

Серцева недостатність із збереженою фракцією викиду у хворих на цукровий діабет. Лікування інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера-2

А. М. Соколова^{1,2}, В. В. Пушкар'єв¹, Л. К. Соколова¹, В. М. Пушкар'єв¹, М. Д. Тронько¹

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Тривалий фізіологічний стрес може спричинити несприятливі серцево-ниркові ускладнення, включаючи кардіоміопатію, серцеву недостатність (СН) та хронічну хворобу нирок (ХХН). Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (іНЗКТГ-2) схвалені для лікування цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) та продемонстрували позитивний ефект щодо кардіоренальної системи у пацієнтів з ЦД2 та без нього.

СН із збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) – це різнопланове захворювання, яке виникає внаслідок широкого спектра супутніх захворювань. Ожиріння, гіпертензія та ЦД є основними факторами СНзбФВ. Результати клінічних випробувань демонструють, що рівень захворюваності та віддалена смертність пацієнтів із ЦД2 із СНзбФВ вищі, ніж у пацієнтів без нього.

Встановлено, що інгібування натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) зменшує реабсорбцію відфільтрованої глюкози в проксимальному каналці, що призводить до глюкозурії та зниження рівня глюкози в крові через інсулінонезалежний механізм. Позитивні ефекти інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера-2 (іНЗКТГ-2) є наслідком зниження глюконеогенезу та покращення чутливості до інсуліну, однак вони пов'язані з вищою реакцією глюкагону та вивільненням інсуліну β-клітинами підшлункової залози.

Інгібітори НЗКТГ-2 були ідентифіковані як потужні антиоксидантні препарати, які можуть захистити від окисного пошкодження шляхом зменшення утворення вільних радикалів або активації антиоксидантної системи. Інгібування НЗКТГ-2 впливає на нервову, серцево-судинну та ендокринну системи, що призводить до складних метаболічних ефектів, які виходять за рамки простого контролю глікемії, сприяють пом'якшенню ремоделювання міокарда та посиленню захисту серцево-судинної системи.

Терапія інгібіторами НЗКТГ-2 приводить до зменшення ушкодження міокарда від окисного стресу та фіброзу серця. Інгібітори НЗКТГ-2 збільшують мобілізацію та окислення ліпідів, підвищують рівень кетонів у плазмі та зменшують поглинання глюкози тканинами, покращуючи серцеву функцію. Захисна дія іНЗКТГ-2 щодо серцевої недостатності та пов'язаних з нею ускладнень частково зумовлена їх здатністю знижувати цитоплазматичні рівні натрію та кальцію, одночасно збільшуючи мітохондріальний кальцій. Таким чином, іНЗКТГ-2, модулюючи метаболізм натрію та кальцію, покращують регуляцію кальцію і функцію мітохондрій, пом'якшуючи ремоделювання передсердь та знижуючи ризик аритмії при таких станах, як серцева недостатність та цукровий діабет. Результати останніх досліджень відкривають нові можливості у лікуванні пацієнтів із СН. Множинні ефекти іНЗКТГ-2 сприяють поліпшенню перебігу СН, знижуючи ризик госпіталізації з приводу СН та покращення якості і тривалості життя.

Ключові слова: серцева недостатність, цукровий діабет, інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2.

Heart failure with preserved ejection fraction in patients with diabetes mellitus. Treatment with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors

A. M. Sokolova, V. V. Pushkarev, L. K. Sokolova, V. M. Pushkarev, M. D. Tronko

The prolonged physiological stress can lead to adverse cardiorenal complications, including cardiomyopathy, heart failure (HF), and chronic kidney disease (CKD). Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors are approved for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and have demonstrated beneficial cardiorenal effects in patients with and without T2DM. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a multifaceted disease that results from a wide range of comorbidities. Obesity, hypertension, and diabetes mellitus are major risk factors for HFpEF. Clinical trial results demonstrate that morbidity and long-term mortality in patients with T2DM with HFpEF are higher than in patients without HFpEF.

Inhibition of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT-2) has been shown to reduce the reabsorption of filtered glucose in the proximal tubule, leading to glycosuria and a decrease in blood glucose levels through an insulin-independent mechanism. The beneficial effects of SGLT-2 inhibitors are due to reduced gluconeogenesis and improved insulin sensitivity, but are associated with increased glucagon response and insulin release from pancreatic β-cells.

SGLT-2 inhibitors have been identified as potent antioxidant agents that may protect against oxidative damage by reducing free radical generation or activating the antioxidant system. Inhibition of SGLT-2 affects the nervous, cardiovascular and endocrine systems, leading to complex metabolic effects that go beyond simple glycemic control, contributing to the attenuation of myocardial remodeling and enhancing cardiovascular protection.

Treatment with SGLT-2 inhibitors has been shown to reduce myocardial damage from oxidative stress and cardiac fibrosis. SGLT-2 inhibitors increase lipid mobilization and oxidation, increase plasma ketone body levels, and reduce tissue glucose uptake,

improving cardiac function. The protective effects of SGLT-2 inhibitors on heart failure and its associated complications are partly due to their ability to reduce cytoplasmic sodium and calcium levels while increasing mitochondrial calcium. Thus, SGLT-2 inhibitors, by modulating sodium and calcium metabolism, improve calcium regulation and mitochondrial function, mitigating atrial remodeling and reducing the risk of arrhythmia in conditions such as heart failure and diabetes mellitus. The results of recent studies open up new possibilities in the treatment of patients with HF. The multiple effects of SGLT-2 inhibitors contribute to the improvement of the course of HF, reducing the risk of hospitalization for HF and improving the quality and duration of life.

Keywords: heart failure, diabetes mellitus, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.

Існує двостороння патофізіологічна взаємодія між серцем і нирками. Тривалий фізіологічний стрес може спричинити несприятливі серцево-ниркові ускладнення, включаючи кардіоміопатію, серцеву недостатність (СН) та хронічну хворобу нирок (ХХН). Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) спочатку були схвалені для лікування цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), але згодом продемонстрували позитивний ефект щодо кардіоренальної системи у пацієнтів з ЦД2 та без нього [1].

СН – це клінічний синдром, спричинений структурними та функціональними аномаліями серця, які порушують здатність шлуночків наповнюватися або викидати кров. СН є поширеною хворобою, яка щороку вражає 22 млн людей у всьому світі [2]. СН із збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) характеризується ознаками та симптомами СН за наявності нормальної фракції викиду лівого шлуночка. СНзбФВ спостерігається приблизно у половині випадків СН і визначається як гетерогенний синдром з дискретними фенотипами у тісному зв'язку з метаболічним синдромом. СНзбФВ є синдромом з різноманітною етіологією та патофізіологічними факторами. Зростаюча поширеність СНзбФВ і відсутність терапії, що спирається на рекомендації, відновили інтерес до її патофізіології [3–7].

