



Дадашова Г.М., Гаджиев А.Б. ✉, Халилов А.Н., Джафаров Р.И., Юсифли Р.Х., Алиева Х.А., Рагимова Э.С., Гулиева Л.Т., Багиров М.М., Алиева И.Б., Алиева Г.А., Кулиева А.Д., Гарамаммедли С., Рахманов З.К.
Научно-исследовательский институт кардиологии имени Дж.М. Абдуллаева, Баку, Азербайджан

Улучшение клинико-гемодинамического состояния пациентов с хронической сердечной недостаточностью при включении в комплексную терапию глифлозинов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: участие в сборе материала в соответствии с концепцией и дизайном исследования – Халилов А.Н., Джафаров Р.И., Юсифли Р.Х., Алиева Х.А., Рагимова Э.С., Гулиева Л.Т., Багиров М.М., Алиева И.Б., Алиева Г.А., Кулиева А.Д., Гарамаммедли С., Рахманов З.К.; общее редактирование – Дадашова Г.М.; редактирование, обзор литературы – Гаджиев А.Б.
Информированное согласие: все пациенты были проинформированы о проведении исследования и подтвердили в письменной форме свое согласие на участие, как это рекомендовано Хельсинкской декларацией; их участие было одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии (протокол № 11/2018).

Подана: 05.03.2024

Принята: 16.05.2024

Контакты: azad.gadzhiev.1956@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить влияние подключения ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа глифлозинов (эмпа- и дапаглифлозина) к традиционной терапии (ингибиторами АПФ (или сартанами), бета-блокаторами, спиронолактоном и мочегонными) на клинико-гемодинамическое состояние, переносимость нагрузок и плазменную концентрацию NT-proBNP у пациентов с сердечной недостаточностью.

Материалы и методы. В настоящее ретроспективное одноцентровое открытое исследование было включено 386 пациентов (311 мужчин и 75 женщин) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), поступивших на стационарное лечение в НИИ кардиологии им. Д. Абдуллаева в период 2019–2023 гг. Средний возраст обследованных составил $59,5 \pm 0,48$ года в диапазоне от 38 до 74 лет. Обследованные пациенты были распределены по 2 подгруппам, первая из которых (264 пациента) получала целевую терапию по поводу ХСН, включающую ингибиторы АПФ (рамиприл, эналаприл), сартаны (лозартан, кандесартан), антагонисты альдостерона (спиролактон), бета-блокаторы (конкор, небилет, метопролола сукцинат), мочегонные средства (фуросемид, торасемид, лазикс) и противодиабетическую терапию (диабетон МР, метформин, амарил); вторая (122 пациента) – в дополнение к проводимой терапии по поводу основного заболевания также эмпаглифлозин (форсига) (12 пациентов) или дапаглифлозин (диампа) (110 пациентов) в суточной дозе 10 мг. В зависимости от длительности терапии с подключением глифлозинов 2-я подгруппа была подразделена на 3 внутренние подгруппы: с продолжительностью терапии глифлозинами 1–2 месяца, 3–6 месяцев и 7–12 месяцев. Всем пациентам выполнили 6-минутный тест ходьбы, эхокардиографию в покое и определение уровня NT-proBNP.

Результаты. В подгруппе пациентов, принимавших дополнительно глифлозины, достоверно реже выявлялись такие типичные признаки ХСН, как одышка в покое (264 (68,4%) против 50 (12,9%), $p<0,001$) и при умеренной физической нагрузке (ходьбе) (249 (64,5%) против 120 (31,1%), $p<0,001$), ощущение сердцебиения (264 (68,4%) против 119 (30,8%), $p<0,001$), ортопноэ (237 (61,0%) против 0 (0,0%), $p<0,001$), ночные приступы сердечной астмы (98 (25,4%) против 0 (0,0%), $p<0,001$), быстрая утомляемость при физической нагрузке (261 (67,6%) против 45 (11,7%), $p<0,001$) с увеличением времени восстановления после прекращения нагрузки (264 (68,4%) против 119 (30,8%), $p<0,001$), отек лодыжек (111 (28,8%) против 15 (3,9%), $p<0,001$). Из других специфических признаков достоверно реже наблюдалось набухание шейных вен (94 (24,4%) против 0 (0,0%), $p<0,001$), пальпаторное увеличение печени (242 (62,7%) против 45 (11,7%), $p<0,001$), третий тон сердца (ритм галопа) (142 (36,8%) против 0 (0,0%), $p<0,001$), смещение верхушечного толчка влево (246 (63,7%) против 86 (22,3%), $p<0,001$), систолический шум на верхушке сердца (246 (63,7%) против 86 (22,3%), $p<0,001$), мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких при аускультации (231 (59,8%) против 0 (0,0%), $p<0,001$). Кроме того, у пациентов, получавших дополнительно глифлозины, достоверно реже диагностировались более тяжелые функциональные классы ХСН (III–IV) (142 (36,8%) против 33 (8,5%), $p<0,001$, и 92 (23,8%) против 12 (3,1%), $p<0,001$ соответственно) и уменьшилось количество пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) ($<35\%$) ЛЖ (144 (37,3%) против 36 (9,3%), $p<0,001$). Отмечались соответствующие различия эхокардиографических показателей: у пациентов, получавших дополнительно глифлозины, достоверно выше были значения ФВ ЛЖ (медиана, верхний и нижний квартиль – 37,0 (27,0; 48,0) против 32,0 (23,5; 43,5), $p<0,001$), достоверно ниже размер левого предсердия (ЛП) (39,0 (35,0; 43,0) против 43,0 (39,0; 48,0), $p<0,001$); значения SPAP (35,0 (31,0; 48,0) против 45,0 (32,0; 60,0), $p<0,001$). Достоверно ниже плазменная концентрация NT-proBNP (1298,0 (572,0; 4156,0) против 1987,0 (955,0; 7055,0), $p<0,001$).

