

Місце інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу в лікуванні різних фенотипів хронічної серцевої недостатності

М. Ю. Колесник^{1,2,A,D,E,F}, Я. Ю. Майстрович^{1,2,A,B,C,D,E}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка Запорізького державного медичного університету», Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

інгібітори натрій-залежного котранспортеру глюкози, хронічна серцева недостатність, лікування.

Keywords:

sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, congestive heart failure, treatment.

Надійшла до редакції /
Received: 08.12.2023

Після доопрацювання /
Revised: 22.12.2023

Схвалено до друку /
Accepted: 03.01.2024

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:
authors have no conflict of interest to declare.

***E-mail:**
brightglory1@yahoo.com

Кількість пацієнтів із синдромом хронічної серцевої недостатності неухильно зростає в усьому світі, у тому числі в Україні. Майже 50 % хворих на серцеву недостатність мають збережену фракцію викиду лівого шлуночка. Останнім часом відбувся значний прогрес у діагностиці цього фенотипу серцевої недостатності, розроблено чимало діагностичних шкал і практично орієнтованих алгоритмів, проте питання щодо лікування залишається відкритим.

Мета роботи – узагальнити й проаналізувати результати широкомасштабних рандомізованих досліджень і висвітлити можливі патофізіологічні механізми, що лежать в основі «плейотропних» ефектів інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю.

Інгібітори натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу – перший клас протидіабетичних препаратів, який продемонстрував покращення серцево-судинного прогнозу у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка незалежно від наявності цукрового діабету.

Висновки. Доцільність призначення інгібіторів натрій-залежних котранспортерів глюкози 2 типу в когорті пацієнтів із серцевою недостатністю незалежно від фракції викиду лівого шлуночка має найвищий рівень доказовості. Патофізіологічні механізми, що лежать в основі цих ефектів, до кінця не з'ясовані. Подальші випробовування дадуть змогу виділити нові механізми дії, встановити потенційні взаємозв'язки між ними.

Сучасні медичні технології. 2024. № 1(60). С. 60-67

The role of sodium – glucose cotransporter-2 inhibitors in the treatment of different phenotypes of chronic heart failure

M. Yu. Kolesnyk, Ya. Yu. Maistrovych

The number of patients with chronic heart failure syndrome is steadily increasing worldwide and Ukraine is not an exception. About 50 % of patients with heart failure have preserved ejection fraction of left ventricle. Recently, there has been significant progress in the diagnosis of this phenotype of heart failure, many diagnostic scales and practice-oriented algorithms have been developed, but the issue of treatment of chronic heart failure remains open.

Aim of the study. To summarize and analyze the results of large-scale randomized trials and to discuss the possible pathophysiological mechanisms underlying the “pleiotropic” effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.

Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors are the first class of antidiabetic drugs that have demonstrated improved cardiovascular prognosis in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction regardless of the presence of diabetes mellitus.

Conclusions. The necessity of prescribing sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in a cohort of patients with heart failure, regardless of left ventricular ejection fraction, has the highest level of evidence. The pathophysiological mechanisms underlying these effects are not fully understood. Further trials will allow us to identify new mechanisms of action and establish potential relationships between them.

Modern medical technology. 2024;(1):60-67

Світовою тенденцією останніх років є прогресивне збільшення кількості пацієнтів із синдромом хронічної серцевої недостатності (ХСН), серед яких майже 50 % мають збережену фракцію викиду лівого шлуночка (ХСН збер. ФВ ЛШ) [1]. Поширеність, що постійно збільшується, значна захворюваність, висока смертність і, як наслідок, неухильне зростання витрат, пов'язаних із серцевою недостатністю

(CH), є величезним тягарем для системи охорони здоров'я в Україні та всьому світі. За останнє десятиліття відбувся значний прогрес у визначенні та методах діагностики ХСН збер. ФВ ЛШ, розроблено практично орієнтовані діагностичні алгоритми, зосереджені на комплексному застосуванні біомаркерів, методів візуалізації та функціонального тестування [2].

У численних дослідженнях підтверджено ефективність низки препаратів у лікуванні хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН зниж. ФВ ЛШ) [3]. Проте впродовж тривалого часу жодне з великих рандомізованих клінічних випробувань, проведених серед пацієнтів із ХСН збер. ФВ ЛШ, не досягло позитивного результату, хоча деякі статистично значущі покращення визначені в окремих підгрупах.

Зокрема, у дослідженні PEP-CHF (The Perindopril in Elderly People With Chronic Heart Failure) низький рівень залучення та низька частота виникнення подій залишили невизначеним результат щодо впливу периндоприлу на захворюваність і смертність серед пацієнтів похилого віку, що мали ХСН збер. ФВ ЛШ [4]. У дослідженні CHARM-Preserved (Candesartan Cilexetil in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) кандесартан чинив лише помірний недостовірний вплив на зниження загальної кількості госпіталізацій з приводу СН серед пацієнтів із цим фенотипом синдрому [5]. У міжнародному багатоцентровому дослідженні III фази TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial) достовірно та суттєве зниження ризику розвитку первинної кінцевої точки (смерть від серцево-судинних причин, реанімація після зупинки серця або госпіталізації з приводу СН) було зареєстровано тільки в пацієнтів, що були залучені в групу спіронолактону в центрах Північної та Південної Америки (BP 0,82, 95 % ДІ 0,69–0,98; $p = 0,026$), але не в інших географічних регіонах [3]. У дослідженні PARAGON-HF статистично значуще зниження ризику досягнення первинної кінцевої точки (госпіталізації з приводу загострення серцевої недостатності та кардіоваскулярної смертності) було досягнуто тільки в підгрупі жінок і серед осіб із фракцією викиду (ФВ) 45–57 % [6].

Отже, незважаючи на наявність патогенетично обґрунтованих показань до призначення антагоністів ренін-ангіотензин альдостеронової системи (РААС) при серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду ЛШ, наведені клінічні випробування продемонстрували нейтральні результати [4,5]. Ретроспективний перегляд досліджень дав змогу розрізнити підгрупи пацієнтів у межах синдрому, яким призначення блокаторів РААС може бути рекомендовано. Проте ці висновки залишаються предметом дискусій.

