carson P. et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.
10. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
11. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erondu N. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
12. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O., Kato E.T., Cahn A. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
13. Cannon C.P., Pratley R., Dagogo-Jack S., Mancuso J., Huycck S., Masiukiewicz U. et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1425–1435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>.
14. Docherty K.F., Jhund P.S., Inzucchi S.E., Kober L., Kosiborod M.N., Martinez F.A. et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*. 2020;41(25):2379–2392. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa183>.
15. Packer M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Pocock S.J. et al. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021;42(6):671–680. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa968>.
16. Ferreira J.P., Zannad F., Pocock S.J., Anker S.D., Butler J., Filippatos G. et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(11):1397–1407. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.044>.
17. Butler J., Anker S.D., Filippatos G., Khan M.S., Ferreira J.P., Pocock S.J. et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021;42(13):1203–1212. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1007>.
18. Packer M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Pocock S.J. et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):326–336. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783>.
19. Jarcho J.A. More Evidence for SGLT2 Inhibitors in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1481–1482. <https://doi.org/10.1056/NEJM2027915>.
20. Zannad F., Ferreira J.P., Pocock S.J., Anker S.D., Butler J., Filippatos G. et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819–829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9).
21. Zou X., Shi Q., Vandvik P.O., Guyatt G., Lang C.C., Parpia S. et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2022;175(6):851–861. <https://doi.org/10.7326/M21-4284>.
22. Butler J., Zannad F., Filippatos G., Anker S.D., Packer M. Ten lessons from the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1991–1993. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2009>.
23. McMurray J.J.V., Wheeler D.C., Stefánsson B.V., Jongs N., Postmus D., Correa-Rotter R. et al. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2021;9(1):807–820. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.06.017>.
24. Böhm M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Pocock S.J. et al. Empagliflozin Improves Cardiovascular and Renal Outcomes in Heart Failure Irrespective of Systolic Blood Pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(13):1337–1348. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.049>.
25. McMurray J.J.V., Wheeler D.C., Stefánsson B.V., Jongs N., Postmus D., Correa-Rotter R. et al. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2021;143(5):438–448. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675>.
26. Tuttle K.R., Levin A., Nangaku M., Kadowaki T., Agarwal R., Hauske S.J. et al. Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Pooled Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2022;45(6):1445–1452. <https://doi.org/10.2337/dc21-2034>.
27. Vaduganathan M., Claggett B.L., Jhund P.S., Cunningham J.W., Pedro Ferreira J., Zannad F. et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10244):121–128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0).