Закключение. Подключение к традиционной терапии пациентов с ХСН (тройной нейрогуморальной блокады) дополнительно глифлозинов (эмпаглифлозина или дапаглифлозина) в стандартных дозировках приводит к значительному улучшению клинико-гемодинамического статуса пациентов, сравнительному улучшению систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, снижению ФК ХСН, снижению плазменного уровня NT-proBNP, улучшению переносимости нагрузок, при этом положительные изменения нарастают по мере увеличения срока приема препаратов. Для подтверждения полученных в данном исследовании результатов требуется проведение крупных плацебоконтролируемых рандомизированных испытаний в указанном направлении.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, традиционная терапия ХСН, глифлозины, эмпаглифлозин, дапаглифлозин, левый желудочек, систолическая дисфункция, диастолическая дисфункция

Gulnaz M. Dadashova, Azad B. Hajiyeв ✉, Aris N. Khalilov, Rasim I. Jafarov, Rafiq A. Yusifli, Haqiqat A. Alieva, Esmira S. Rahimova, Leyla T. Gulieva, Mahir M. Bagirov, Ilaha B. Alieva, Gulara A. Alieva, Ayten D. Kulieva, Sona Y. Garamammadli, Zair K. Rahmanov
Scientific Research Institute of Cardiology named after J. Abdullayev, Baku, Azerbaijan

Improvement of Clinical and Hemodynamic State of Patients with Chronic Heart Failure with the Addition of Glyflosins in Complex Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: participating in the collection of material in accordance with the concept and design of the study – Aris N. Khalilov, Rasim I. Jafarov, Rafiq A. Yusifli, Haqiqat A. Alieva, Esmira S. Rahimova, Leyla T. Gulieva, Mahir M. Bagirov, Ilaha B. Alieva, Gulara A. Alieva, Ayten D. Kulieva, Sona Y. Garamammadli, Zair K. Rahmanov; general editing – Gulnaz M. Dadashova; editing, literature review – Azad B. Hajiyeв.

Informed consent: all patients were informed about the study and confirmed in writing their consent to participate, as recommended by the Declaration of Helsinki and their participation was approved by the ethical committee of the Scientific Research Institute of Cardiology named after J. Abdullayev (protocol no. 11/2018).

Submitted: 05.03.2024

Accepted: 16.05.2024

Contacts: azad.gadzhiev.1956@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the effect of connecting glyflosin type 2 sodium-dependent glucose transporter inhibitors (empagliflozin or dapagliflozin) to conventional therapy (ACE inhibitors (or sartans), beta-blockers, spironolactone and diuretics) on clinical and haemodynamic status, exercise tolerance and plasma NT-proBNP concentration in patients with chronic heart failure.

Materials and methods. The present retrospective single-centre open study included 386 patients (311 men and 75 women) with chronic heart failure (CHF) admitted for inpatient treatment at the Scientific-Research Institute of Cardiology named after D. Abdullaev in the period 2019–2023. The mean age of the examined patients was 59.5 ± 0.48 years, with variations from 38 to 74 years. The examined patients were divided into 2 subgroups, the first of which (264 patients) received targeted therapy for CHF, including angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors (ramipril, enalapril), sartans (losartan, candesartan), aldosterone antagonists (spironolactone), beta-blockers (concor, nebilet, metoprolol succinate), diuretics (furosemide, torasemide, lasix) and antidiabetic therapy (diabeton MR, metformin, amaryl); second (122 patients) – in addition to the ongoing therapy for the underlying disease, also empagliflozin (forsiga) (12 patients) or dapagliflozin (diampa) (110 patients) at a daily dose of 10 mg. Duration of glyflosin-enabled therapy in the 2nd subgroup was fluctuated from 2 months till 12 months. All patients underwent a 6-minute walk test, echocardiography at rest and determination of NT-proBNP level.

Results. In the subgroup of patients taking additionally glyflosins, such typical signs of CHF as dyspnoea at rest (264 (68,4%) vs. 50 (12, 9%), $p < 0.001$) and during moderate exercise (walking) (249 (64.5%) vs. 120 (31.1%), $p < 0.001$), palpitations (264 (68.4%) vs. 119 (30.8%), $p < 0.001$), orthopnoea (237 (61,0%) vs 0 (0,0%), $p < 0.001$), nocturnal cardiac asthma attacks (98 (25,4%) vs 0 (0,0%), $p < 0.001$), rapid fatigue on exercise (261 (67, 6%) vs 45 (11,7%), $p < 0.001$) with increased recovery time after cessation of exertion (264 (68.4%) vs 119 (30.8%), $p < 0.001$), ankle oedema (111 (28.8%) vs 15 (3.9%), $p < 0.001$). Among other



specific signs, neck vein swelling (94 (24.4%) vs. 0 (0.0%), $p<0.001$), palpatory enlargement of the liver (242 (62.7%) vs. 45 (11.7%), $p<0.001$), third heart tone (gallop rhythm) (142 (36.8%) vs. 0 (0.0%), $p<0.001$), leftward displacement of the apex (246 (63.7%) vs. 86 (22.3%), $p<0.001$), systolic murmur at the apex (246 (63.7%) vs. 86 (22.3%), $p<0.001$), fine bubbling rales in the lower lungs on auscultation (231 (59.8%) vs. 0 (0.0%), $p<0.001$). In addition, the patients who additionally received glyflosin were significantly less likely to be diagnosed with more severe functional classes (FC) of CHF (III–IV) (142 (36.8%) vs. 33 (8.5%), $p<0.001$; and (92 (23.8%) vs. 12 (3.1%), $p<0.001$, respectively) and the number of patients with reduced LV ejection fraction (EF) ($<35\%$) (144 (37.3%) vs. 36 (9.3%), $p<0.001$). Corresponding differences in echocardiographic parameters were noted: patients receiving additional glyflosin had significantly higher values of LVEF (median, upper and lower quartiles – 37.0 (27.0; 48.0) vs. 32.0 (23.5; 43.5), $p<0.001$), significantly lower left atrial (LA) size (39.0 (35.0; 43.0) vs. 43.0 (39.0; 48.0), $p<0.001$); SPAP values (35.0 (31.0; 48.0) vs. 45.0 (32.0; 60.0), $p<0.001$). The plasma concentration of NT-proBNP was significantly lower (1298.0 (572.0; 4156.0) vs. 1987.0 (955.0; 7055.0), $p<0.001$).