СНзбФВ – це різнопланове захворювання, яке виникає внаслідок широкого спектра супутніх захворювань. Вік, ожиріння, ЦД2, гіпертензія, дисліпідемія та ХХН сприяють концентричному ремоделюванню лівого шлуночка (ЛШ) [8]. Ожиріння та ЦД є основними факторами формування СНзбФВ внаслідок збільшення об'єму епікардіальної жирової тканини (ЕЖТ). Немедикаментозні заходи зі зміни способу життя, гіполіпідемічна терапія та антидіабетичні засоби, що здійснюють модулюючий ефект на жир, такі як метформін, іНЗКТГ-2 або агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1), здатні викликати регресію ЕЖТ, можуть бути особливо ефективними для цієї підгрупи пацієнтів. Прямі ефекти іНЗКТГ-2 та аГПП-1 на СНзбФВ нині перебувають у стадії клінічних досліджень.

Результати клінічних випробувань демонструють, що рівень захворюваності та віддалена смертність хворих на ЦД2 із СНзбФВ вищі, ніж у пацієнтів без ЦД. Однією з головних перешкод для клінічної терапії СНзбФВ є погано вивчена патофізіологія СНзбФВ, що робить створення ліків складним завданням [7, 9–10].

На молекулярному рівні основною причиною СНзбФВ є хронічне запалення через порушення регуляції в гуморальній імунній системі. Високі рівні цитокінів, таких як інтерлейкін-1, -6 (ІЛ-1, ІЛ-6) і фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α) у зразках крові, молекули клітинної адгезії та інші медіатори можуть інфільтруватися в міокард, що призводить до хронічних пошкоджень [11].

Також ключову роль у заміщенні фіброblastів у серці відіграє серцевий фіброз, який реалізується шляхом активації експресії генів міофіброblastів через деякі профібротичні фактори (ФНП- β , ІЛ-11, ангіотензин II) [12].

Інший добре відомий фактор – оксид азоту (ОА), який є потенційною новою мішенню, оскільки при СНзбФВ рівні циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) знижуються, що пов'язано з окислювальним стресом, ендотеліальною дисфункцією та запаленням [7].

Механізми дії інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2)

Глюкоза транспортується через люмінальну мембрану в позаклітинний простір за допомогою транспортера глюкози 2-го типу (ГЛЮТ-2), що призводить до збільшення екскреції глюкози із сечею. Інгибування НЗКТГ-2 зменшує реабсорбцію відфільтрованої глюкози в проксимальному каналіці, що призводить до глюкозурії та зниження рівня глюкози в крові через інсулінонезалежний механізм. Позитивні ефекти іНЗКТГ-2 є наслідком зниження глюконеогенезу та покращення чутливості до інсуліну, однак вони пов'язані з вищою реакцією глюкагону та вивільненням інсуліну β -клітинами підшлункової залози [13, 14]. Представниками таких інгібіторів є дапагліфлозин, канагліфлозин, емагліфлозин, іпрагліфлозин, тофогліфлозин, лусеогліфлозин, ертугліфлозин, сергліфлозин і сотагліфлозин. Останній є подвійним інгібітором НЗКТГ-1 і НЗКТГ-2 [15, 16].

Спочатку вважалося, що іНЗКТГ-2 насамперед проявляють свою дію через діуретичні або натрійуретичні механізми. Однак поточні дані вказують на те, що ці ефекти є лише тимчасовими і не відіграють ключової ролі [17]. Натомість іНЗКТГ-2 впливає на декілька систем, включаючи нервову, серцево-судинну та ендокринну, що призводить до складних метаболічних ефектів, які виходять за рамки простого контролю глікемії та сприяють пом'якшенню ремоделювання міокарда і посиленню захисту серцево-судинної системи [18].

СН часто асоціюється з підвищеними рівнями циркулюючих прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін (ІЛ)-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 і фактор некрозу пухлин α (ФНП- α), які сприяють несприятливе ремоделювання серця. Запалення при СН опосередковується рецепторами розпізнавання патернів за участю Toll-подібний рецептора та компонентів інфламасом NOD-подібного рецепторного білка 3, які активують запальні шляхи, що призводять до гіпертрофії серця і фіброзу, тим самим збільшуючи тяжкість СН. Кетон β -гідроксибутират є ефективним блокаторм запального процесу, опосередкованого інфламасомами. Оскільки іНЗКТГ-2 підвищують циркулюючі рівні β -гідроксибутирату, можливо, що деякі сприятливі ефекти інгибування НЗКТГ-2 можуть виникати

вторинно по відношенню до інгібування кетонами інфламмасом [19]. Вказані цитокини сприяють активації імунних клітин і прогресуючому вивільненню цитокінів, загострюючи запальні та фіброзні процеси в серці [20]. Запальні біомаркери заслуговують на особливу увагу, оскільки вони надають прогностичну інформацію, пов'язану з фіброзом, і є більш точними, ніж NT-proBNP (N-кінцевий про-B-тип натрійуретичний пептид) в оцінюванні запалення при СН [21, 22].

Зазначено, що іНЗКТГ-2 мають протизапальну дію, що сприяє їхнім кардіопротекторним ефектам. Клінічні метааналізи вказують на те, що іНЗКТГ-2 знижують рівень запальних маркерів, таких як ІЛ-6, С-реактивний білок, ФНП- α та моноцитарний хемотаксичний білок 1 (МХБ-1), які пов'язані із системним запаленням. Дослідження на тваринах також підтверджують ці висновки, демонструючи, що іНЗКТГ-2 зменшують серцеве запалення шляхом інгібування активації запалення [23–25], зміщують поляризацію макрофагів з прозапального фенотипу М1 на протизапальний М2, тим самим зменшуючи кількість маркерів запалення і покращуючи серцеву функцію [26].

Інфаркт міокарда та ішемічно-реперфузійне пошкодження викликають запальну реакцію, яка може посилити пошкодження та ремоделювання міокарда. Макрофаги відіграють вирішальну роль у цьому контексті, причому макрофаги М1 викликають запалення, а М2 сприяють відновленню тканини. ІНЗКТГ-2, включаючи дапагліфлозин, відомі своєю здатністю модулювати активність макрофагів, тим самим зменшуючи запалення та посилюючи процеси відновлення серця як у передсердях, так і в шлуночках [25, 26]. Ремодювання передсердь пов'язане з підвищеним рівнем запалення. Кілька доклінічних [24, 25, 27] та клінічних [28, 29] досліджень підкреслили роль іНЗКТГ-2 у пом'якшенні цього запалення, визначивши це як ключовий механізм, що лежить в основі їх кардіопротекторних ефектів.

Окислювальний стрес, який характеризується дисбалансом між продукцією активних форм кисню (АФК) і антиоксидантним захистом клітини, призводить до значного пошкодження кардіоміоцитів. Надмірна кількість АФК, які переважно генеруються мітохондріями, НАДФН-оксидазою та роз'єднанням синтази оксиду азоту, може негативно впливати на білки, ліпіди та ДНК [27]. Мітохондрії відіграють вирішальну роль у продукції АТФ і клітинному гомеостазі. Їх особливо багато в клітинах міокарда для підтримки серцевого скорочення, контроль їхньої функції включає такі процеси, як злиття, поділ, біогенез і мітофагія. Інгібітори НЗКТГ-2 були ідентифіковані як потужні антиоксидантні препарати, які можуть захистити від окисного пошкодження шляхом зменшення утворення вільних радикалів або активації антиоксидантної системи, як повідомлялося в дослідженнях на тваринах.