Вивчення ефективності препаратів інших класів, що позитивно зарекомендували себе в лікуванні ХСН зниж. ФВ ЛШ (дигоксин, силденафіл) також не виправдало покладених на них сподівань [7]. Все це спонукало до пошуку принципово нових підходів до лікування пацієнтів із ХСН збер. ФВ ЛШ. Найбільш перспективним класом препаратів, що може впливати на прогноз пацієнтів із цим фенотипом ХСН, є інгібітори натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу (iНЗКТГ–2), або гліфлозини.

Мета роботи

Узагальнити й проаналізувати результати широкомасштабних рандомізованих досліджень і висвітлити можливі патофізіологічні механізми, що лежать в основі «плейотропних»

ефектів інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю.

Історія виникнення цього класу препаратів бере початок у XIX столітті з виділення екстракту кори коріння яблуні – флоризину. Спочатку вважали, що ця сполука має жарознижувальні властивості [8]. Проте пізніше виявили, що флоризин викликає глюкозурию, сприяє зниженню рівня цукру в крові, підвищує чутливість до інсуліну, що загалом позитивно впливає на вуглеводний обмін; це обґрунтувало перспективну концепцію щодо розроблення нових методів лікування цукрового діабету. Ці ефекти препарату зумовлені неселективною блокадою натрій-залежних котранспортерів глюкози.

Натрій-залежні котранспортери глюкози (НЗКТГ) є частиною великого сімейства симпортерів, що відповідають за полегшений транспорт різних розчинених речовин, якому сприяє позитивний градієнт натрію. Нині в організмі виявлено два типи натрій-глюкозних котранспортерів (НЗКТГ-1 та НЗКТГ-2). Котранспортери 2 типу майже виключно експресуються в нирковій тканині (у сегментах S1 та S2 проксимальних звивистих канальців), а котранспортери 1 типу, крім нирок (сегмент S3), переважно представлені в тонкому кишківнику, серці та скелетних м'язах [8,9].

У нирках ці протеїни відповідають за реабсорбцію 100 % відфільтрованої глюкози: на частку НЗКТГ-2 припадає до 90 % навантаження, решта 10 % поглинаються котранспортером 1 типу [10]. Загальна реабсорбція глюкози прямо пропорційна кількості відфільтрованої. Проте ця реабсорбційна здатність має природну межу, при перевищенні якої розвивається глюкозурія. У фізіологічних умовах «нирковий поріг фільтрації» відповідає концентрації глюкози в сироватці крові від 10,0 ммоль/л до 11,1 ммоль/л [10,11]. При хронічній гіперглікемії цей поріг може підвищуватись до 13,3 ммоль/л внаслідок збільшення експресії котранспортерів 2 типу. Це збільшення кількості НЗКТГ-2 викликає дезадаптивну реакцію, погіршуючи гіперглікемію, його вважають центральною ланкою в розвитку діабетичної нефропатії [8].

У доклінічних дослідженнях флоризину та його похідних визначили зниження рівня глюкози крові та глікованого гемоглобіну, зменшення мікроальбумінурії, втрату ваги у піддослідних тварин. Проте ці сполуки не були селективними до котранспортерів 2 типу, і їхня дія на кишковий НЗКТГ-1 викликала значні гастро-інтестинальні побічні ефекти та непереносність; це не дало змоги впровадити препарати в клінічну практику. Тому всі наступні розробки та пошуки були спрямовані на синтез сполук, вибірково до НЗКТГ-2.

Сьогодні чотири селективні інгібітори НЗКТГ-2 схвалені Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (FDA) та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA): емпагліфлозин, дапагліфлозин, канагліфлозин та ертугліфлозин [9]. Перші два препарати зареєстровані в Україні. Крім того, ще кілька подібних сполук перебувають на стадії розробки і можуть бути схвалені найближчим часом. З чотирьох препаратів, схвалених FDA та EMA, емпагліфлозин має найбільшу селективність щодо НЗКТГ-2 порівняно з НЗКТГ-1 (5000:1 [12]), а дапагліфлозин, канагліфлозин та ертугліфлозин є менш селективними (>1400:1 [13]; 250:1 та 2200:1 відповідно [14]).

Препарати цього класу покращують глікемічний контроль шляхом підвищення екскреції глюкози нирками. Селективна блокада НЗКТГ-2 призводить до зниження ниркового порога глюкозурії до 4,44–6,67 ммоль/л. Щоб уникнути значних втрат енергії та знизити ризик стрімкого падіння рівня цукру крові котранспортери 1 типу компенсаторно збільшують свою активність з 10 % до 40 %. Це пояснює, чому інгібітори НЗКТГ-2 виводять у середньому близько 50 % відфільтрованої глюкози та в умовах нормоглікемії майже не спричиняють гіпоглікемічні стани [8, 11]. Отже, кількість глюкози, яку виводять нирки, залежить від концентрації глюкози в крові, а також від швидкості клубочкової фільтрації.

У клінічних дослідженнях лікування інгібіторами НЗКТГ-2 і в монотерапії, і в комбінації з іншими гіпоглікемічними препаратами зумовлювало значуще зниження рівня глікованого гемоглобіну (на 0,7–0,8 %), глюкози крові натще та постпрандальної глікемії [10, 11]. Зауважимо, що гіпоглікемічна активність препарату вища в пацієнтів із вищим вихідним рівнем глікованого гемоглобіну.

З 2008 року на вимогу FDA та з 2012 року на вимогу ЕМА всі протидіабетичні препарати мають підтвердити свою кардіометаболічну безпеку під час рандомізованих клінічних досліджень.

Першим дослідженням, що не тільки підтвердило безпеку досліджуваного препарату, але й реально змінило уявлення фахівців про менеджмент цукрового діабету (ЦД) 2 типу, стало EMPA-REG OUTCOME. Це дослідження здійснили в 590 клінічних центрах 42 країн за участю 7020 пацієнтів із ЦД 2 типу та перенесеними серцево-судинними захворюваннями. Учасники дослідження рандомізовані на 3 групи: перша отримувала 25 мг емплагліфлозину 1 раз на добу; друга – 10 мг емплагліфлозину за тією самою схемою; третя – плацебо 1 раз на день. Середня тривалість спостереження становила 3,1 року. За підсумками дослідження продемонстровано достовірне зниження ризику виникнення первинної комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смертність, нефатальний інфаркт, нефатальний інсульт) – на 14 %; кардіоваскулярної смертності – на 38 %, частоти госпіталізацій з приводу серцевої недостатності – на 35 %, смертності від усіх причин – на 32 %. При цьому однакові кардіопротекторні властивості виявлено для обох доз (10 і 25 мг) препарату [15].