Conclusion. Inclusion of additional glyflosins (empagliflozin or dapagliflozin) in standard dosages to the traditional therapy of patients with CHF (triple neurohumoral blockade) leads to significant improvement of clinical and haemodynamic status of patients, comparative improvement of LV systolic and diastolic dysfunction, reduction of CHF FC, reduction of plasma level of NT-proBNP, improvement of exercise tolerance. Large placebo-controlled randomised trials in this direction are required to confirm the results obtained in this study.

Keywords: chronic heart failure, heart failure conventional therapy, glyflosins, empagliflozin, dapagliflozin, left ventricle, systolic dysfunction, diastolic dysfunction

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время особое внимание уделяется изучению роли и места глифлозинов в терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Весьма перспективны в этом аспекте ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (или глифлозины). Основным эффектом глифлозинов является снижение содержания глюкозы в плазме крови путем блокады переносчика глюкозы и уменьшения реабсорбции глюкозы в проксимальных отделах нефрона [1]. Однако наряду с этим в целом ряде экспериментальных исследований было показано, что глифлозины способны опосредованно улучшать диастолическую функцию ЛЖ, ускорять процессы активного расслабления миокарда, уменьшать выраженность миокардиального воспаления, окислительного стресса, гипертрофии и фиброза миокарда [2–5], переключать метаболизм кардиомиоцитов на использование энергетически более выгодных кетоновых тел [6], улучшать структурные свойства сосудов, повышая содержание эластина и уменьшая уровень продуктов конечного гликирования [7].

В то же время в многочисленных крупных клинических исследованиях было показано, что прием глифлозинов пациентами с ХСН значительно улучшает сердечно-сосудистый прогноз, снижает сердечно-сосудистую госпитализацию и смертность [8, 9]. В представленном исследовании мы попытались оценить вклад приема глифлозинов в дополнение к традиционной терапии ХСН (тройной нейрогуморальной

блокадой) в улучшение клинико-гемодинамического статуса пациентов и переносимости умеренных физических нагрузок.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние подключения ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа глифлозинов (эмпа- и дапаглифлозина) к традиционной терапии (ингибиторами АПФ (или сартанами), бета-блокаторами, спиронолактоном и мочегонными) на клинико-гемодинамическое состояние, переносимость нагрузок и плазменную концентрацию NT-proBNP у пациентов с сердечной недостаточностью.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Контингент обследованных пациентов

Настоящее исследование было проведено в НИИ кардиологии им. акад. Д. Абдуллаева министерства здравоохранения Азербайджана (г. Баку) в период 2019–2023 гг.

Среди заболеваний, приведших к развитию ХСН, были диагностированы ишемическая болезнь сердца (ИБС), ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет типа 2 (СД-2), распределение которых представлено в табл. 1.

Дизайн исследования

Нами было обследовано 386 пациентов с ХСН (311 мужчин и 75 женщин) I–IV функциональных классов (ФК) NYHA в возрасте от 38 до 74 лет (средний возраст $59,5 \pm 0,48$ года). Диагностика и терапия ХСН проводились в соответствии с европейскими рекомендациями общества кардиологов от 2021 г. [10]. У всех пациентов при поступлении проводился опрос о принимаемых на дому препаратах, уточнялись и регистрировались сроки приема глифлозинов в схеме стандартной терапии ХСН, оценивалось клиническое состояние пациентов (жалобы, объективные данные при осмотре). Все пациенты, получающие целевую терапию по поводу ХСН, включающую ингибиторы АПФ (рамприл, эналаприл), сартаны (лозартан, кандесартан), антагонисты альдостерона (спиролактон), бета-блокаторы (конкор, небилет, метопролол сулцинат) и мочегонные средства (фуросемид, торасемид, лазикс), были разделены на 2 группы: 1-я группа (264 пациента), получавшая только вышеописанную терапию по поводу ХСН; 2-я группа (122 пациента) в дополнение к проводимой терапии по поводу основного заболевания и противодиабетической терапии также эмпаглифлозин (форсига) (12 пациентов) или дапаглифлозин (диампа) (110 пациентов) в суточной дозе 10 мг. Все участники исследования подписали информированное согласие; исследование проводилось в соответствии с основными положениями Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИ кардиологии им. Д. Абдуллаева (11/2018).

Эхокардиография в покое

Эхокардиографическое исследование было выполнено на ультразвуковом аппарате Vivid S-95 фирмы GE Healthcare. Эхокардиографическим методом оценивались структурные и функциональные показатели сердца: левого предсердия (ЛП) (размеры и объем), конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический размер (КДР),



толщина стенок, конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический объем (КДО), фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) сердца согласно общепринятым правилам [11]. Наличие и тип диастолической дисфункции ЛЖ оценивали с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока и тканевого доплеровского исследования диастолического подъема основания ЛЖ [12]. При этом определяли максимальные скорости раннего диастолического наполнения (Е) и наполнения в систолу предсердий (А) и их соотношение (Е/А). Тяжесть и тип диастолической дисфункции определяли на основании критериев Американского эхокардиографического общества от 2016 г. [12]. Систолическое давление в легочной артерии (SPAP, systolic PAP) определяли по максимальной скорости трикуспидальной регургитации и расчетному давлению в правом предсердии [13]. С целью повышения точности измерений размеров сердечных камер усредняли значения, полученные в 3 и более последовательных сердечных циклах.

Тест 6-минутной ходьбы

При выполнении теста 6-минутной ходьбы пациенту давалось задание пройти как можно большее расстояние в течение 6 минут (по измеренному и размеченному через каждый метр коридору в собственном темпе), после чего регистрировалось пройденное расстояние. Некоторые пациенты останавливались и отдыхали во время теста, затем они возобновляли ходьбу. Перед началом и в конце теста оценивали одышку по шкале Борга, частоту сердечных сокращений и насыщенность крови кислородом с помощью пульсоксиметра. В целях безопасности был обеспечен быстрый доступ к источнику кислорода и дефибриллятору. При наступлении определенных критериев (боль в груди, выраженная одышка, судороги в ногах, нарушение устойчивости, головокружение, внезапная бледность, снижение насыщения крови кислородом до 86%) тест прекращался и регистрировалась пройденная дистанция.

