

ƏDƏBİYYAT İCMALI

AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

Дапаглифлозин в лечении хронической сердечной недостаточности

Г.И.Бахшалиева¹, А.Б.Бахшалиев¹**Abstract**

Currently, it is well established that a reciprocal relationship exists between cardiovascular diseases (CVD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). On one hand, CVD remains the predominant cause of mortality among individuals with T2DM, thereby fostering the progression of glycemic dysregulation. Conversely, T2DM serves as a predisposing factor for the development of chronic heart failure (CHF). Contemporary therapeutic approaches for CHF encompass not only conventional cardioprotective agents but also pharmacotherapeutic interventions capable of modulating glycemic indices and associated risk factors. The aim of this study was to review scientific articles dedicated to clinical research on the cardioprotective efficacy of dapagliflozin in the treatment of CHF in T2DM patients. However, considering the lack of sufficient information regarding the efficacy and safety of dapagliflozin, more thorough and prolonged clinical trials of the drug are warranted in both T2DM and CHF patients with low left ventricular ejection fraction.

Key words: chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, dapagliflozin.

Xülasə:

Məlumdur ki, ürək-damar xəstəlikləri ilə 2-ci tip şəkərli diabet arasında ikitərəfli əlaqə mövcuddur. Bu xəstəliklər bir-biri üçün əhəmiyyətli risk faktorunu rolunu oynayır. Hal-hazırda xroniki ürək çatışmazlığının müalicəsində ənənəvi kardiotonik preparatları ilə yanaşı qlikemiya səviyyəsinə

və risk faktorlarına təsir edən preparatlardan da istifadə olunur.

Təqdim olunan məqalənin əsas məqsədi dapagliflozinin 2-ci tip şəkərli diabetli xəstələrdə təsadüf olunan xroniki ürək çatışmazlığının müalicəsinə həsr olunmuş elmi məqalələrin analizindən ibarətdir.

Problemin bir mənalı həll olunmamasını nəzərə alaraq preparatın uzun müddətli işlədilməsi şərti ilə daha geniş və dərin tədqiqatlara böyük ehtiyac var.

Açar sözlər: xroniki ürək çatışmazlığı, 2-ci tip şəkərli diabet, dapagliflozin.

На сегодняшний день известно, что между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сахарным

Yazışma üçün əlaqə:Г.И.Бахшалиева¹,А.Б.Бахшалиев¹

1.Азербайджанский

Медицинский Университет

Кафедра семейной
медицины

диабетом 2 типа (СД2) существует двусторонняя взаимообуславливающая связь: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности пациентов с сахарным диабетом (СД2) 2 типа [1]; с другой стороны, сахарный диабет (СД) способствует развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Так, по данным Фрамингемского исследования, среди лиц 45-74 лет при наличии СД риск ХСН увеличивается в 2 раза для мужчин и в 5 раз для женщин, причем вероятность развития ХСН у пациентов с СД остается повышенной даже при исключении из анализа лиц с ревматической болезнью и ишемической болезнью сердца (ИБС), а также с учетом влияния таких факторов, как возраст, артериальная гипертензия (АГ), масса тела и содержание холестерина в крови [2]. Результаты популяционных исследований дают основание расценивать СД как независимый фактор риска ХСН [3]. У пациентов, госпитализированных в связи с ХСН, частота выявления СД, по данным различных авторов, варьирует в пределах от 24% до 57% [4], что значительно превосходит распространенность СД в популяции, а у каждого третьего пациента без диагностических критериев СД обнаруживаются признаки нарушения толерантности к глюкозе или гипергликемия натощак [4]. Таким образом, с одной стороны, СД является фактором риска ХСН, а с другой стороны, при ХСН создаются условия для прогрессирования нарушений углеводного обмена и формирования СД.

Ухудшение прогноза больных с ХСН на фоне СД выявлено в исследовании Varela-Roman A, et al. [5], которые,

наблюдая за больными, госпитализированными в связи с ХСН, на протяжении 12 лет, отметили, что выживаемость пациентов с СД была достоверно хуже, чем пациентов без СД, вне зависимости от величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Анализ результатов исследования CHARM подтвердил негативное влияние СД на прогноз больных с ХСН и показал, что у пациентов с СД и низкой ФВ ЛЖ риск первой госпитализации и риск смерти выше, чем у пациентов с СД и сохраненной ФВ ЛЖ.

ХСН, в свою очередь, ухудшает прогноз больных СД и является ведущей причиной их смерти. Так, в исследовании Bertoni AG, et al. [6] было показано, что смертность пожилых больных СД при отсутствии и наличии ХСН отличается в 9,5 раз, составляя, соответственно, 3,7 и 32,7 на 100 человеко-лет. Известно, патофизиологической основой ХСН у пациентов с СД является диабетическая кардиомиопатия - специфическая дисфункция миокарда, не связанная с возрастом, ИБС, АГ и повреждением клапанов сердца. Механизмы диабетической кардиомиопатии разнообразны. Гипергликемия и повышение содержания свободных жирных кислот в крови приводят к накоплению в миокарде конечных продуктов гликирования и липидов, обладающих цитотоксическим действием. Инсулинорезистентность обуславливает сдвиг метаболизма миокарда в сторону окисления свободных жирных кислот. Их накопление в цитозоле кардиомиоцитов, а также гипергликемия стимулируют образование активных форм кислорода. Вследствие метаболических нарушений и оксидативного стресса происходит деструкция клеточных мембран,

развивается дисбаланс ионов кальция, формируются хроническое неинтенсивное воспаление и микроваскулярная дисфункция, прогрессирует атеросклероз. Эти изменения в совокупности с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы становятся причиной апоптоза кардиомиоцитов, гипертрофии, ишемии и фиброза миокарда, вследствие чего развиваются диастолическая, а затем систолическая дисфункция, происходит формирование и прогрессирование сердечной недостаточности (СН) [7].