Відомо, що іНЗКТГ-2 може зменшувати продукцію вільних радикалів за допомогою прямих і непрямих механізмів, таких як зниження гіперглікемії. Було описано, що дапагліфлозин знижує вироблення АФК шляхом пригнічення експресії ферменту НАДФН-оксидази 4 і покращення гемодинамічного статусу. Крім того, нефрогенне виробництво АФК було змен-

шено шляхом інгібування НАДФН-оксидази 4, що привело до запобігання діабетичної нефропатії [14].

Було продемонстровано, що і дапагліфлозин, і емпагліфлозин покращують функцію мітохондрій і зменшують вироблення АФК [30, 22].

АМРК (аденозинмонофосфат-активована протеїнкіназа) як ключовий регулятор клітинної енергії відіграє важливу роль у функціонуванні мітохондрій, сприяючи їх біогенезу, зменшуючи утворення АФК та керуючи динамікою мітохондрій. При ЦД активація АМРК часто порушується, але такі активатори, як іНЗКТГ-2, можуть допомогти впоратися з проблемами серця шляхом посилення, опосередкованої АМРК, мітохондріальної динаміки [27]. Це узгоджується з висновками, які демонструють, що активація АМРК через іНЗКТГ-2 може захистити від ремоделювання передсердь при ЦД.

Нещодавно дослідники виявили, що інгібування НЗКТГ-2 покращує функцію ендотеліальних клітин. Також доведено, що інгібітори НЗКТГ-2 послаблюють ендотеліальну дисфункцію та жорсткість артеріальних судинних стінок, головним чином за рахунок покращення вазодилатації та утворення оксиду азоту, інгібування запалення, окислювального стресу та кінцевих продуктів пізнього глікозилювання, інгібування поділу мітохондрій та сенесценції ендотеліальних клітин, беруть участь в ангиогенезі, впливають на циркулюючі попередники ендотеліальних клітин і циркулюючі стовбурові клітини [26, 31].

Повідомляють також, що терапія інгібіторами НЗКТГ-2 приводила до зменшення ушкодження міокарда від окисного стресу та фіброзу серця. Загалом окислювальний стрес і мітохондріальна дисфункція є ключовими в ремоделюванні передсердь і прогресуванні фібриляції передсердь (ФП) як у хворих на ЦД, так і без нього [16].

Отже, іНЗКТГ-2 забезпечують терапевтичний ефект, покращуючи функцію мітохондрій, зменшуючи окислювальний стрес і пом'якшуючи структурні та електричні зміни в передсердях. Показано, що іНЗКТГ-2 впливають на активацію симпатичного нерва. Ці інгібітори можуть гальмувати активацію симпатичного нерва, про що свідчать нижчі рівні тирозингідроксилази в нирках і зниження циркулюючих катехоламінів, що є важливим при ремоделюванні серця [22, 32].

Відзначено, що підвищення частоти серцевих скорочень зазвичай посилює СН у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду, тоді як при СНзбФВ більш висока частота серцевих скорочень у поєднанні з рекомендованою терапією іНЗКТГ-2 може позитивно впливати на структурне та функціональне ремоделювання передсердь і шлуночків [22, 33]. Отже, НЗКТГ-2 не тільки впливає на вегетативну дисфункцію, але й має потенційні переваги в пом'якшенні несприятливого ремоделювання передсердь і шлуночків, пов'язаного з різними типами СН.

Останні дослідження підкреслюють потенціал іНЗКТГ-2 у лікуванні фіброзу міокарда. Клінічні роботи вказують на те, що такі інгібітори, як дапагліфлозин і емпагліфлозин, можуть покращувати серцеву функцію та зменшувати фіброз як у пацієнтів з діабетом, так і у пацієнтів без нього. Схоже, що ці препарати впливають

на фіброз шляхом модуляції рівнів кальцію та натрію в клітинах серця, зменшення запалення та змін у різних сигнальних шляхах, пов'язаних із фіброзом [26]. Так, дапагліфлозин зменшує фіброз міокарда шляхом пригнічення активації та проліферації фібробластів головним чином через AMPK α -опосередковану супресію сигналіну ФНП- β . Він також знижує окислювальний стрес і впливає на поляризацію макрофагів, що допомагає покращити ремоделювання серця та зменшити фіброз після інфаркту міокарда [28].

Жирні кислоти і глюкоза є основними джерелами енергії для метаболізму міокарда. Однак при патологічних станах гліколіз стає переважаючим метаболічним шляхом. Роль AMPK має вирішальне значення в серцевому метаболізмі шляхом посилення поглинання жирних кислот і глюкози для підвищення продукції АТФ за нестачі енергії. Інгібітори НЗКТГ-2 сприяють метаболічному переходу від глюкози до жирних кислот, кетонів тіл і амінокислот з розгалуженим ланцюгом, тим самим покращуючи енергетичну ефективність міокарда. Це метаболічне перемикання спостерігалось у різних видів, було показано, що інгібітори покращують серцеву енергетику як у дослідженнях *in vitro*, так і на людях [20, 24, 32]. ІНЗКТГ-2 збільшують мобілізацію та окислення ліпідів, підвищують рівень кетонів тіл у плазмі та зменшують поглинання глюкози тканинами, покращуючи серцеву функцію [47]. Метаболічна/міокардіальна гіпотеза забезпечення енергією припускає, що підвищена продукція кетонів тіл при терапії іНЗКТГ-2 підвищує ефективність постачання енергії до серця, що особливо важливо в умовах метаболічного стресу, таких як СН і ЦД [22].

Ожиріння та ЦД2 сприяють СНзбФВ через зростання вісцеральної жирової тканини, що спричинює запалення та фіброз серця. Збільшена ЕЖТ обмежує роботу серця та вивільняє прозапальні адипокіни, посилюючи ризик порушення скорочення шлуночків. Було показано, що іНЗКТГ-2 можуть зменшувати ЕЖТ, знижувати серцево-судинний ризик, пом'якшувати фіброз передсердь і слугувати для лікування СН у пацієнтів із СНзбФВ з ожирінням [34]. Загалом іНЗКТГ-2 підвищують енергетичну ефективність міокарда та зменшують ЕЖТ, що може гальмувати ремоделювання передсердь і знижувати ризик фібриляції передсердь у пацієнтів з ожирінням і ЦД2.

Інгібітори НЗКТГ-2 дещо підвищують рівень ЛПНЩ, але впливають на серцево-судинну захворюваність (ССЗ) і смертність. Протиріччя допомогли вирішити результати, які продемонстрували, що дапагліфлозин після 12 тиж терапії (5 мг/добу) знижував підклас sdЛПНЩ і підвищував рівень lЛПНЩ у пацієнтів з ЦД2. Цей вплив на співвідношення підкласів ЛПНЩ може відігравати суттєву роль у кардіопротекторних властивостях іНЗКТГ-2 [16, 35].

Щодо рівня ЛПВЩ, то після 12 тиж введення канагліфлозину (100 мг/добу) кількість дуже великих ліпопротеїнів високої щільності і великих ліпопротеїнів високої щільності суттєво підвищились – на 10,9% і 11,5% відповідно. Ці зміни, спричинені іНЗКТГ-2, також можуть сприяти подальшому зниженню серцево-судинних наслідків [16].