NT-proBNP

Уровень NT-proBNP в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора Elisa proBNP фирмы Affias 10 (Корея). Нижний предел обнаружения анализа NT-proBNP составил 5 пг/мл.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов была проведена с использованием статистической программы Statistica 6.12. Количественные показатели представлены как медиана (межквартильный разброс). При сравнении 2 независимых групп по количественному распределенному признаку, отличному от нормального, использовали критерий Манна – Уитни для независимых выборок; при сравнении 2 независимых групп по качественному – порядковому или номинальному – признаку использовали критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В подгруппе, получавшей только традиционную терапию (без добавления глифлозинов), СД-2 был диагностирован у 96 (36,4%) из 264 пациентов, в то время как в подгруппе, получавшей традиционную терапию с добавлением глифлозинов, СД-2

был диагностирован у 81 (66,4%) из 122 пациентов. Уровень глюкозы крови был достоверно ниже в подгруппе, принимавшей дополнительно глифлозины: 7,8 (6,5–10,0) и 6,2 (5,5–8,7) ммоль/л; $p=0,04$ соответственно; гликированный гемоглобин: 6,8 (5,9–7,9) и 6,1 (5,8–6,6) ммоль/л; $p<0,05$.

Распределение сравниваемых групп пациентов в зависимости от возраста, пола, основного и сопутствующего заболевания, принимаемой терапии представлено в табл. 1.

Таблица 1
Распределение пациентов по возрасту, полу, основному и сопутствующим заболеваниям, получаемой терапии в сравниваемых группах
Table 1
Distribution of patients by age, sex, major and concomitant diseases and therapy received in the compared groups

Показатели	Группа 1 (без добавления глифлозинов), n=264	Группа 2 (с добавлением глифлозинов), n=122	p
Число пациентов в различных возрастных группах (n=386)			
Молодой возраст (18–45 лет)	19 (5,2/7,2%)	6 (1,6/4,9%)	>0,05
Средний возраст (46–60 лет)	121 (31,3/45,8%)	52 (13,5/42,6%)	<0,001
Пожилой возраст (61–74 года)	111 (28,8/42,0%)	58 (15,0/47,5%)	<0,001
Старческий возраст (75 лет и старше)	12 (3,1/4,5%)	6 (1,6/4,9%)	>0,05
Число пациентов			
Мужчины	217 (70,2/82,2%)	94 (24,3/77,0%)	<0,001
Женщины	47 (12,2/17,8%)	28 (7,3/22,9%)	>0,05
Число пациентов с различными заболеваниями, приведшими к развитию ХСН			
ИБС	192 (49,7%)	107 (27,7%)	<0,001
ИКМП	73 (4,1%)	38 (0,5%)	>0,05
ПИКС	145 (37,6%)	12 (3,1%)	<0,001
ДКМП	60 (15,5%)	10 (2,6%)	<0,001
ГКМП	1 (0,3%)	1 (0,3%)	>0,05
Число пациентов с коморбидной патологией			
СД-2	96 (24,9%)	81 (21,0%)	>0,05
АГ	134 (34,7%)	80 (20,7%)	<0,001
АГ 1-й степени	4 (1,0%)	1 (0,3%)	>0,05
АГ 2-й степени	29 (7,5%)	23 (5,9%)	>0,05
АГ 3-й степени	101 (26,2%)	56 (14,5%)	<0,001
Число пациентов, получавших терапию указанными препаратами			
Ингибиторы АПФ	187 (48,4/70,8%)	94 (24,3/77,0%)	<0,001/>0,05
Сартаны	77 (19,9/29,2%)	28 (7,3/22,9%)	>0,05/>0,05
Бета-блокаторы	177 (45,8/67,0%)	78 (20,2/63,9%)	>0,05/>0,05
Спиронолактон	264 (68,4/100,0%)	122 (31,6/100,0%)	>0,05/>0,05
Петлевые диуретики	264 (68,4/100,0%)	98 (25,4/80,3%)	>0,05/>0,05
Статины	203 (52,6/76,9%)	87 (22,5/71,3%)	>0,05/>0,05
Метформин	34 (8,8/12,9%)	62 (16,1/50,8%)	>0,05/<0,001
Препараты сульфонилмочевины	30 (7,8/11,4%)	42 (10,9/34,4%)	>0,05/<0,001
Инсулин	36 (9,3/13,6%)	22 (6,0/18,0%)	>0,05/>0,05
Антагонисты кальция	45 (11,7/17,0%)	29 (7,5/23,8%)	>0,05/>0,05

Примечание: данные представлены в виде абсолютных значений, в скобках указан процент от общего числа обследованных пациентов / процент от числа обследованных пациентов в данной подгруппе.

Клинические показатели

При клиническом обследовании из типичных признаков у пациентов отмечались одышка в покое (у 297 (76,9%) пациентов), при умеренной физической нагрузке (ходьба) (у 386 (100,0%) пациентов), ощущение сердцебиения (у 383 (99,2%)),

Таблица 2
Распределение выявленных признаков ХСН в сравниваемых подгруппах пациентов, принимавших традиционную терапию или традиционную терапию с добавлением глифлозинов
Table 2

Distribution of detected signs of CHF in the compared subgroups of patients taking conventional therapy or conventional therapy with addition of glyflosins