У програмі CANVAS (CANVAS/CANVAS R) з вивчення кардіоваскулярної безпеки канагліфлозину виявлені позитивні впливи на серцево-судинні результати (зниження ризику виникнення нефатального інфаркту міокарда чи інсульту, серцево-судинної смертності (3P MACE) та госпіталізації з приводу СН) були нівельовані зареєстрованим достовірним підвищенням ризику ампутацій і переломів нижніх кінцівок [16].

Дослідження DECLARE-TIMI 58 (дапагліфлозін) показало достовірне зниження частоти госпіталізацій з приводу серцевої недостатності на 27 % (і в групі пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) в анамнезі, і в групі без них), а вплив на інші кінцеві точки (серцево-судинна смертність або смертність від усіх причин) не зафіксований [17].

Незважаючи на низку відмінностей у дизайні та групах пацієнтів, що були залучені, ретроспективний аналіз цих до-

сліджень дав змогу зробити висновок, що кардіопротекторні властивості, зокрема вплив на перебіг серцевої недостатності, є клас-специфічним ефектом, притаманним всім іНЗКТГ-2. Крім того, виявлені «плейотропні» ефекти пов'язані не тільки з гіпоглікемічною активністю препаратів. Все це обґрунтувало необхідність нових рандомізованих клінічних досліджень (РКД) із розширенням когорти учасників шляхом залучення пацієнтів без встановленого діагнозу цукрового діабету.

DAPA-HF – перше міжнародне РКД, у якому вивчали вплив іНЗКТГ-2 на перебіг та наслідки СН у популяції пацієнтів із цукровим діабетом і без нього. У дослідження залучені 4744 пацієнти із 410 центрів у 20 країнах світу, що мали симптоми СН, які відповідали II–IV функціональному класу (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) та ФВ менше ніж 40 %. Пацієнтів на етапі рандомізації поділили на 2 групи: перша – крім базисної терапії, отримувала дапагліфлозін 10 мг/добу, друга – плацебо. Медіана спостереження становила 18 місяців. Дапагліфлозін достовірно перевершив плацебо в запобіганні виникненню первинної комбінованої кінцевої точки (госпіталізація з приводу СН, незаплановане звернення до медичного закладу через загострення СН, що потребувало внутрішньовенного введення діуретиків, або серцево-судинна смерть) (відношення ризиків (BP) 0,74; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,65–0,85, $p < 0,0001$) [18].

На тлі лікування дапагліфлозином зменшилась загальна кількість госпіталізацій з приводу серцевої недостатності (первинної та повторної) та серцево-судинної смерті: зареєстровано 567 випадків у групі дапагліфлозину порівняно з 742 випадками в групі плацебо (BP 0,75; ДІ 0,65–0,88, $p = 0,0002$). Особливу увагу привертає те, що результати, отримані в підгрупі пацієнтів із ЦД 2 типу, були аналогічні до результатів, отриманих у підгрупі без ЦД [18].

Рандомізоване подвійне сліпе дослідження III фази EMPEROR-Reduced здійснили у 520 центрах із 20 країн світу. Пацієнтів, що відповідали критеріям залучення (3730 осіб), поділили на 2 групи (у співвідношенні 1:1): перша група ($n = 1863$) – для лікування емплагліфлозином у дозі 10 мг/добу, друга ($n = 1867$) – плацебо. Серед учасників дослідження половина хворих мали цукровий діабет, 73 % – фракцію викиду лівого шлуночка 30 % або менше, 79 % – рівень NT-proBNP щонайменше 1000 пг/мл, 48 % мали розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) менше ніж 60 мл на хвилину на 1,73 м². Всі рандомізовані пацієнти отримували відповідне лікування СН, яке під час дослідження могло змінюватись на клінічний розсуд лікаря відповідно до потреб кожного хворого. Середній термін спостереження становив 16 місяців [19].

У цьому дослідженні емплагліфлозін асоціювався зі зниженням на 25 % комбінованого ризику серцево-судинної смерті або первинної госпіталізації з приводу серцевої недостатності (BP 0,75; 95 % ДІ 0,65–0,86; $p < 0,001$), що насамперед зумовлено зниженням на 31 % ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Оцінений окремо вплив досліджуваного препарату на серцево-судинну смертність був помірним і становив 8 % (BP 0,92; 95 % ДІ 0,75–1,12). Крім того, на фоні терапії емплагліфлозином спостерігали зниження загальної кількості госпіталізацій з приводу серцевої недостатності (BP 0,70; 95 % ДІ 0,58–0,85; $p < 0,001$) й уповільнення

темів зниження рШКФ – різниця між групами становила 1,73 мл/хв на 1,73 м² на рік (95 % ДІ 1,10–2,37; $p < 0,001$). Останній ефект супроводжувався меншим ризиком складних ниркових наслідків (хронічний діаліз / трансплантація нирки або розвиток термінальної стадії хронічної хвороби нирок). Ці переваги продемонстровано незалежно від супутньої терапії та наявності діабету [19].

Дизайн дослідження й отримані результати є зіставними з даними, що одержали під час DAPA-HF. У дослідженні DAPA-HF брали участь переважно пацієнти з легким або помірним ступенем систолічної дисфункції лівого шлуночка і підвищенням рівня натрійуретичного пептиду. У EMPEROR-Reduced результати застосування емпагліфлозину оцінювали в когорті учасників із тяжчим ступенем систолічної дисфункції лівого шлуночка та рівнем натрійуретичних пептидів. Препарати показали однаковий вплив на кінцеві точки незалежно від вихідного статусу ЦД. Як у цьому дослідженні, так і в DAPA-HF користь інгібітора НЗКТГ-2 для первинного комбінованого результату зумовлена передусім зменшенням кількості госпіталізацій з приводу серцевої недостатності.