Відомо, що інгібітори НЗКТГ-2 змінюють β -окислення вільних жирних кислот (ВЖК). Чотириричне інгібування НЗКТГ-2 дапагліфлозином у щурів з ожирінням збільшує мобілізацію ГЛЮТ4 в адипоцитах і, таким чином, можуть мобілізувати ліпіди для ліполізу та β -окислення [38, 39].

Результати досліджень свідчать, що іНЗКТГ-2 можуть зменшувати перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) завдяки своїм антиоксидантним ефектам. Схоже, що ці препарати індукують системи антиоксидантного захисту та знижують експресію окислювальних агентів, таким чином зменшуючи окисне пошкодження та ПОЛ [16].

Захисна дія іНЗКТГ-2 щодо СН та пов'язаних з нею ускладнень частково зумовлена їхньою здатністю знижувати цитоплазматичні рівні натрію та кальцію, одночасно збільшуючи мітохондріальний кальцій. Таким чином, іНЗКТГ-2, модулюючи метаболізм натрію та кальцію, покращують регуляцію кальцію та функцію мітохондрій, пом'якшуючи ремоделювання передсердь та знижуючи ризик аритмії при таких станах, як СН та ЦД.

Ожиріння пов'язане зі збільшенням серцевих аритмій, таких як фібриляція передсердь і раптова серцева смерть, переважно через аномальні електричні та структурні зміни в серці, пов'язані з надмірним ожирінням. Інгібітори НЗКТГ-2 ефективно знижують масу тіла, жирову масу та вісцеральний жир у пацієнтів із ЦД2, сприяючи виведенню глюкози із сечою та посилюючи ліполіз через зниження рівня інсуліну та підвищення рівня глюкагону [26]. Дослідження за участю понад 10 тис. пацієнтів із ЦД2 продемонстрували, що втрата маси тіла принаймні на 5%, досягнута за допомогою іНЗКТГ-2, корелює зі зниженим ризиком нової фібриляції передсердь [22, 28].

Відомо, що дапагліфлозин та інші інгібітори НЗКТГ-2 підвищують гематокрит, можливо, через його діуретичний ефект, гемоконцентрацію та вплив на еритропоез [43]. Дійшли висновку, що дапагліфлозин збільшує еритропоез і гематокрит за допомогою механізмів, які включають пригнічення гепсидину та модуляцію інших білків, що регулюють всмоктування та мобілізацію заліза [26].

Отримані дані вказують на те, що іНЗКТГ-2 знижують артеріальний тиск (АТ) переважно через початкову втрату рідини та натрію з подальшим зменшенням жиру в організмі та пригніченням ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Так, дапагліфлозин помірно знижував систолічний АТ [29]. Враховуючи, що артеріальна гіпертензія є основним фактором ризику ремоделювання лівого передсердя, зниження АТ за допомогою іНЗКТГ-2 може покращити ремоделювання передсердь і призвести до кращих серцево-судинних результатів [45].

Нещодавні дослідження підкреслили, що іНЗКТГ-2 можуть модулювати ремоделювання передсердь і шлуночків шляхом таргетування епігенетичних регуляторів, залучених до запалення, окислювального стресу та профібротичних процесів [21, 25–27]. Ці ефекти включають пригнічення генів, пов'язаних із запальними реакціями, таких як мРНК інфламасом [21, 27], покращення функції мітохондрій через регуляцію синтезу мРНК в адипоцитах [21, 25] та зменшення фіброзу серця шляхом таргетування мРНК колагену [27].

Також ідентифіковано нову сигнатуру мікроРНК, які функціонально беруть участь у регуляції ендотеліальної функції, що значною мірою регулюється в ослаблених пацієнтів із СНзбФВ та ЦД. Три мікроРНК були значно знижені (мікроРНК-126, -342-3р і -638), а дві – значно підвищені (мікроРНК-21 і -92) у пацієнтів із СНзбФВ порівняно зі здоровими особами контрольної групи. Отримані результати актуальні для клінічної практики, оскільки встановлені нові біомаркери захворювання та відповіді на терапію [46].

Отже, сприятливі ефекти іНЗКТГ-2 щодо СНзбФВ пояснюються впливом:

- пригнічення НЗКТГ-2 на зниження АТ;
- підвищення діурезу/натрійурезу;
- покращення серцевого енергетичного обміну;
- попередження запалення;
- зниження маси тіла;
- покращення контролю рівня глюкози;
- гальмування симпатичної нервової системи;
- запобігання несприятливому ремоделюванню серця;
- попередження ішемічного/реперфузійного пошкодження;
- пригнічення серцевого обміну Na^+/H^+ ;
- інгібування НЗКТГ-1;
- зменшення гіперурикемії;
- посилення аутофагії та лізосомальної деградації;
- зменшення епікардіальної жирової маси;
- підвищення рівня еритропоетину;
- збільшення циркулюючих проваскулярних клітин-попередників;
- зниження окисного стресу;
- покращення функції судин [19].

Використання інгібіторів натрій-глюкозного ко-транспортера 2-го (іНЗКТГ-2) для лікування серцевої недостатності

Інгібітори НЗКТГ-2, такі як дапагліфозин і епагліфозин, привернули особливу увагу і стали рекомендованими останнім часом для лікування СН. Дійсно, багатообіцяючі результати, такі як зниження серцево-судинної смертності та госпіталізації в обширних дослідженнях щодо СН, були відтворені і в роботах з СНзбФВ [47]. Інгібітори НЗКТГ-2 впливають на рівень глюкози, а також на метаболізм і гемодинаміку, пов'язані з функцією нирок, полегшуючи клінічні симптоми, асоційовані з СНзбФВ. Вони також застосовуються для пацієнтів із СН без ЦД.

Вважається, що основними перевагами іНЗКТГ-2 є зменшення артеріальної жорсткості та покращення коронарного кровотоку шляхом натрійурезу та глюкоурії. Крім того, вони зумовлюють значне зниження маси тіла, порівняне з агоністами глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1), через втрату калорій, осмотичний діурез і стимуляцію спалювання вісцерального жиру [14, 48]. Зменшення маси тіла за допомогою іНЗКТГ-2 відбувається не лише за рахунок зменшення рідини в організмі, а й значної втрати жирової тканини [14]. Лікування пацієнтів із ЦД2 інгібіторами НЗКТГ-2 також призводить до зниження рівня HbA_{1c} , зниження середнього систолічного артеріального тиску на 3–6 мм рт.ст., зниження діастолічного

АТ на 2 мм рт.ст. Подібно до діуретиків, іНЗКТГ-2 можуть зменшувати об'єм плазми і, як наслідок, тиск наповнення шлуночків, що покращує перебіг СНзбФВ [50]. Водночас іНЗКТГ-2 можуть впливати на міокард безпосередньо через зменшення серцевого постнавантаження, інтерстиціального фіброзу та зміщення енергетичної матриці [51, 52].

Попередньо визначений аналіз дослідження DELIVER продемонстрував, що дапагліфозин стабільно знижував ризик первинної кінцевої точки порівняно з плацебо незалежно від базового класу за NYHA (New York Heart Association). При цьому покращення якості життя (ЯЖ) було більш очевидним у пацієнтів NYHA III–IV.