Показатели	Группа 1 (без добавления глифлозинов), n=264	Группа 2 (с добавлением глифлозинов), n=122	p
Число пациентов с различными симптомами (n=386)			
Одышка в покое	264 (68,4%)	50 (12,9%)	<0,001
Одышка при умеренной нагрузке	249 (64,5%)	120 (31,1%)	<0,001
ЧСС	264 (68,4%)	119 (30,8%)	<0,001
Ортопноэ	237 (61,0%)	0 (0,0%)	<0,001
Ночные приступы сердечной астмы	98 (25,4%)	0 (0,0%)	<0,001
Слабость / быстрая утомляемость	261 (67,6%)	45 (11,7%)	<0,001
Снижение толерантности к нагрузкам	264 (68,4%)	119 (30,8%)	<0,001
Отечность лодыжек	111 (28,8%)	15 (3,9%)	<0,001
Набухание шейных вен	94 (24,4%)	0 (0,0%)	<0,001
Пальпаторное увеличение печени	242 (62,7%)	45 (11,7%)	<0,001
Третий сердечный тон (ритм галопа)	142 (36,8%)	0 (0,0%)	<0,001
Смещение верхушечного толчка влево	246 (63,7%)	86 (22,3%)	<0,001
Систолический шум на верхушке	128 (33,2%)	44 (11,4%)	<0,001
Мелкопузырчатые хрипы в легких	231 (59,8%)	0 (0,0%)	<0,001
Число пациентов с различными ФК ХСН			
I ФК NYHA	17 (4,4%)	3 (0,8%)	>0,05
II ФК NYHA	12 (3,1%)	74 (19,2%)	<0,001
III ФК NYHA	142 (36,8%)	33 (8,5%)	<0,001
IV ФК NYHA	92 (23,8%)	12 (3,1%)	<0,001
Число пациентов с различными значениями ФВ ЛЖ			
<35%	144 (37,3%)	36 (9,3%)	<0,001
36–40%	26 (6,7%)	22 (5,7%)	>0,05
41–49%	39 (10,1%)	29 (7,5%)	>0,05
>50%	34 (8,8%)	20 (5,2%)	>0,05
Число пациентов с различными типами диастолической дисфункции			
Релаксативный	124 (32,1%)	16 (4,1%)	<0,001
Псевдонормальный	5 (1,3%)	1 (0,3%)	>0,05
Рестриктивный	55 (14,2%)	2 (0,5%)	<0,001
Всего	184 (47,7%)	19 (4,9%)	<0,001
Дистанция (в метрах), пройденная при выполнении 6-минутного теста			
Метры	312,5 (108,0; 328,5)	521,0 (417,0; 533,0)	<0,001

Примечание: данные представлены в виде абсолютных значений, в скобках указан процент от общего числа обследованных пациентов; в последней строке – в виде медианы (в скобках значения нижнего и верхнего квартилей).

ортопноэ (у 237 (61,4%)), ночные приступы сердечной астмы (у 98 (25,4%)), быстрая утомляемость (у 306 (79,3%)), увеличение времени восстановления после прекращения нагрузок (у 383 (99,2%)), отеки лодыжек (у 126 (32,6%) пациентов).
Специфическими признаками были: набухание шейных вен (у 94 (24,3%) пациентов), пальпаторное увеличение печени (у 287 (74,4%) пациентов), третий тон сердца (ритм галопа) (у 142 (36, 8%)), смещение верхушечного толчка влево (у 332 (86,0%)), систолический шум на верхушке сердца (у 172 (44,6%) пациентов), мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких при аускультации (у 231 (59,8%) пациента).

В табл. 2 представлено распределение выявленных признаков в сравниваемых подгруппах пациентов.

Как видно из представленных данных, количество пациентов с различными симптомами ХСН было значительно меньшим в подгруппе пациентов, получавших глифлозины в дополнение к традиционной терапии. Кроме того, количество пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ (за исключением псевдонормального типа) было значительно меньше, а также наиболее неблагоприятный в прогностическом отношении рестриктивный (декомпенсированный) вариант диастолической дисфункции выявлялся у них значительно реже. Дистанция, пройденная пациентами при выполнении 6-минутного теста, также была у них достоверно большей.

Исходы оценивались при поступлении в стационар, во время которого пациентов опрашивали о терапии, получаемой по поводу ИБС в домашних условиях (табл. 3).

Как видно из данных, представленных в табл. 3, в подгруппе пациентов, не принимавших глифлозины, полости ЛЖ и размеры ЛЖ были достоверно выше, а значения ФВ ЛЖ – достоверно ниже. Степень легочной гипертензии, оцениваемая по значению более высоким значениям SPAP, была достоверно более высокой.

При распределении пациентов, принимавших глифлозины в дополнение к традиционной терапии, на внутренние подгруппы с различной длительностью терапии с включением глифлозинов (табл. 4), некоторые симптомы ИБС (одышка при нагрузке, сердцебиение) достоверно чаще встречались в подгруппе 7–12 месяцев по сравнению с подгруппой 1–2 месяца терапии. Однако частота выявления других симптомов

Таблица 3
Некоторые эхокардиографические параметры в сравниваемых подгруппах пациентов, принимавших традиционную терапию без и с добавлением глифлозинов
Table 3
Some echocardiographic parameters in the compared subgroups of patients taking conventional therapy and conventional therapy with addition of glyflosins

Показатели	Группа 1 (без добавления глифлозинов), n=264	Группа 2 (с добавлением глифлозинов), n=122	p
LV ESV, ml	58,0 [51,0; 64,0]	50,0 [43,0; 58,0]	<0,0001
LV EDV, ml	169,5 [124,5; 216,0]	118,0 [83,0; 166,0]	<0,0001
LV EF, %	32,0 [23,5; 43,5]	37,0 [27,0; 48,0]	<0,0001
LA, size	43,0 [39,0; 48,0]	39,0 [35,0; 43,0]	<0,0001
LA, volume, ml	37,0 [36,0; 44,0]	36,0 [36,0; 37,0]	=0,09
SPAP, mm Hg	45,0 [32,0; 60,0]	35,0 [31,0; 48,0]	<0,01

Примечание: в связи с ненормальным распределением данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (в квадратных скобках).

(слабость, пальпаторное увеличение печени, смещение верхушки влево, систолический шум на верхушке), напротив, у пациентов с длительностью лечения глифлози-нами в течение 7–12 месяцев была достоверно более низкой по сравнению с груп-пой, в которой длительность терапии составила 1–2 месяца.

Примечательно, что такие симптомы ХСН, как ортопноэ, ночные приступы сер-дечной астмы, набухание шейных вен, ритм галопа и нижние легочные хрипы, во-обще не отмечались в подгруппе, принимавшей глифлозины в качестве дополни-тельного компонента терапии.