Одночасно з EMPEROR-Reduced здійснили дослідження EMPEROR-Preserved (рандомізоване плацебо-контрольоване випробування III фази), де вперше оцінювали вплив інгібіторів НЗКТГ-2 на лікування ХСН збер. ФВ ЛШ. До дослідження залучили 5988 осіб, які мали документально підтверджену ХСН (NYHA II–IV) та збережену ФВ ЛШ ($> 40\%$), рандомізували на 2 групи: перша одержувала емпагліфлозин у дозі 10 мг/добу ($n = 2997$), друга – плацебо ($n = 2991$) як доповнення до базової терапії СН. Середній вік пацієнтів становив 72 роки, 45 % жінок. Дві третини пацієнтів мали ФВ ЛШ $\geq 50\%$, медіана ФВ ЛШ становила 54 %, майже половина пацієнтів мала цукровий діабет та рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² на початковому етапі [20].

Дизайн дослідження передбачав визначення трьох кінцевих точок: I – час до розвитку першого випадку серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу серцевої недостатності; II – загальна кількість госпіталізацій з приводу СН (первинна та повторні); III – оцінювання впливу на функцію нирок, яку визначали як зміну нахилу рШКФ. Термін спостереження в середньому становив 26,2 місяця [20].

Первинна кінцева подія виникла у 415 пацієнтів (13,8 %) у групі емпагліфлозину та у 511 (17,1 %) у групі плацебо (BP 0,79; 95% ДІ 0,69–0,90; $p < 0,001$). Первинний композитний результат у групі емпагліфлозину зумовлений насамперед зменшенням ризику первинної госпіталізації з приводу серцевої недостатності (відносне зниження ризику на 28 %). NNT (кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати) для запобігання одному первинному кінцевому результату в цьому випробуванні становила 31 (95 % ДІ 20–69). Статистична значущість поділу для первинної кінцевої точки між групою емпагліфлозину та групою плацебо визначена вже на 18 день лікування (на 18 день BP 0,41; 95% ДІ 0,17–0,99) [20].

Під час дослідження емпагліфлозин значно знижував загальну кількість госпіталізацій з приводу СН (BP 0,73; 95,04 % ДІ 0,61–0,88; $p < 0,0009$). Крім того, виявлено здатність емпагліфлозину достовірно сповільнювати зниження рШКФ. Під час лікування нахил зниження рШКФ з часом був повільнішим у групі емпагліфлозину порівняно з групою плацебо:

-1,25 мл/хв/1,73 м²/рік та -2,62 мл/хв/1,73 м²/рік відповідно (BP 1,36; 99,9 % ДІ 1,06–1,66; $p < 0,0001$) [20].

Зауважимо, що в пацієнтів, які отримували емпагліфлозин, спостерігали початкове зниження показника рШКФ у перші тижні лікування, який надалі повернувся до вихідного рівня. Це підтверджує роль гемодинамічних змін у початковому впливі емпагліфлозину на рШКФ.

Аналіз попередньо визначених підгруп пацієнтів, класифікованих за ФВ ЛШ, наявністю цукрового діабету, віком або функцією нирок (до 20 мл/хв/1,73 м²) показав: емпагліфлозин мав подібний клінічний ефект для всієї когорти учасників.

Дослідження DELIVER – друге РКД, у якому отримано позитивні результати щодо впливу іНЗКТГ-2 на перебіг ХСН збер. ФВ ЛШ. До дослідження залучені 6263 пацієнти з серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка понад 40 % для отримання дапагліфлозину у дозі 10 мг один раз на добу ($n = 3131$) або плацебо ($n = 3132$) на додачу до звичайної терапії. Первинний результат – комбінований показник погіршення перебігу СН (яке визначали як незаплановану госпіталізацію з приводу СН або ургентну госпіталізацію з приводу СН) або серцево-судинної смерті. Оцінювали час до розвитку події. Впродовж періоду спостереження (медіана – 2,3 року) первинний кінцевий наслідок настав у 512 пацієнтів (16,4 %) з групи дапагліфлозину і в 610 учасників (19,5 %) у групі плацебо (BP 0,82; 95 % ДІ 0,73–0,92; $p < 0,001$). Головна перевага дапагліфлозину полягала у зменшенні кількості госпіталізацій із приводу СН із незначним впливом на серцево-судинну смертність. Ефект дапагліфлозину зберігався у всіх пацієнтів, включаючи підгрупи, визначені за фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), наявністю чи відсутністю ЦД [21].

Дослідження EMPEROR-Preserved та DELIVER мають багато спільних рис. По-перше, пацієнти, залучені в обидва дослідження, мали зіставний вік, середню ФВ ЛШ і рШКФ; частка пацієнтів із ФВ ЛШ також зіставна ($> 60\%$). По-друге, в обох дослідженнях основний вплив на первинну кінцеву точку полягав у зменшенні кількості госпіталізацій з приводу СН, без значущого зниження смертності від ССЗ. По-третє, незважаючи на різні компоненти первинної кінцевої точки, відносне зниження, досягнуте в результатах, було аналогічним: 21 % для EMPEROR-Preserved порівняно з 18 % для DELIVER. Ретроспективний аналіз дослідження EMPEROR-Preserved з використанням подібної до визначеної в DELIVER кінцевої точки показав 24 % зниження відносного ризику.

Ці два дослідження дають переконливі докази переваг від застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю з помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка і ХСН збер. ФВ ЛШ, доповнюють результати, що отримані в пацієнтів із ХСН зі зниженою фракцією викиду. Крім того, у цих дослідженнях підтверджено, що зниження серцево-судинного ризику не залежить тільки від гіпоглікемічної активності гліфлозину і від функції нирок, а існують ще й інші додаткові механізми впливу, які нині остаточно не з'ясовані й потребують продовження вивчення.

Останнім часом опубліковану низку праць із поясненням можливих патофізіологічних механізмів, що лежать в основі «плейотропних» ефектів іНЗКТГ-2 [8,9,22–27]. Найбільш клі-

нічно обґрунтовані гіпотези включають покращення серцевого метаболізму та біоенергетики, діуретичні та нефропротекторні ефекти, зменшення запалення та серцевого фіброзу, вплив на обмін заліза, ремоделювання серця, антиішемічні властивості та метаболічні ефекти (втрата ваги, зниження артеріального тиску та рівня сечової кислоти крові).