Об'єднання даних із досліджень DAPA-SH і DELIVER дозволило проаналізувати переваги дапагліфозину на стан здоров'я, вимірний KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), у всьому спектрі фракції викиду лівого шлуночка. Всього було включено 11 007 учасників. KCCQ оцінювали через 4 і 8 міс. Дапагліфозин покращив усі ключові аспекти стану здоров'я незалежно від фракції викиду лівого шлуночка. У більш широкому метааналізі (21 737 учасників) інгібітори НЗКТГ-2 продемонстрували значне покращення ЯЖ в усьому спектрі фракції викиду вже через 3 міс спостереження. Результати були підтверджені через 6 міс спостереження, більш широкий ефект спостерігався у пацієнтів із нещодавнім епізодом погіршення СН [53].

Лікування інгібіторами НЗКТГ-2 зменшувало ризик смерті, серйозні побічні події та ниркові події без припинення лікування через побічні ефекти, серйозну гіпоглікемію, кетоацидоз або несприятливі явища в кінцівках. Проте два основних дослідження дапагліфозину (DAPA-SH і DELIVER) не зазначили суттєвих відмінностей у сечостатевих інфекціях порівняно з плацебо. Крім того, дапагліфозин характеризувався найкращим профілем щодо побічних ефектів порівняно з іншими іНЗКТГ-2. Також не виявлено підвищеного ризику інших ключових потенційних побічних ефектів лікування іНЗКТГ-2, включаючи гіпоглікемію, кетоацидоз, гангрену Фурньє та події, пов'язані з кінцівками, такі як ампутація або перелом. Ці результати дають цінну інформацію щодо профілю безпеки іНЗКТГ-2 та їх можливого широкого використання у пацієнтів із СН [54].

Інший метааналіз свідчить про те, що лікування інгібіторами НЗКТГ-2 пов'язане з кращим прогнозом у пацієнтів із гострою СН, ніж у пацієнтів, які не отримували інгібітори НЗКТГ-2, а застосування іНЗКТГ-2 є безпечним та ефективним [55].

Аналіз підгруп засвідчив, що дапагліфозин демонструє сильніший захисний ефект щодо смертності порівняно з іншими іНЗКТГ-2. Це може бути пов'язано з нижчим коефіцієнтом селективності для рецептора НЗКТГ-2: НЗКТГ-1 дапагліфозину і, отже, він може мати більший потенціал для запобігання СН, оскільки у міокарді спостерігається посилення регуляції НЗКТГ-1 при гіпертрофії та ішемії міокарда [56, 57]. Нейтральний ефект дапагліфозину на рівні альдостерону та норадреналіну в плазмі може мати потенційні переваги в профілактиці СН [58–60].

Гіперурикемія є поширеним ускладненням СНзбФВ і пов'язана з пізньою тяжкістю захворювання та несприятливим результатом. ІНЗКТГ-2 викликають швидке та тривале зниження рівня сечової кислоти в сироватці крові та клінічних подій, пов'язаних з гіперурикемією [61, 62].

Відомо, що іНЗКТГ-2 відіграють важливу роль в опосередкуванні протизапальних ефектів, і тому їх роль у регулюванні епікардіальної жирової тканини (ЕЖТ) привернула значну увагу, враховуючи, що в жировій тканині було виявлено експресію НЗКТГ-2. У хворих на ЦД2 дапагліфлозин зменшував товщину і об'єм ЕЖТ та частоту виникнення серцево-судинних подій.

Так само нещодавно було показано, що дапагліфлозин зумовлює значне зменшення товщини ЕЖТ, яке досягає 20% після 24 тиж лікування у пацієнтів з ожирінням і ЦД2 незалежно від втрати маси тіла. Механізми цих ефектів включають покращення чутливості клітин ЕЖТ до інсуліну та зменшення секреції місцевих прозапальних хемокинів [63–65]. Результати метааналізу підтвердили, що іНЗКТГ-2 можуть значно зменшити накопичення ЕЖТ і покращити метаболізм гліколіпідів. За отриманими даними [66], канагліфлозин зменшував товщину ЕЖТ незалежно від зниження рівня глюкози в крові.

Отже, іНЗКТГ-2 відіграють важливу роль у пригніченні накопичення кардіального жиру, можливо, незалежно від глікемічного контролю. Клінічно підтверджено, що дапагліфлозин і епагліфлозин покращують переносимість фізичних навантажень та ЯЖ пацієнтів із СНзбФВ і знижують ризик серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу серцево-судинної недостатності [64, 65].

Гіперглікемія впливає на серцеву функцію, що призводить до порушення поглинання глюкози [52]. Підвищений рівень β-гідроксимаєляної кислоти у відповідь на дію іНЗКТГ-2 призводить до зміцнення постачання енергії з вільних жирних кислот та глюкози до більш енергоєфективних кетонів. Таким чином, підвищення метаболічної ефективності серця та нирок на тлі зниження споживання кисню може бути потенційно новим напрямком у майбутньому [19]. Ці біологічні ефекти, викликані іНЗКТГ-2, можуть підтримувати сприятливі гемодинамічні ефекти шляхом збільшення вироблення енергії в мітохондріях серця. Загалом іНЗКТГ-2 показали сприятливі результати, демонструючи профілактику аномального ЕЖТ, зниження об'єму жиру і позитивні терапевтичні ефекти у пацієнтів із СНзбФВ [69, 70]. Чи є цей ефект опосередкованим втратою маси тіла, чи прямим метаболічним механізмом, потребує подальшого дослідження.

У пацієнтів із СНзбФВ введення іНЗКТГ-2 покращувало показники тесту 6-хвилинної дистанції ходьби. Дапагліфлозин продемонстрував клінічне та загальне покращення показників КССQ (Канзаський опитувальник з кардіоміопатії) і був ефективним у зменшенні маси тіла. І дапагліфлозин, і епагліфлозин добре переносяться та демонструють сприятливі профілі безпеки [71]. Клінічно було підтверджено, що обидва інгібітори НЗКТГ-2 покращують толерантність до фізичних навантажень, ЯЖ пацієнтів із СНзбФВ і знижують

ризик серцево-судинної смерті або госпіталізації через серцево-судинну недостатність [64, 72, 73].

У пацієнтів із СНзбФВ лікування дапагліфлозином зменшує легеневий капілярний тиск у стані спокою та фізичного навантаження, а також сприятливо впливає на об'єм плазми та масу тіла. Ці висновки дають нове розуміння гемодинамічних механізмів, що забезпечують позитивний ефект лікування інгібіторами НЗКТГ-2 при СНзбФВ [74, 75].

У всебічному систематичному огляді дапагліфлозин продемонстрував зв'язок зі зниженням частоти смертності від усіх причин, смерті від ССЗ та госпіталізації через СН та їхніх сукупних результатів у пацієнтів із СН. Ці результати були статистично значущими для популяції пацієнтів, що вивчалась, незалежно від того, чи мали вони на початку дослідження ЦД, чи ні. Таким чином, дапагліфлозин можна ефективно застосовувати у пацієнтів із СН як з ЦД, так і без нього [62].