Таблица 4
Распределение выявленных признаков ХСН в сравниваемых подгруппах пациентов, принимающих традиционную терапию с добавлением глифлозинов различной длительности
Table 4
Distribution of detected signs of CHF in the compared subgroups of patients taking conventional therapy with the addition of glyflosins of different durations

Показатели	Пациенты с добавлением глифлозинов, n=122		
	1–2 месяца	3–6 месяцев	7–12 месяцев
Число пациентов с различными симптомами ХСН			
Число пациентов	30	36	56
Одышка в покое	13 (10,7%)	18 (14,8%)	17 (13,9%)
Одышка при умеренной нагрузке	29 (23,8%) ¹	36 (29,5%)	54 (44,3%) ¹
ЧСС	30 (24,6%) ¹	36 (29,5%)	52 (42,6%) ¹
Ортопноэ	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ночные приступы сердечной астмы	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Слабость / быстрая утомляемость	29 (23,8%) ¹	14 (11,5%)	1 (0,8%) ¹
Снижение толерантности к нагрузкам	29 (23,8%)	21 (17,2%)	14 (11,5%)
Отечность лодыжек	10 (8,2%)	4 (3,3%)	1 (0,8%)
Набухание шейных вен	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Пальпаторное увеличение печени	29 (23,8%) ¹	14 (11,5%)	1 (0,8%) ¹
Третий тон сердца (ритм галопа)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Смещение верхушечного толчка влево	11 (9,0%) ¹	24 (19,7%) ^{1, 2}	51 (41,8%) ^{1, 2}
Систолический шум на верхушке	29 (23,8%) ¹	13 (10,6%)	1 (0,8%) ¹
Мелкопузырчатые хрипы в легких	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Число пациентов с различными ФК ХСН			
I ФК NYHA	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,5%)
II ФК NYHA	1 (0,8%) ^{1, 2}	22 (18,0%) ^{1, 2, 3}	52 (42,6%) ^{1, 3}
III ФК NYHA	19 (15,6%) ¹	12 (9,8%)	1 (0,8%) ¹
IV ФК NYHA	10 (8,2%) ^{1, 3}	2 (1,6%) ³	0 (0,0%) ¹
Дистанция (в метрах), пройденная при выполнении 6-минутного теста			
Дистанция (метры)	411,0 [143,0; 418,0]	521,5 [414,5; 533,0]	528,0 [521,0; 534,0]
Типы диастолической дисфункции ЛЖ			
Релаксативный	2 (1,6%)	4 (3,3%)	10 (8,2%)
Псевдонормальный	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Рестриктивный	2 (1,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Примечание: ^{1, 2, 3} – достоверность различий между группами пациентов ($p < 0,01$), в квадратных скобках указаны значения нижнего и верхнего квартилей, в верхней строке – медиана.

Таблица 5
Некоторые лабораторные показатели в подгруппах пациентов, получавших / не получавших глифлозины в составе терапии
Table 5
Some laboratory parameters in subgroups of patients who did/did not receive glyflosins as part of therapy

Показатели	Пациенты (без добавления глифлозинов, n=264)	Пациенты (с добавлением глифлозинов, n=122)	p
proBNP	1987,0 (955,0; 7055,0)	1298,0 (572,0; 4156,0)	<0,02
Тропонин I	10,9 (3,8; 30,2)	6,9 (0,1; 30,5)	<0,05
Остаточный азот	23,5 (17,9; 28,2)	16,0 (16,0; 18,3)	<0,05
BUN (urea nitro)	20,65 (14,6; 27,1)	19,2 (14,1; 23,0)	<0,05
Глюкоза, мг%	104,0 (91,0; 135,0)	127,5 (99,0; 192,0)	<0,05
HbA1C	6,2 (5,7; 7,3)	7,1 (5,9; 8,8)	>0,05
Аланинаминотрансфераза	18,0 (14,0; 27,0)	18,5 (12,5; 35,0)	<0,05
Аспаратаминотрансфераза	21,0 (18,0; 29,0)	22,0 (15,0; 29,0)	<0,05
Прямой билирубин	0,22 (0,12; 0,23)	0,12 (0,1; 0,14)	<0,05

Также следует отметить, что количество пациентов с более тяжелой ХСН III–IV класса было значительно меньшим при длительном приеме глифлозинов. Отмечено сравнительное увеличение расстояния, пройденного пациентами при выполнении теста 6-минутной ходьбы, у тех, кто дополнительно принимали глифлозины в течение более длительного периода времени. Неблагоприятный в прогностическом отношении рестриктивный тип диастолической дисфункции также не был выявлен в подгруппах пациентов, принимавших глифлозины более 3 месяцев.

Как видно из данных, представленных в табл. 5, при включении препаратов из группы глифлозинов в комбинированную терапию ХСН наблюдалась значительная тенденция к улучшению как клинико-гемодинамических показателей, так и уровня биомаркера (proBNP) в плазме крови.

В связи с тем, что мы провели лишь общую оценку без учета влияния дополнительных патогенетических факторов на полученные результаты, планируется проведение дальнейших исследований в указанном направлении для уточнения роли включения глифлозинов в комплексную терапию при сопутствующем Д-2, АГ и других патологических состояниях.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В свете современных взглядов глифлозины представляют собой новый и перспективный класс препаратов для лечения пациентов с ХБП. Этот подход сформировался на основе данных, полученных как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. В экспериментальных исследованиях на изолированных трабекулах желудочков сердца пациентов с ИБС, а также на папиллярных мышцах крыс с искусственно вызванным ожирением и диабетом было показано уменьшение диастолической дисфункции после внутривенного введения эмпаглифлозина, что выражалось в уменьшении времени изоволюмического расслабления ЛЖ и увеличении отношения E/A [14, 15].

Таким образом, эмпаглифлозин снижал жесткость миокарда, предположительно, за счет нормализации фосфорилирования ключевых саркомерных белков: титина,



тропонина I и миозин-связывающего белка C [15]. Интересно, что эффект эмпаглифлозина не зависел от наличия СД-2 и проявлялся сразу, что, скорее, указывает на возможность прямого воздействия препарата на кардиомиоциты. Аналогичные данные были получены в исследовании Kolijn D. et al., где как в эксперименте на крысах с искусственно вызванным диабетом, так и в исследовании с биопсийным материалом пациентов с ИБС эмпаглифлозин оказывал выраженный противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, связанные с уменьшением окисления Ia изоформы фермента протеинкиназы C – фермента, играющего ключевую роль в поддержании оптимальной жесткости кардиомиоцитов и нормальных процессов активного расслабления [16]. Инкубация кардиомиоцитов животных с эмпаглифлозином в условиях *in vitro* сопровождалась снижением концентрации ионов кальция в цитозоле клеток и повышением концентрации ионов натрия в митохондриях, что предположительно связали со способностью эмпаглифлозина подавлять активность натрий-водородного обменника 1-го типа, значительно повышенную при ХСН. Подавление активности указанного обменника приводит к выведению избытка ионов кальция наружу и снижает кальциевую перегрузку сердечных клеток как в систолу, так и в диастолу [17]. Кроме того, подавление активности натрий-водородного обменника может повышать чувствительность нефронов к действию диуретиков и эндогенных натрийуретических пептидов, что способствует обратному развитию процессов гипертрофии и фиброза миокарда [18].