28. Zannad F., McMurray JJ., Krum H., van Veldhuisen DJ., Swedberg K., Shi H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>.
29. McMurray JJ., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>.
30. Tromp J., Ouwerkerk W., van Veldhuisen DJ., Hillege H.L., Richards A.M., van der Meer P. et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2022;10(2):73–84. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.09.004>.
31. Packer M., McMurray JJ.V. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):882–894. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2149>.
32. Heideneich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):e263–e421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>.
33. Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Bocchi E., Böhm M. et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
34. Solomon S.D., Vaduganathan M., Claggett B.L., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F. et al. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. *JACC Heart Fail.* 2022;10(3):184–197. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.11.006>.
35. Gronda E., Lopaschuk G.D., Arduini A., Santoro A., Benincasa G., Palazzuoli A. et al. Mechanisms of action of SGLT2 inhibitors and their beneficial effects on the cardiorenal axis. *Can J Physiol Pharmacol.* 2022;100(2):93–106. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2021-0399>.
36. Dyck J.R.B., Sossalla S., Hamdani N., Coronel R., Weber N.C., Light P.E. et al. Cardiac mechanisms of the beneficial effects of SGLT2 inhibitors in heart failure: Evidence for potential off-target effects. *J Mol Cell Cardiol.* 2022;167:17–31. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.03.005>.
37. Packer M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Pocock S.J. et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation.* 2021;143(4):326–336. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783>.
38. Berg D.D., Jhund P.S., Docherty K.F., Murphy S.A., Verma S., Inzucchi S.E. et al. Time to clinical benefit of dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6(5):499–507. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7585>.
39. Pabel S., Hamdani N., Luedde M., Sossalla S. SGLT2 Inhibitors and Their Mode of Action in Heart Failure—Has the Mystery Been Unravelled? *Curr Heart Fail Rep.* 2021;18(5):315–328. <https://doi.org/10.1007/s11897-021-00529-8>.
40. Wilcox C.S., Shen W., Boulton D.W., Leslie B.R., Griffen S.C. Interaction Between the Sodium-Glucose-Linked Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin and the Loop Diuretic Bumetanide in Normal Human Subjects. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(4):e007046. <https://doi.org/10.1161/HAHA.117.007046>.
41. Hallow K.M., Helmlinger G., Greasley P.J., McMurray J.J.V., Boulton D.W. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):479–487. <https://doi.org/10.1111/dm.13126>.
42. Novikov A., Fu Y., Huang W., Freeman B., Patel R., van Ginkel C. et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;316(1):F173–F185. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00462.2018>.
43. Correale M., Lamacchia O., Ciccarelli M., Dattilo G., Tricarico L., Brunetti N.D. Vascular and metabolic effects of SGLT2i and GLP-1 in heart failure patients. *Heart Fail Rev.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10157-y>.
44. van Ruiten C.C., Smits M.M., Kok M.D., Serné E.H., van Raalte D.H., Kramer M.H.H. et al. Mechanisms underlying the blood pressure lowering effects of dapagliflozin, exenatide, and their combination in people with type 2 diabetes: a secondary analysis of a randomized trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):63. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01492-x>.
45. Georgianos P.I., Agarwal R. Ambulatory Blood Pressure Reduction With SGLT-2 Inhibitors: Dose-Response Meta-analysis and Comparative Evaluation With Low-Dose Hydrochlorothiazide. *Diabetes Care.* 2019;42(4):693–700. <https://doi.org/10.2337/dc18-2207>.
46. Janež A., Fioretto P. SGLT2 Inhibitors and the Clinical Implications of Associated Weight Loss in Type 2 Diabetes: A Narrative Review. *Diabetes Ther.* 2021;12(8):2249–2261. <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01104-z>.
47. Brgdar A., Gharbin J., Elawad A., Khalafalla S., Bishaw A., Balogun A.F. et al. The Effects of Body Mass Index on In-Hospital Mortality and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Nationwide Analysis. *Cureus.* 2022;14(2):e22691. <https://doi.org/10.7759/cureus.22691>.
48. Thiele K., Rau M., Hartmann N.K., Möllmann J., Jankowski J., Böhm M. et al. Effects of empagliflozin on erythropoiesis in patients with type 2 diabetes: Data from a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(12):2814–2818. <https://doi.org/10.1111/dom.14517>.
49. Swedberg K., Young J.B., Anand I.S., Cheng S., Desai A.S., Diaz R. et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1210–1219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214865>.
50. Aimo A., Vergari G., González A., Barison A., Lupón J., Delgado V. et al. Cardiac Remodelling Part 2: Clinical, Imaging and Laboratory Findings A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(6):944–958. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2522>.
51. Dhingra N.K., Mistry N., Puar P., Verma R., Anker S., Mazer C.D., Verma S. SGLT2 inhibitors and cardiac remodelling: systematic review and meta-analysis of randomized cardiac magnetic resonance imaging trials. *ESC Heart Fail.* 2021;8(6):4693–4700. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13645>.
52. García-Roper A., Santos-Gallego C.G., Zafar M.U., Badimon J.J. Metabolism of the failing heart and the impact of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(4):275–285. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1588886>.
53. Lee T.I., Chen Y.C., Lin Y.K., Chung C.C., Lu Y.Y., Kao Y.H., Chen Y.J. Empagliflozin Attenuates Myocardial Sodium and Calcium Dysregulation and Reverses Cardiac Remodeling in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7):1680. <https://doi.org/10.3390/ijms20071680>.
54. Wichaiyo S., Saengklub N. Alterations of sodium-hydrogen exchanger 1 function in response to SGLT2 inhibitors: what is the evidence? *Heart Fail Rev.* 2022. <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10220-2>.
55. Al-Shamasi A.A., Elkaffash R., Mohamed M., Rayan M., Al-Khater D., Gadeau A.P. et al. Crosstalk between Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors and Sodium-Hydrogen Exchanger 1 and 3 in Cardiometabolic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):12677. <https://doi.org/10.3390/ijms222312677>.
56. Fukushima K., Kitamura S., Tsuji K., Wada J. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Work as a “Regulator” of Autophagic Activity in Overnutrition Diseases. *Front Pharmacol.* 2021;12:761842. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.761842>.
57. Liu L., Shi Z., Ji X., Zhang W., Luan J., Zahr T., Qiang L. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(5):272. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04286-2>.
58. Kamareddine L., Ghantous C.M., Allouch S., Al-Ashmar S.A., Antar G., Kannan S. et al. Between Inflammation and Autophagy: The Role of Leptin-Adiponectin Axis in Cardiac Remodeling. *J Inflamm Res.* 2021;14:5349–5365. <https://doi.org/10.2147/JIR.S322231>.
59. Wu P., Wen W., Li J., Xu J., Zhao M., Chen H., Sun J. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Effect of SGLT2 Inhibitor on Blood Leptin and Adiponectin Level in Patients with Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res.* 2019;51(8):487–494. <https://doi.org/10.1055/a-0958-2441>.
60. Curtain J.P., Docherty K.F., Jhund P.S., Petrie M.C., Inzucchi S.E., Køber L. et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3727–3738. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehab560>.
61. Butt J.H., Dewan P., Merkely B., Belohlávek J., Droždž J., Kitakaze M. et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Post Hoc Analysis of the DAPA-HF Trial. *Ann Intern Med.* 2022;175(6):820–830. <https://doi.org/10.7326/M21-4776>.
62. Kosiborod M.N., Esterline R., Furtado R.H.M., Oscarsson J., Gasparyan S.B., Koch G.G. et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(9):586–594. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00180-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00180-7).
63. Rossing P., Inzucchi S.E., Vart P., Jongs N., Docherty K.F., Jhund P.S. et al. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(1):24–34. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00295-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00295-3).
64. Braunwald E. Heart failure: a 70 year Odyssey. *Eur Heart J.* 2022;43(18):1697–1699. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehac058>.

#### Информация об авторе:

**Канорский Сергей Григорьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; kanorskysg@mail.ru

#### Information about the author:

**Sergey G. Kanorskiy**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy No. 2 of the Faculty of Advanced Training and Professional retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; kanorskysg@mail.ru