Кілька досліджень довели, що інгібітори НЗКТГ-2 позитивно впливають на функцію ендотелію, послаблюють ендотеліальну дисфункцію та жорсткість артеріальних судинних стінок головним чином за рахунок покращення вазодилатації та продукції оксиду азоту, інгібування запалення, окислювального стресу та кінцевих продуктів пізнього глікозилювання, інгібування поділу мітохондрій та старіння ендотеліальних клітин. Крім того, іНЗКТГ-2 беруть участь в ангіогенезі, позитивно впливають на циркулюючі попередники ендотеліальних клітин і циркулюючі стовбурові клітини [26].

Хоча проспективні дослідження серцево-судинних наслідків продемонстрували, що іНЗКТГ-2 значно знижували ризик серйозних серцево-судинних подій і госпіталізації з приводу СН, епагліфлозин і канагліфлозин не впливали на частоту ФП у пацієнтів із ЦД. Водночас нещодавнє рандомізоване контрольоване дослідження, яке включало 17 160 пацієнтів із ЦД2, які мали ризик розвитку атеросклеротичного ССЗ, продемонструвало, що дапагліфлозин знижував ризик ФП і тріпотіння передсердь на 19% протягом періоду спостереження 4,2 року [76].

У нещодавній роботі проаналізовано 8 досліджень (16 509 учасників). Лікарські засоби включали епагліфлозин, дапагліфлозин, сотагліфлозин і ертугліфлозин. Показано, що інгібітори НЗКТГ-2 приводять до зниження ризику серцево-судинної госпіталізації та ураження нирок. Ці результати незалежали від початкового стану швидкості клубочкової фільтрації, систолічного АТ, фібриляції або тріпотіння передсердь, ЦД, статі, індексу маси тіла та NT-proBNP. Автори визначили, що для осіб із СНзбФВ інгібітори НЗКТГ-2 є безпечними та ефективними ліками [77, 78].

Підсумовуючи дані клінічних та експериментальних робіт щодо основних механізмів дії іНЗКТГ-2, одним із ключових механізмів є вплив на гломерулярну фільтрацію. Так, за рахунок дії іНЗКТГ-2 відбувається не тільки реабсорбція глюкози, але і натрію, що впливає на юктагломерулярний апарат на рівні дистального каналця [79]. Це, в свою чергу, зумовлює активацію тубулогломерулярного зворотного зв'язку, забезпечуючи нефропротекторний ефект. Ще одним важливим та унікальним механізмом іНЗКТГ-2 є

його метаболічні ефекти, які характеризуються перемиканням метаболізму на «економний режим», тобто на режим голодування, збільшуючи утворення кетонів тіл, які є більш ефективним джерелом енергії, та активації механізмів аутофагії [79].

Отже, результати останніх досліджень відкривають нові можливості у лікуванні пацієнтів із СН. Множин-

ні ефекти іНЗКТГ-2 сприяють поліпшенню перебігу СН, знижуючи ризик госпіталізації з приводу СН та покращення якості і тривалості життя. іНЗКТГ-2 виявляють цілу низку прямих і опосередкованих кардіо- та ренопротекторних ефектів, які забезпечують ефективність їх застосування при СН, як у пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну, так і без ЦД.

Відомості про авторів

Соколова Анастасія Максимівна – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України, м. Київ. *E-mail: nastiya.sokolova@gmail.com*

ORCID: 0009-0006-5334-7333

Пушкар'єв Віктор Володимирович – канд. біол. наук, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України, м. Київ. *E-mail: AXOLOTL@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5940-5510

Соколова Любов Костянтинівна – д-р мед. наук, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України, м. Київ. *E-mail: liubov_sokolova@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-0011-0106

Пушкар'єв Володимир Михайлович – д-р біол. наук, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України, м. Київ. *E-mail: pushkarev.vm@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0347-7771

Тронько Микола Дмитрович – д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України, м. Київ. *E-mail: endocrinology.kiev@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7421-0981

Information about the authors

Sokolova Anastasiia M. – SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: nastiya.sokolova@gmail.com*

ORCID: 0009-0006-5334-7333

Pushkarev Viktor V. – PhD, SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: AXOLOTL@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5940-5510

Sokolova Liubov K. – MD, PhD, DSc, SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: liubov_sokolova@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-0011-0106

Pushkarev Volodymyr M. – PhD, DSc, SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: pushkarev.vm@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0347-7771

Tronko Mykola D. – MD, PhD, DSc, Corresponding Member of NAS of Ukraine, Academician of NAMS of Ukraine, SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: endocrinology.kiev@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7421-0981

ПОСИЛАННЯ

- Verma S, Mudaliar S, Greasley PJ. Potential underlying mechanisms explaining the cardiorenal benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Adv Ther.* 2024;41(1):92-112. doi: 10.1007/s12325-023-02652-5.
- Fopiano KA, Jainapurkar S, Davila AC, Arora V, Bagi Z. Coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction – implications for chronic inflammatory mechanisms. *Curr Cardiol Rev.* 2022;18(2):e310821195986. doi: 10.2174/1573403X17666210831144651.
- Dhore-Patil A, Thannoun T, Samson R, Le Jemtel TH. Diabetes mellitus and heart failure with preserved ejection fraction: role of obesity. *Front Physiol.* 2022;12:785879. doi: 10.3389/fphys.2021.785879.
- Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):559-73. doi: 10.1038/s41569-020-0363-2.
- Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, Lam CSP, Obokata M, Rider OJ. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovasc Res.* 2023;118(18):3434-50. doi: 10.1093/cvr/cvac120.
- Mishra S, Kass DA. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(6):400-23. doi: 10.1038/s41569-020-00480-6.
- Sokolova AM, Pushkarov W, Sokolova LK, Pushkarov VM, Tronko MD. Heart failure with preserved ejection fraction: main molecular and cellular mechanisms of development. *Ukr J Cardiol.* 2024;31(1):7-18.
- Redfield MM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: a review. *JAMA.* 2023;329(10):827-38. doi: 10.1001/jama.2023.2020.
- Sokolova AM, Pushkaryov W, Sokolova LK, Pushkaryov VM, Kovzun OI, Tronko MD. Heart failure with preserved ejection fraction and metabolic syndrome: Key factors of development and the role of epicardial fat. *Endocrinology.* 2024;29(1):463-78. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.42.
- Tokarek J, Budny E, Saar M, Starczak K, Wojtanowska E, Mlynarska E, et al. Molecular processes involved in the shared pathways between cardiovascular diseases and diabetes. *Biomedicines.* 2023;11(10):2611. doi: 10.3390/biomedicines11102611.
- Kessler EL, Oerlemans MI, Hooogen PVD, Yap C, Sluijter JP, de Jager SC. Immunomodulation in heart failure with preserved ejection fraction: current state and future perspectives. *J Cardiovasc Transl Res.* 2021;14(1):63-74. doi: 10.1007/s12265-020-10026-3.
- Sweeney M, Corden B, Cook SA. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle? *EMBO Mol Med.* 2020;12(10):e10865. doi: 10.15252/emmm.201910865.
- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2021;372:m4573. doi: 10.1136/bmj.m4573.
- Andreadi A, Muscoli S, Tajmir R, Meloni M, Muscoli C, Ilari S, et al. Recent pharmacological options in type 2 diabetes and synergic mechanism in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1646. doi: 10.3390/ijms24021646.
- Kshirsagar RP, Kulkarni AA, Chouthie RS, Pathan SK, Une HD, Reddy GB, et al. SGLT inhibitors as antidiabetic agents: a comprehensive review. *RSC Adv.* 2020;10(3):1733-56. doi: 10.1039/c9ra08706k.
- Sokolova LK, Pushkaryov VM, Kovzun OI, Levchuk NI, Pushkaryov W, Sokolova AM, et al. The impact of SGLT-