Покращення метаболізму міокарда / кетогенна дія. За однією з гіпотез, іНЗКТГ-2 зміцують метаболізм міокарда в бік альтернативних джерел енергії. У фізіологічних умовах як субстрат для вироблення АТФ міокард використовує вільні жирні кислоти (до 70 %), глюкозу (до 20 %), меншою мірою – лактат, амінокислоти та кетонів тіла. При цьому серце здатне швидко «переключатися» з одного джерела енергії на інше залежно від доступності субстрату, навантаження, гормонального фону та рівня перфузії тканин. При розвитку серцевої недостатності ця «метаболічна гнучкість» порушується, тому міокард стає більш залежним від окиснення вільних жирних кислот, підвищене використання яких зумовлює надмірне утворення проміжних продуктів окиснення, надалі це спричиняє ригідність міокарда [28].

На фоні терапії гліфлозинами інсулін-незалежне зниження глікемії призводить до компенсаторного зниження рівня інсуліну в плазмі крові, кінцевим результатом чого є збільшення співвідношення глюкозону до інсуліну, яке зумовлює ліполіз і кетогенез. Крім того, блокада котранспортера глюкози 2 типу, ймовірно, порушує виведення кетонових тіл нирками шляхом зменшення їхньої клубочкової фільтрації одночасно зі стимуляцією каналцевої реабсорбції [29]. Підвищена концентрація кетонових тіл (зокрема β -гідроксибутирату) є альтернативним джерелом енергії для міокарда [28,30,31]. Кардіопротекторні ефекти цього субстрату є багатогранними: він підтримує цілісність мітохондрій, зменшуючи утворення активних форм кисню, стабілізує мембранний потенціал клітин, надаючи кардіоміоцитам антиаритмічний ефект [24].

Вплив іНЗКТГ-2 на нирки та діурез. Кардіоренальний синдром – це комплекс нерозривно пов'язаних патофізіологічних станів із залученням серця та нирок, коли гостре чи хронічне ураження одного органа призводить до порушення функції іншого, незалежно від того, який орган уражений першим. Так, у пацієнтів із СН дисфункція нирок може погіршити перебіг кардіальної патології через збільшення затримки натрію та рідини, нейрогуморальну активацію, анемію. Отже, вплив іНЗКТГ-2 на нирки може відігравати важливу роль в опосередкованні позитивного впливу на СН [22].

«Розумний» діуретичний ефект гліфлозинів зумовлений складними патогенетичними механізмами та не обмежується лише стимуляцією осмотичного діурезу, який має визначальне значення в перші дні лікування [32]. На фоні тривалої терапії іНЗКТГ-2 збільшення доставки натрію у дистальний відділ нефрону призводить до зниження активності ПААС, внаслідок чого відбувається розширення аферентної артеріоли клубочка, зниження внутрішньогломерулярного тиску, зменшення гіперфільтрації. У перші тижні лікування клінічно це виявляється зниженням рШКФ у середньому на 2–4 мл/хв/1,73 м² з поступовим відновленням до вихідних значень через 6–12 місяців терапії [8]. У віддаленій перспективі це призводить до зменшення альбумінурії, збереження рШКФ.

Додатковим механізмом діуретичного ефекту гліфлозинів може бути зсув інсулін-глюкагонового співвідношення в бік останнього, що, як відомо, має натрійуретичні властивості, а підвищені концентрації інсуліну призводять до затримки рідини [33]. Підтвердженням цієї гіпотези може бути зниження постпрандіального «антинатрійурезу» з 15 % до 40 % у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу на фоні призначення емпагліфлозину, що виявили у чотиритижневому дослідженні [34]. Цей механізм дії іНЗКТГ-2, ймовірно, робить людей менш чутливими до щоденних коливань у споживанні натрію [32].

Крім того, відносно вища концентрація натрію в каналцях, ймовірно, підвищує ефективність «класичних» діуретиків і посилює дію препаратів, які модулюють тонус ПААС. Це пояснює синергічну дію гліфлозинів у разі їх додаткового призначення. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні Matthew Griffin et al. терапія емпагліфлозином у добовій дозі 10 мг у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічною стабільною СН призводила до значного посилення натрійурезу при додаванні до петльових діуретиків. Цей адитивний ефект зберігався впродовж 14-денного періоду спостереження, не залежав від ступеня глюкозурії, наявності чи відсутності порушення функції нирок, а також не супроводжувався додатковою активацією ПААС [35].

Зменшення запалення та серцевого фіброзу. Запалення є одним із основних факторів розвитку та прогресування ХСН і зі збереженою, і зі зниженою ФВ, а рівень прозапальних цитокінів чітко корелює з тяжкістю захворювання [36,37]. Як відомо, медіатори запалення можуть викликати ендотеліальну дисфункцію та посилювати міокардальний фіброз. Продемонстроване на фоні терапії іНЗКТГ-2 покращення «запального» профілю у пацієнтів із ЦД потенційно може спричинити зниження активності фібротичних змін у міокарді [38,39,40]. Так, у доклінічному дослідженні дапагліфлозин мав виражену антифібротичну дію в постінфарктному серці щурів шляхом пригнічення синтезу колагену [41]. У праці S. Kang et al. показано: емпагліфлозин значно знижував профібротичну активність міофібробластів передсердь [42]. Зниження рівня глюкози може зменшити запальну відповідь макрофагів, оскільки останні використовують глюкозу як основне джерело енергії [43]. Крім того, не виключені глюкозозалежні механізми впливу на запальні шляхи.