Приведенные данные несколько противоречат версии о существовании долгосрочных «метаболических» механизмов, играющих значительную роль в реализации положительных сердечно-сосудистых эффектов глифлозинов, хотя такую возможность нельзя полностью отрицать в аспекте их длительного положительного терапевтического действия.

Известно, что некоторые нарушения, происходящие на клеточном и субклеточном уровнях, вызывают развитие эндотелиальной дисфункции, диастолической дисфункции миокарда, усиление процессов фиброза в кардиомиоцитах, в целом способствуя снижению насосной функции сердца. Не исключено, что глифлозины могут опосредованно положительно влиять на различные патогенные клеточные механизмы, способствующие развитию ХСН, включая нормализацию изначально нарушенного ионного обмена, окислительно-восстановительного баланса, метаболизма, процессов вялотекущего межклеточного воспаления.

Было высказано предположение, что эффект, оказываемый глифлозинами, может быть опосредован прямой модуляцией ионообменников/каналов/ко-транспортеров, расположенных в плазмалемме сердца (NHE-1, Nav1.5, поздний Na⁺-ток, SGLT-, т. е. SMIT1) и транспортирующих ионы натрия в клетку. Это имеет несомненное значение в связи с тем, что при различных патологических состояниях (гипергликемия, гемодинамическая перегрузка, АГ, избыточный вес/ожирение, системное воспаление и др.), в том числе при ХСН, активность указанных натриевых транспортеров значительно повышается.

Так, результаты нескольких последних клинических исследований выявили специфическое влияние глифлозинов на расслабление миокарда, ремоделирование желудочков и регресс гипертрофии миокарда [19–27].

Значительное улучшение качества жизни после терапии эмпаглифлозином было продемонстрировано у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (>50%) [28–30]. Также

было показано, что у пациентов с ХСН с сопутствующим СД-2 и с сниженной ФВ ЛЖ эмпаглифлозин улучшал переносимость физической нагрузки и диастолическую функцию левого желудочка [30].

В настоящем проспективном исследовании было показано, что добавление ингибиторов натрий-зависимого транспортера глюкозы 2-го типа эмпаглифлозина и/или дапаглифлозина в суточной дозе 10 мг к традиционной терапии ХСН улучшает переносимость физической нагрузки и гемодинамические показатели сердца у пациентов с ХСН с различными значениями ФВ ЛЖ и различными ФК. В группе сравнения, в которой пациенты продолжали принимать ранее используемую терапию ХСН без добавления глифлозинов, эти изменения отсутствовали или были незначительными. Основным положительным эффектом глифлозинов было увеличение дистанции, пройденной при выполнении 6-минутного теста.

По данным рандомизированного исследования EMPERIAL-Preserved, у пациентов со сниженной ФВ эмпаглифлозин в суточной дозе 10 мг не приводил к увеличению дистанции, преодолеваемой пациентами при выполнении 6-минутного теста, и уменьшению выраженности симптомов ХСН [31], что можно объяснить относительно коротким периодом наблюдения (3 месяца), за который глифлозины не успели реализовать положительный клинический эффект. Важно отметить, что в настоящем исследовании увеличение дистанции при выполнении 6-минутного теста наблюдалось у большинства (83%) пациентов, принимавших глифлозины. С другой стороны, наши данные согласуются с результатами других исследователей [32, 33].

У пациентов, получавших дополнительно глифлозины, также наблюдалось достоверное снижение содержания NT-proBNP в крови, тогда как основным стимулом для увеличения синтеза этого биомаркера является растяжение стенки левого предсердия в ответ на повышение диастолического напряжения стенки ЛЖ (диастолическая дисфункция). Однако следует подчеркнуть, что в последних европейских рекомендациях по диагностике ХСН уровень NT-proBNP был исключен из обязательных диагностических критериев и в настоящее время рассматривается только как возможный дополнительный критерий [34].

Очевидно, что, благодаря выведению натрия и глюкозы с мочой, глифлозины способны в определенной степени обеспечивать гемодинамическую разгрузку сердца, что отражалось в достоверном снижении значений конечного диастолического размера ЛЖ. Снижение постнагрузки при терапии глифлозинами, как отмечалось, является определяющим фактором в запуске процессов обратного ремоделирования сердца [32] и сдерживании активации симпатической нервной системы [33].

Также считается, что помимо гемодинамической разгрузки сердца глифлозины могут непосредственно улучшать диастолическую функцию ЛЖ.

Несмотря на достаточно большую доказательную базу экспериментальных исследований, клинические данные о влиянии глифлозинов на структуру и функцию ЛЖ весьма ограничены. В рандомизированном клиническом исследовании EMPA-HEART CardioLink-6 прием эмпаглифлозина в дозе 10 мг ежедневно в течение 6 месяцев у 97 пациентов с ИБС и СД-2 при наличии ИБС сопровождался значительным снижением индекса массы миокарда ЛЖ, который оценивался с помощью магнитно-резонансного исследования [34]. Однако в этом исследовании прием эмпаглифлозина не привел к значимым изменениям показателей диастолической функции ЛЖ. Авторы исследования EMPA-HEART отмечали, что возможной причиной отсутствия значимых



изменений диастолических параметров у их участников было то, что большинство из них имели незначительную диастолическую дисфункцию (I степень).