- 2 inhibitors on mitochondrial function, lipid metabolism, and atherogenesis in patients with type 2 diabetes mellitus (literature review and original data). *Probl Endocrin Pathol.* 2023;80(4):95-108. doi: 10.21856/j-PEP.2023.4.10.
17. Theofilis P, Antonopoulos AS, Katsimichas T, Oikonomou E, Siasos G, Aggeli C, et al. The impact of SGLT-2 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.
18. Dong M, Wen S, Zhou L. The Relationship between the blood-brain-barrier and the central effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Diabetes Metab Syndr Obs.* 2022;15:2583-97. doi: 10.2147/DMSO.S375559.
19. Lopuschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors: a state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(6):632-44. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.02.004.
20. Li Z, Zhao H, Wang J. Metabolism and chronic inflammation: the links between chronic heart failure and comorbidities. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8(8):650278. doi: 10.3389/fcvm.2021.650278.
21. Vrachatis DA, Papatheanasou KA, Ilidromitis KE, Giotaki SG, Kossyvakis C, Raisakis K, et al. Could Sodium/Glucose Co-Transporter-2 inhibitors have anti-arrhythmic potential in atrial fibrillation? Literature review and future considerations. *Drugs.* 2021;81(12):1381-95. doi: 10.1007/s40265-021-01565-3.
22. Minciună IA, Tomoaia R, Mihăilă D, Cismaru G, Puiu M, Roșu R, et al. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of SGLT-2 inhibitors in atrial remodeling. *Curr Issues Mol Biol.* 2024;46(9):9607-23. doi: 10.3390/cimb46090571.
23. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American college of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):876-94. doi: 10.1161/CIR.000000.000001062.
24. Bode D, Semmler L, Wakula P, Hegemann N, Primessnig U, Beindorff N, et al. Dual SGLT-1 and SGLT-2 inhibition improves left atrial dysfunction in HFpEF. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):7. doi: 10.1186/s12933-020-01208-z.
25. Lin Y, Chen C, Shih J, Cheng B, Chang C, Lin M, et al. Dapagliflozin improves cardiac hemodynamics and mitigates arrhythmogenesis in mitral regurgitation-induced myocardial dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(7):e019274. doi: 10.1161/JAHA.120.019274.
26. Chen Y, Peng D. New insights into the molecular mechanisms of SGLT-2 inhibitors on ventricular remodeling. *Int Immunopharmacol.* 2023;118:110072. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110072.
27. Koizumi T, Watanabe M, Yokota T, Tsuda M, Handa H, Koya J, et al. Empagliflozin suppresses mitochondrial reactive oxygen species generation and mitigates the inducibility of atrial fibrillation in diabetic rats. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1005408. doi: 10.3389/fcvm.2023.1005408.
28. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors and cardiac arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med.* 2023;33(7):418-28. doi: 10.1016/j.tcm.2022.04.003.
29. Escobar C, Pascual-Figal D, Manzano L, Nuñez J, Camafort M. Current role of SGLT-2 inhibitors in the management of the whole spectrum of heart failure: focus on dapagliflozin. *J Clin Med.* 2023;12(21):6798. doi: 10.3390/jcm12216798.
30. Shao Q, Meng L, Lee S, Tse G, Gong M, Zhang Z, et al. Empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):165. doi: 10.1186/s12933-019-0964-4.
31. Mone P, Varzideh F, Jankauskas SS, Pansini A, Lombardi A, Frullone S, et al. SGLT2 inhibition via empagliflozin improves endothelial function and reduces mitochondrial oxidative stress: insights from frail hypertensive and diabetic Patients. *Hypertension.* 2022;79:1633-43. doi: 10.1161/HYPERTENSION.122.19586.
32. Berezin AA, Obradovic Z, Fushyey IM, Berezina TA, Novikov EV, Schmidbauer L, et al. The impact of SGLT2 inhibitor dapagliflozin on adropin serum levels in men and women with type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure. *Biomedicine.* 2023;11(2):457. doi: 10.3390/biome11020457.
33. Žlahtič T, Mrak M, Žižek D. Complexities of treating co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2024;11(5):3425-29. doi: 10.1002/ehf2.14897.
34. Tschöpe C, Elsanhoury A, Nelki V, Van Linthout S, Kelle S, Rempis A. Heart failure with preserved ejection fraction as a model disease for the cardio-pulmonary-renal syndrome: Importance of visceral fat expansion as central pathomechanism. *Die Inn Med.* 2021;62(11):1141-52. doi: 10.1007/s00108-021-01182-y.
35. Ding M, Rexrode KM. A review of lipidomics of cardiovascular disease highlights the importance of isolating lipoproteins. *Metabolites.* 2020;10(4):163. doi: 10.3390/metabo10040163.
36. Jojima T, Tomotsune T, Iijima T, Akimoto K, Suzuki K, Aso Y. Empagliflozin (an SGLT2 inhibitor), alone or in combination with linagliptin (a DPP-4 inhibitor), prevents steatohepatitis in a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8(8):45. doi: 10.1186/s13098-016-0169-x.
37. Day EA, Ford RJ, Lu JH, Lu R, Lundenberg L, Desjardins EM, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin suppresses lipid synthesis and interleukin-1 beta in ApoE deficient mice. *Biochem J.* 2020;477(12):2347-61. doi: 10.1042/BCJ.20200278.
38. Wallenius K, Kroon T, Hagstedt T, Löfgren L, Sörhede-Winzell M, Boucher J, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin promotes systemic FFA mobilization, enhances hepatic β -oxidation, and induces ketosis. *J Lipid Res.* 2022;63(3):100176. doi: 10.1016/j.jlr.2022.100176.
39. Lauritsen KM, Voigt JH, Pedersen SB, Hansen TK, Møller N, Jessen N, et al. Effects of SGLT2 inhibition on lipid transport in adipose tissue in type 2 diabetes. *Endocr Connect.* 2022;11(4):e210558. doi: 10.1530/EC-21-0558.
40. Koliijn 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 G α oxidation. *Cardiovasc Res.* 2021;117(2):495-507. doi: 10.1093/cvr/cvaa123.
41. Parra-Lucare A, Romero-Hernández E, Villa E, Weitz-Muñoz S, Vizcarra G, Reyes M, et al. New opportunities in heart failure with preserved ejection fraction: from bench to bedside and back. *Biomedicine.* 2022;11(1):70. doi: 10.3390/biomedicine11010070.
42. Fakhir W, Mroueh A, Gong DS, Kikuchi S, Pieper MP, Kindo M, et al. Activated factor X stimulates atrial endothelial cells and tissues to promote remodelling responses through AT1R/NADPH oxidases/SGLT1/2. *Cardiovasc Res.* 2024;120(10):1138-54. doi: 10.1093/cvr/cvae101.
43. Ghanim H, Abuayseh 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.
44. Ferreira JP, Zannad F, Vasques-Nóvoa F, Neves JS, Filippatos G, Pocock SJ, et al. Anaemia, erythrocytosis, and empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *Eur Heart J.* 2024;ehae864. doi: 10.1093/eurheartj/ehae864.
45. Zhang N, Feng B, Ma X, Sun K, Xu G, Zhou Y. Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):107. doi: 10.1186/s12933-019-0914-1.
46. Mone P, Lombardi A, Kansakar U, Varzideh F, Jankauskas SS, Pansini A, et al. Empagliflozin improves the MicroRNA signature of endothelial dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction and diabetes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2023;384(1):116-22. doi: 10.1124/jpet.121.001251.
47. 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;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
48. Cai X, Ji L, Chen Y, Yang W, Zhou L, Han X, et al. Comparisons of weight changes between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors treatment and glucagon-like peptide-1 analogs treatment in type 2 diabetes patients: A meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2017;8(4):510-17. doi: 10.1111/jdi.12625.
49. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation.* 2021;143(6):516-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186.
50. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2017;136(1):6-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
51. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS program. *Circulation.* 2018;138(5):458-68. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222.
52. Abudureyimu M, Luo X, Wang X, Sowers JR, Wang W, Ge J, et al. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in type 2 diabetes mellitus: from pathophysiology to therapeutics. *J Mol Cell Biol.* 2022;14(5):mjac028. doi: 10.1093/jmcb/mjac028.
53. Beghini A, Sammartino AM, Papp Z, von Haehling S, Biegus J, Ponikowski P, et al. 2024 update in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2025;12(1):8-42. doi: 10.1002/ehf2.14857.
54. Soleimani H, Saeedian B, Pasebani Y, Babajani N, Pashapour Yeganeh A, et al. Safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors drugs among heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2024;11(2):637-48. doi: 10.1002/ehf2.14633.
55. Hou J, Ren L, Hou Q, Jia X, Mei Z, Xu J, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1388337. doi: 10.3389/fcvm.2024.1388337.
56. Täger T, Frankenstein L, Atar D, Age-wall S, Frey N, Grundtvig M, et al. Influence of receptor selectivity on benefits from SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and head-to-head comparative efficacy network meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2022;11(14):428-39. doi: 10.1007/s00392-021-01913-z.