NLRP3 (кріопірин) – цитозольний білок, який входить до складу однойменного багатобілкового олігомерного комплексу (інфласоми), що відповідає за активацію запальної відповіді шляхом підвищення секреції інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-18. Результати нещодавніх доклінічних досліджень свідчать, що емпагліфлозин інгібує активність NLRP3-інфласоми незалежно від ступеня зниження рівня глюкози [44,45,46]. Чи є це прямим або опосередкованим впливом інгібіторів НЗКТГ-2 на NLRP3, достеменно не відомо. β -гідроксибутират є ефективним блокаторм NLRP3-інфласоми. Оскільки інгібітори НЗКТГ-2 підвищують рівень циркулюючого β -гідроксибутирату, можливо, деякі з позитивних ефектів блокування НЗКТГ-2 можуть виникати вторинно внаслідок пригнічення кетоном NLRP3-опосередкованого запалення [30].

Вплив на обмін заліза та рівень гемоглобіну. Центральне місце в розвитку та прогресуванні кардіоренального синдрому належить анемії, що може бути і результатом, і причиною захворювання серця та нирок [47].

У численних дослідженнях підтверджено, що застосування іНЗКТГ-2 асоціюється з підвищенням гематокриту та рівня гемоглобіну, механізм якого достовірно не відомий [48]. Початкове зменшення об'єму циркулюючої плазми, зумовлене осмотичним діурезом, є транзиторним, а отже лише частково пояснює цей ефект. У праці Н. Ghanim et al. визначено, що застосування іНЗКТГ-2 (дапагліфлозину) посилює еритропоєз внаслідок пригнічення гепсидину та модуляції інших білків, що регулюють обмін заліза. Крім того, на фоні терапії дапагліфлозином впродовж 12 тижнів спостерігали зниження концентрації феритину та заліза в плазмі крові. Це опосередковано свідчить про збільшення мобілізації та утилізації внутрішньоклітинних запасів феритину для синтезу залізовмісних білків, зокрема гемоглобіну [49].

Отже, підвищення біодоступності, пов'язане з пригніченням гепсидину, а також активація транспортування й утилізації заліза в кровотворенні, напевне, є основними факторами, що зумовлюють підвищення гематокриту на тлі застосування іНЗКТГ-2.

Ремоделювання серця. Позитивний вплив гліфлозінів на ремоделювання ЛШ визначають як один із можливих патофізіологічних механізмів дії при СН. У нещодавно опублікованому метааналізі 13 клінічних досліджень за участю пацієнтів (n = 1437) із цукровим діабетом або СН встановлено, що іНЗКТГ-2 (емпагліфлозин, дапагліфлозин і тофогліфлозин) достовірно покращують функцію ЛШ [50]. Так, виявили, що гліфлозини збільшують ФВ ЛШ на 2,458 %, зменшують масу міокарда ЛШ на 6,319 г, кінцевий систолічний об'єм ЛШ – на 8,44 мл, кінцевий діастолічний об'єм ЛШ – на 9,134 мл, а також індукують достовірне зменшення індексу об'єму лівого передсердя на 2,791 мл/м². Покращення функцій ЛШ насамперед спостерігали в пацієнтів, які одержували емпагліфлозин [51]. В аналогічному метааналізі, що здійснили Р. Theofilis et al., також підтверджено позитивний вплив інгібування НЗКТГ-2 на ремоделювання серця [52].

У дослідженнях із використанням спекл-трекінг ехокардіографії при всіх фенотипах СН спостерігали достовірне збільшення глобального поздовжнього стрейну (GLS), що, як відомо, є маркером доклінічного ураження міокарда [32]. Цікаво, що цей ефект зберігався навіть без збільшення ФВ ЛШ.

Зменшення ішемії / реперфузійного пошкодження. В експериментальній роботі Ven G. Lim et al. виявлено, що тривале застосування блокаторів НЗКТГ-2 у діабетичних і недіабетичних щурів призводить до значного зменшення розміру інфаркту міокарда. Цей протиішемічний ефект гліфлозінів, імовірно, пов'язаний із впливом на кальмодулін-залежні кінази. Наслідком цього є покращення потоку Ca²⁺ в саркоплазматичному ретикулумі та підвищення скоротливості кардіоміоцитів [53,54]. Однак не з'ясовано, чи виникає такий ефект у людей.

Інші метаболічні ефекти

Втрата маси тіла. Застосування іНЗКТГ-2 у монотерапії та у складі комбінованої терапії призводить до втрати маси

тіла в середньому на 2–4 кг впродовж 6–12 місяців лікування [11,31]. Початкові зміни маси тіла пов'язані зі зменшенням об'єму циркулюючої крові, а віддалені ефекти зумовлені втратою енергії на фоні глюкозурії [8]. Так, внаслідок блокади НЗКТГ-2 за добу із сечею виводиться 60–90 г глюкози, що в перерахунок становить 240–360 ккал [9].

Артеріальний тиск. У клінічних дослідженнях із застосуванням іНЗКТГ-2 виявлено достовірне зниження артеріального тиску – і систолічного (від 1,66 до 6,90 мм рт. ст.), і діастолічного (від 0,88 до 3,50 мм рт. ст.) [55]. Вважають, що початкове зниження артеріального тиску зумовлене діуретичним ефектом, але довгострокові механізми можуть бути пов'язані з пригніченням РААС та втратою маси тіла. Зазначимо, що ці ефекти розвиваються незалежно від функції нирок.

Крім того, на фоні терапії іНЗКТГ-2 виявлено незначне, але достовірне **зниження концентрації сечової кислоти** в крові (в середньому на 5,9–17,8 %) [56]. Цей ефект прямо пропорційний ступеню глюкозурії та, ймовірно, зумовлений збільшенням екскреції сечової кислоти в каналцях нирок. Зауважимо, що урікозуричний ефект гліфлозінів не супроводжується підвищеним ризиком нефролітіазу [57].

Продемонстроване у клінічних випробуваннях **зниження рівня альбумінурії**, імовірно, є наслідком зменшення внутрішньоклубочкового тиску, нормалізації системного артеріального тиску, покращення функції подоцитів. Цей механізм дії є незалежним і водночас адитивним при додатковому призначенні блокаторів РААС [58,59].

Висновки

1. Результати численних рандомізованих клінічних досліджень підтвердили безсумнівний позитивний вплив інгібіторів НЗКТГ-2 на перебіг і клінічний прогноз ХСН збер. ФВ ЛШ. Каскад змін, індукованих блокуванням котранспортеру глюкози 2 типу, виявився сприятливим у пацієнтів і з цукровим діабетом, і без нього.