Важно также подчеркнуть, что прием глифлозинов сопровождался улучшением легочной гемодинамики (косвенно оцениваемой по значению SPAP). Можно предположить, что препараты, способные улучшать структурно-функциональное состояние левых камер сердца за счет подавления микрососудистого воспаления, могут быть эффективны и в отношении правых камер сердца, улучшая легочную сосудистую гемодинамику. Можно также предположить, что противовоспалительные свойства препаратов участвуют в реализации положительных эффектов глифлозинов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем рандомизированном проспективном исследовании прием глифлозинов (эмпа- и дапа-) в суточной дозе 10 мг приводил к значительному улучшению переносимости физической нагрузки у пациентов с ХСН, что было связано с улучшением систолической и диастолической функции ЛЖ, переносимости физических нагрузок. В связи с рядом ограничений результаты настоящего исследования требуют подтверждения в более крупных плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Butler J, Hamo CE, Filippatos G, Pocock SJ, Bernstein RA, Brueckmann M, et al., EMPEROR Trials Program. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail.* 2017. Nov;19(11):1390–400. PMID: 28836359. doi: 10.1002/ehf.933
2. Hammoudi N, Jeong D, Singh R, Farhat A, Komajda M, Mayoux E, et al. Empagliflozin improves left ventricular diastolic dysfunction in a genetic model of type 2 diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017. Jun;31(3):233–246. PMID: 28643218. doi: 10.1007/s10557-017-6734-1
3. Kusaka H, Koibuchi N, Hasegawa Y, Ogawa H, Kim-Mitsuyama S, et al. Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2016 Nov 11;15(1):157. PMID: 27835975. doi: 10.1186/s12933-016-0473-7
4. Joubert M, Jagu B, Moutaigne D, Marechal X, Tesse A, Ayer A, et al. The sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin prevents cardiomyopathy in a diabetic lipodystrophic mouse model. *Diabetes.* 2017 Apr;66(4):1030–1040. PMID: 28052965. doi: 10.2337/db16-0733
5. Habibi J, Aroor A, Sowers J, Jia G, Hayden MR, Garro M, et al. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017 Jan 13;16(1):9. PMID: 28086951. doi: 10.1186/s12933-016-0489-z
6. Mudaliar S, Alloju S, Henry R. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG outcome study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care.* 2016 Jul;39(7):1115–122. PMID: 27289124. doi: 10.2337/dc16-0542
7. Zimlichman R. Treatment of hypertension and metabolic syndrome: lowering blood pressure is not enough for organ protection, new approach-arterial destiffening. *Curr Hypertens Rep.* 2014 Oct;16(10):479. PMID: 25139778. doi: 10.1007/s11906-014-0479-z
8. Butler J, Hamo CE, Filippatos G, Pocock SJ, Bernstein RA, Brueckmann M, et al. EMPEROR Trials Program. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail.* 2017 Nov;19(11):1390–400. PMID: 28836359. doi: 10.1002/ehf.933
9. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J.* 2016 May 14;37(19):1526–34. PMID: 26819227. doi: 10.1093/eurheartj/ehv728
10. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599–3726. PMID: 34447992. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan;28(1):1–39.e14. PMID: 25559473. doi: 10.1016/j.echo.2015.01.002
12. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Apr;29(4):277–314. PMID: 27037982. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011

13. Rudski LG, Lai WW, Afalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 Jul;23(7):685–713. PMID: 20620859. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010
14. Kolijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, Carrizzo A, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase Gα oxidation. *Cardiovasc. Res.* 2021 Jan 21;117(2):495–507. PMID: 32396609. doi: 10.1093/cvr/cvaa123
15. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, Bengel P, Kovács Á, Schach C, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2018 Dec;20(12):1690–1700. PMID: 30328645. doi: 10.1002/ehf.1328
16. Kolijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, Carrizzo A, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced proinflammatory-oxidative pathways and protein kinase Gα oxidation. *Cardiovasc Res.* 2021 Jan 21;117(2):495–507. PMID: 32396609. doi: 10.1093/cvr/cvaa123
17. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jul 23;62(4):263–271. PMID: 23684677. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
18. Baartscheer A, Schumacher C, Wust R, Fiolet JW, Stienen GJ, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia.* 2017 Mar;60(3):568–573. PMID: 27752710. doi: 10.1007/s00125-016-4134-x
19. 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: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol.* 2017;2(9):1025–1029. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2275
20. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2021 Jan 14;384(2):117–128. PMID: 33200892. doi: 10.1056/NEJMoa2030183
21. Verma S, Garg A, Yan AT, Gupta AK, Al-Omran M, Sabongui A, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial? *Diabetes Care.* 2016 Dec;39(12):e212–e213. PMID: 27679584. doi: 10.2337/dc16-1312
22. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J.* 2020 Sep 21;41(36):3421–3432. PMID: 32578850. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa419
23. Matsutani D, Sakamoto M., Kayama Y, Takeda N, Horiuchi R, Utsunomiya K. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 May 22;17(1):73. PMID: 29788955. doi: 10.1186/s12933-018-0717-9
24. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jan 26;77(3):243–255. PMID: 33197559. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.008
25. Shim C.Y., Seo J., I. Cho I, Lee CJ, Cho I-J, Lhagvasuren P, et al. Randomized, controlled trial to evaluate the effect of dapagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: the IDIA trial. *Circulation.* 2021;143(5):510–512. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051992
26. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Circulation.* 2019 Nov 19;140(21):1693–1702. PMID: 31434508. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375
27. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CSP, et al. Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status: results from the EMPEROR-reduced trial. *Circulation.* 2021;143(4):337–349. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824
28. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1451. PMID: 34449189. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
29. Ovchinnikov AG, Borisov AA, Zherebchikova KY, Ryabtseva OY, Gvozdeva AD, Masenko VP, et al. Effects of empagliflozin on exercise tolerance and left ventricular diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes: a prospective single-center study. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(1):4304. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4304. (in Russian)
30. Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, Agostoni P, Butler J, Desai AS, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *Eur Heart J.* 2021 Feb 11;42(6):700–710. PMID: 33351892. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa943
31. Verma S., Mazer C.D., Yan A.T. Mason T, Garg V, Teoh H, Zuo F, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Circulation.* 2019 Nov 19;140(21):1693–1702. PMID: 31434508. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375
32. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019 Oct 21;40(40):3297–317. PMID: 31504452. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641
33. Dekkers CJ, Sjöström CD, Greasley PJ, Cain V, Boulton DW, Heerspink HJL, et al. Effects of the sodium glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin on estimated plasma volume in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Sep 17;21(12):2667–73. PMID: 31407856. doi: 10.1111/dom.13855
34. Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, Takeda N, Horiuchi R, Utsunomiya K. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 May 22;17(1):73. PMID: 29788955. doi: 10.1186/s12933-018-0717-9