57. Perry RJ, Shulman GI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. *J Biol Chem.* 2020;295:14379-90. doi: 10.1074/jbc.REV120.008387.
58. Nakagaito M, Joho S, Ushijima R, Nakamura M, Kinugawa K. Comparison of canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin added to heart failure treatment in decompensated heart failure patients with type 2 diabetes Mellitus. *Circ Rep.* 2019;10(1):405-13. doi: 10.1253/circrep.CR-19-0070.
59. Sha S, Polidori D, Farrell K, Ghosh A, Natarajan J, Vaccaro N, et al. Pharmacodynamic differences between canagliflozin and dapagliflozin: results of a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(2):188-97. doi: 10.1111/dom.12418.
60. 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;384:117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
61. Doehner W, Anker SD, Butler J, Zanad F, Filippatos G, Coats AJS, et al. Uric acid and SGLT-2 inhibition with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-preserved Trial. *JACC Heart Fail.* 2024;12(12):2057-70. doi: 10.1016/j.jcch.2024.08.020.
62. Ali AE, Mazroua MS, Eisaban M, Najam N, Kothari AS, Mansoor T, et al. Effect of dapagliflozin in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Glob Heart.* 2023;18(1):45. doi: 10.5334/gh.1258.
63. Iacobellis G, Gra-Mendez S. Effects of dapagliflozin on epicardial fat thickness in patients with type 2 diabetes and obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(6):1068-74. doi: 10.1002/oby.22798.
64. Shi YJ, Dong GJ, Guo M. Targeting epicardial adipose tissue: A potential therapeutic strategy for heart failure with preserved ejection fraction with type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2023;14(6):724-40. doi: 10.4239/wjcd.v14.i6.724.
65. Yarbeygi H, Maleki M, Butler AE, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and epicardial adiposity. *Eur J Pharm Sci.* 2023;180:106322. doi: 10.1016/j.ejps.2022.106322.
66. Yagi S, Hirata Y, Ise T, Kusunose K, Yamada H, Fukuda D, et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9(9):78. doi: 10.1186/s13098-017-0275-4.
67. Gaborit B, Ancel P, Abdullah AE, Maurice F, Abdesselam I, et al. Effect of empagliflozin on ectopic fat stores and myocardial energetics in type 2 diabetes: the EMPACEF study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:57. doi: 10.1186/s12933-021-01237-2.
68. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia.* 2018;61(3):722-6. doi: 10.1007/s00125-017-4509-7.
69. Elsanhoury A, Nelki V, Kelle S, Van Linthout S, Tschöpe C. Epicardial fat expansion in diabetic and obese patients with heart failure and preserved ejection fraction—a specific HFpEF phenotype. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:720690. doi: 10.3389/fcvm.2021.720690.
70. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1217-25. doi: 10.1002/ejch.2249.
71. Tanashat M, Manasrah A, Abouzid M. Effects of dapagliflozin and empagliflozin on 6-min walk distance in heart failure with preserved and reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials involving 2624 patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024;80(7):951-63. doi: 10.1007/s00228-024-03660-2.
72. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. DELIVER trial committees and investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
73. Zhao L, Guo W, Huang W, Wang L, Huang S. Benefit of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on survival outcome is related to the type of heart failure: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;187:109871. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109871.
74. Borlaug BA, Reddy YNV, Braun A, Sorimachi H, Omar M, Popovic D, et al. Cardiac and metabolic effects of dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: the cameo-DAPA trial. *Circulation.* 2023;148(10):834-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065134.
75. Bonanni A, Vinci R, d'Aiello A, Grimaldi MC, Di Sario M, Tarquini D, et al. Targeting collagen pathways as an HFpEF therapeutic strategy. *J Clin Med.* 2023;12(18):5862. doi: 10.3390/jcm12185862.
76. Lee TW, Lee TI, Lin YK, Chen YC, Kao YH, Chen YJ. Effect of antidiabetic drugs on the risk of atrial fibrillation: mechanistic insights from clinical evidence and translational studies. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(3):923-34. doi: 10.1007/s00018-020-03648-y.
77. Hamid AK, Tayem AA, Al-Aish ST, Al Sakini AS, Hadi DD, Al-Aish RT. Empagliflozin and other SGLT2 inhibitors in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2024;18:17539447241289067. doi: 10.1177/17539447241289067.
78. Roy R, Vinjamuri S, Baskara Saliyan R, Hafeez N, Meenashi Sundaram D, Patel T, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors in heart failure: an umbrella review. *Cureus.* 2023;15(7):e42113. doi: 10.7759/cureus.42113.
79. Voronkov L.G., Chendey T.V. New reality: inhibitors of sodium-dependent glucose cotransporter type 2 as an integral component of modern pharmacotherapy of chronic heart failure. *Ukr med Chasopis.* 2021;145(5):25-8. doi: 10.32471/umj.1680-3051.145.219239.

Стаття надійшла до редакції 22.01.2025. – Дата першого рішення 28.01.2025. – Стаття подана до друку 18.02.2025