2. Доцільність призначення препаратів цього класу у когорті пацієнтів із СН нині є беззаперечною. Однак механізми, що лежать в основі цих ефектів, остаточно не з'ясовано. Нові дослідження у цій галузі дадуть змогу визначити нові ефекти й механізми, а також встановити потенційні взаємозв'язки між ними.

Відомості про авторів:

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; ННМЦ «Університетська клініка Запорізького державного медико-фармацевтичного університету», Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7566-1899

Майстрович Я. Ю., очний аспірант каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; ННМЦ «Університетська клініка Запорізького державного медико-фармацевтичного університету», Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9005-2864

Information about the authors:

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Medical Educational and Scientific Center "University Clinic", Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Maistrovych Ya. Yu., MD, PhD student, Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Medical Educational and Scientific Center "University Clinic", Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

1. Sun Y, Wang N, Li X, Zhang Y, Yang J, Tse G, et al. Predictive value of H2FPEF score in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2021;8(2):1244-52. doi: [10.1002/ehf2.13187](https://doi.org/10.1002/ehf2.13187)
2. Kolesnyk MY, Maistrovych YY. [Current diagnostic algorithms for chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction]. *Zaporozhye medical journal*. 2023;25(1):72-80. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2023.1.270044](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.1.270044)
3. Rosano GM, Moura B, Metra M, Böhm M, Bauersachs J, Ben Gal T, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the heart failure association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):872-81. doi: [10.1002/ehfj.2206](https://doi.org/10.1002/ehfj.2206)
4. Kjeldsen SE, von Lueder TG, Smiseth OA, Wachtell K, Mistry N, Westheim AS, et al. Medical therapies for heart failure with preserved ejection fraction. *Hypertension*. 2020;75(1):23-32. doi: [10.1161/hypertensionaha.119.14057](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.14057)
5. Kuno T, Ueyama H, Fujisaki T, Briasoulis A, Takagi H, Briasoulis A. Meta-analysis evaluating the effects of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on outcomes of heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2020;125(8):1187-93. doi: [10.1016/j.amjcard.2020.01.009](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.009)
6. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, Ge J, Lam CS, Maggioni AP, et al. Angiotensin-NEPRILYSIN inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi: [10.1056/nejmoa1908655](https://doi.org/10.1056/nejmoa1908655)
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, 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):3599-726. doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368)
8. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors mechanisms of action: A Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:777861. doi: [10.3389/fmed.2021.777861](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.777861)
9. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT2 inhibitors: A review of their antidiabetic and cardioprotective effects. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(16):2965. doi: [10.3390/ijerph16162965](https://doi.org/10.3390/ijerph16162965)
10. 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](https://doi.org/10.1177/1479164114561992)
11. Rosas-Guzman J, Rosas-Saucedo J, Romero-Garcia A. SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus treatment. *Rev Recent Clin Trials*. 2017;12(1):8-18. doi: [10.2174/1574887111666160829145810](https://doi.org/10.2174/1574887111666160829145810)
12. Liki Control [Internet]. JARDIANCE® UA/14980/01/01 [updated 2023 Dec 3; cited 2024 Jan 2]. Available from: <https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?%5B35733%5D>
13. Liki Control [Internet]. FORXIGA® UA/13302/01/01 [updated 2024 Jan 3; cited 2024 Jan 2]. Available from: <https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?%5B28467%5D>
14. Cinti F, Moffa F, Impronta F, Cefalo CM, Sun VA, Sorice GP, et al. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2905-19. doi: [10.2147/DDDT.S114932](https://doi.org/10.2147/DDDT.S114932)
15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi: [10.1056/nejmoa1504720](https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720)
16. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, 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](https://doi.org/10.1056/nejmoa1611925)

17. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1880-2. doi: [10.1056/nejmc1902837](https://doi.org/10.1056/nejmc1902837)
18. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: [10.1056/nejmoa1911303](https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303)
19. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with Empagliflozin in heart failure. *New N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi: [10.1056/nejmoa2022190](https://doi.org/10.1056/nejmoa2022190)
20. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *New N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: [10.1056/nejmoa2107038](https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038)
21. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *New N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-98. doi: [10.1056/nejmoa2206286](https://doi.org/10.1056/nejmoa2206286)
22. Lam CSP, Chandramouli C, Ahojja V, Verma S. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(20):e013389. doi: [10.1161/JAHA.119.013389](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013389)
23. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJ, Boulton DW. Why do sglt2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? a differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;20(3):479-87. doi: [10.1111/dom.13126](https://doi.org/10.1111/dom.13126)
24. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1108-14. doi: [10.2337/dc16-0330](https://doi.org/10.2337/dc16-0330)
25. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):1025. doi: [10.1001/jamacardio.2017.2275](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2275)
26. Patoulis D, Fragakis N, Rizzo M. The therapeutic role of SGLT-2 inhibitors in acute heart failure: From pathophysiological mechanisms to clinical evidence with pooled analysis of relevant studies across safety and efficacy endpoints of interest. *Life*. 2022;12(12):2062. doi: [10.3390/life12122062](https://doi.org/10.3390/life12122062)
27. Brust-Sisti L, Rudawsky N, Gonzalez J, Brunetti L. The role of sodium-glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *Pharmacy*. 2022;10(6):166. doi: [10.3390/pharmacy10060166](https://doi.org/10.3390/pharmacy10060166)
28. Verma S, McMurray JJ. 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](https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7)
29. Sitina M, Lukes M, Sramek V. Empagliflozin-associated postoperative mixed metabolic acidosis. case report and review of pathogenesis. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1). doi: [10.1186/s12902-023-01339-w](https://doi.org/10.1186/s12902-023-01339-w)
30. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632-44. doi: [10.1016/j.jacbs.2020.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.02.004)
31. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: The pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2016;60(2):215-25. doi: [10.1007/s00125-016-4157-3](https://doi.org/10.1007/s00125-016-4157-3)
32. Natali A, Nesti L, Tricò D, Ferrannini E. Effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiac structure and function: A narrative review of clinical evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):196. doi: [10.1186/s12933-021-01385-5](https://doi.org/10.1186/s12933-021-01385-5)
33. Ceriello A, Genovese S, Mannucci E, Gronda E. Glucagon and heart in type 2 diabetes: New perspectives. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):123. doi: [10.1186/s12933-016-0440-3](https://doi.org/10.1186/s12933-016-0440-3)
34. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Barsotti E, Clerico A, et al. Renal handling of ketones in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(6):771-6. doi: [10.2337/dc16-2724](https://doi.org/10.2337/dc16-2724)
35. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in heart failure. *Circulation*. 2020;142(11):1028-39. doi: [10.1161/circulationaha.120.045691](https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.045691)
36. Dick SA, Epelman S. Chronic heart failure and inflammation. *Circ Res*. 2016;119(1):159-76. doi: [10.1161/circresaha.116.308030](https://doi.org/10.1161/circresaha.116.308030)
37. Mehta JL, Pothineni NV. Inflammation in heart failure. *Hypertension*. 2016;68(1):27-9. doi: [10.1161/hypertensionaha.116.07307](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.07307)
38. Iannantuoni F, M. de Marañon A, Diaz-Morales N, Falcon R, Bañuls C, Abad-Jimenez Z, et al. The SGLT2 inhibitor Empagliflozin ameliorates the inflammatory profile in type 2 diabetic patients and promotes an antioxidant response in leukocytes. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(11):1814. doi: [10.3390/jcm8111814](https://doi.org/10.3390/jcm8111814)

39. Heerspink HJ, Perco P, Mulder S, Leierer J, Hansen MK, Heinkel A, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: A potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia*. 2019;62(7):1154-66. doi: [10.1007/s00125-019-4859-4](https://doi.org/10.1007/s00125-019-4859-4)
40. Leng W, Wu M, Pan H, Lei X, Chen L, Wu Q, et al. The SGLT2 inhibitor Dapagliflozin attenuates the activity of ROS-NLRP3 inflammasome axis in steatohepatitis with diabetes mellitus. *Ann Transl Med*. 2019;7(18):429. doi: [10.21037/atm.2019.09.03](https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.03)
41. 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](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035)
42. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, Teng G, Belke DD, Dundas JA, et al. Direct effects of Empagliflozin on extracellular matrix remodelling in human cardiac myofibroblasts: Novel translational clues to explain Empa-Reg Outcome results. *Can J Cardiol*. 2020;36(4):543-53. doi: [10.1016/j.cjca.2019.08.033](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.08.033)
43. Grubić Rotkvić P, Cigrovski Berković M, Bulj N, Rotkvić L. Minireview: Are SGLT2 inhibitors heart savers in diabetes? *Heart Fail Rev*. 2019;25(6):899-905. doi: [10.1007/s10741-019-09849-3](https://doi.org/10.1007/s10741-019-09849-3)
44. Lee Y, Kim SR, Han DH, Yu HT, Han YD, Kim JH, et al. Senescent T cells predict the development of hyperglycemia in humans. *Diabetes*. 2018;68(1):156-62. doi: [10.2337/db17-1218](https://doi.org/10.2337/db17-1218)
45. Ye Y, Jia X, Bajaj M, Birnbaum Y. Dapagliflozin attenuates na⁺/h⁺ exchanger-1 in cardiofibroblasts via AMPK activation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(6):553-8. doi: [10.1007/s10557-018-6837-3](https://doi.org/10.1007/s10557-018-6837-3)
46. Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH, Ferdaoussi M, Takahara S, Darwesh AM, 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(1):e006277. doi: [10.1161/circheartfailure.119.006277](https://doi.org/10.1161/circheartfailure.119.006277)
47. Kravchun PH, Ryndina NH. Syndrom kardiorenalnoi anemii [Cardiorenal anemia syndrome]. Kharkiv, Ukraine: FOP Mezina V.V.; 2018.
48. Kanbay M, Tapoi L, Ureche C, Tanriover C, Cevik E, Demiray A, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2021;54(4):827-41. doi: [10.1007/s11255-021-02943-2](https://doi.org/10.1007/s11255-021-02943-2)
49. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, et al. Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):dgaa057. doi: [10.1210/clinem/dgaa057](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa057)
50. Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1). doi: [10.1186/s12933-018-0775-z](https://doi.org/10.1186/s12933-018-0775-z)
51. Shi FH, Li H, Shen L, Xu L, Ge H, Gu ZC, et al. Beneficial effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on left ventricular function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;107(4):1191-203. doi: [10.1210/clinem/dgab834](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab834)
52. Theofilis P, Antonopoulos AS, Katsimichas T, Oikonomou E, Siasos G, Aggeli C, et al. The impact of SGLT2 inhibition on imaging markers of cardiac function: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2022;180:106243. doi: [10.1016/j.phrs.2022.106243](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106243)
53. Lim VG, Bell RM, Arjun S, Kolatsi-Joannou M, Long DA, Yellon DM. SGLT2 inhibitor, Canagliflozin, attenuates myocardial infarction in the diabetic and Nondiabetic heart. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(1):15-26. doi: [10.1016/j.jacbs.2018.10.002](https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2018.10.002)
54. Mustroph J, Wagemann O, Lucht CM, Trum M, Hammer KP, Sag CM, et al. Empagliflozin reduces ca/calmodulin-dependent kinase ii activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *ESC Heart Fail*. 2018;5(4):642-8. doi: [10.1002/ehf2.12336](https://doi.org/10.1002/ehf2.12336)
55. Dalama B, Mesa J. New oral hypoglycemic agents and cardiovascular risk. crossing the metabolic border. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(11):1088-97. doi: [10.1016/j.rec.2016.07.008](https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.07.008)
56. Epstein B, Rosenwasser R, Sutton D, Choksi R, Sultan. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;453. doi: [10.2147/dmso.s34416](https://doi.org/10.2147/dmso.s34416)
57. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(6):1291-8. doi: [10.1111/dom.13670](https://doi.org/10.1111/dom.13670)
58. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46. doi: [10.1056/nejmoa2024816](https://doi.org/10.1056/nejmoa2024816)
59. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, Groop P-H, Cooper ME, Kaspers S, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(9):1860-70. doi: [10.1007/s00125-016-4008-2](https://doi.org/10.1007/s00125-016-4008-2)