Целью данной работы явился обзор научных статей, посвящённых клиническим исследованиям по изучению кардиопротективной эффективности препарата дапаглифлозина в лечении ХСН у больных СД2, в которых приведены сведения о механизмах действия препарата, а также доказательства его эффективности в лечении и способности улучшения прогноза у пациентов с ХСН без СД с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

На сегодняшний день проведено несколько крупных исследований по изучению влияния разных классов препаратов на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2. Всё большее внимание специалистов привлекают классы сердечно-сосудистых препаратов (ССП), которые могут влиять как на уровень гликемии, так и на факторы риска ССЗ [8].

В настоящее время для успешного и эффективного лечения ХСН наряду с традиционными кардиопротективными средствами, такими, как ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, селективные β -блокаторы, сердечные гликозиды, диуретики и др., всё чаще и активнее используются

препараты, у которых в ходе проведённых клинических испытаний и исследований наряду с основным действующим эффектом был выявлен кардиопротективный эффект. Одним из таких средств является дапаглифлозин-ингибитор SGLT2- натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа [9], который, как и все другие глифлозины, исторически появился в качестве сахароснижающих препаратов, и первые данные о высокой эффективности в отношении предотвращения сердечно-сосудистых событий и улучшения течения СН были получены у пациентов с СД2. Преимущество данного класса препаратов обусловлено как их влиянием на уровень гликемии, так и дополнительным влиянием на уровень артериального давления и вес пациентов. За счет ингибирования повышенной реабсорбции глюкозы в почках ингибиторы SGLT2 снижают уровень глюкозы в крови [10].

В 2015 году S.E. Inzucchi [11] и соавт. предположили, что механизмы, обеспечивающие преимущества ингибиторов SGLT2, могут быть более многочисленными, включая изменения периферического сопротивления сосудов, потребление кислорода миокардом, влияние на оксидативный стресс, а также на симпатическую нервную систему, функцию желудочков сердца и ремоделирование миокарда. Все эти предположения нуждаются в дальнейшем изучении и подтверждении [12].

О дапаглифлозине, или «Forxiga»-брендовое название препарата, созданного и выпускаемого международной биофармацевтической компанией AstraZeneca, - известно с 2014 года, когда он впервые был одобрен Управлением по контролю за

продуктами и лекарствами США (FDA) и стал применяться при комплексном лечении сахарного диабета II типа наряду с диетой, физическими упражнениями, отказом от курения и другими методами, снижающими уровень глюкозы.

В настоящее время в странах Евросоюза дапаглифлозин применяется по следующим основным показаниям:

- сахарный диабет II типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии и комбинированной терапии;
- хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности;
- хроническое заболевание почек с почечной недостаточностью.

Особенно интересным из перечисленного нам представляется кардиопротективное действие препарата в комплексной терапии ХСН.

Дапаглифлозин - мощный, селективный и обратимый ингибитор натрий-глюкозного контранспортера 2-го типа (SGLT2). SGLT2 является основным переносчиком, участвующим в процессе реабсорбции глюкозы в почечных канальцах. Ингибирование SGLT2 дапаглифлозином вызывает снижение реабсорбции глюкозы из клубочкового фильтрата в проксимальных почечных канальцах с сопутствующим снижением реабсорбции натрия, приводя к выведению почками глюкозы и усилению осмотического диуреза, потере калорий. В результате действия препарата снижается уровень глюкозы натощак и

после приёма пищи, а также концентрация гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД2. Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается уже после приёма первой дозы (5-10 мг), сохраняясь в течение последующих 24 часов и продолжаясь на протяжении всей терапии. Причём количество глюкозы, выводимой почками под действием дапаглифлозина, зависит от концентрации глюкозы в крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Механизм действия дапаглифлозина – инсулиннезависимый, т.е. действие дапаглифлозина не зависит от секреции эндогенного инсулина и функции β -клеток. Поэтому он одинаково эффективен у пациентов с разной длительностью СД2. Дапаглифлозин не повышает риск развития гипогликемий, а также оказывает благоприятное влияние на несколько важных факторов риска ССЗ: снижает артериальное давление, уменьшает массу тела (включая уменьшение висцеральной жировой ткани), уменьшает окружность талии и обладает низким риском развития гипогликемии (Rosenstock J. et al., 2012; Jabbour S.A. et al., 2014; Bolinder J. et al., 2014). Клиническая эффективность и безопасность дапаглифлозина были изучены и в других рандомизированных многолетних исследованиях. Препарат изучался как в монотерапии, так и в комбинации с другими ССП (List J.F. et al., 2009; Bailey C.J. et al., 2010; Nauck M.A. et al., 2011; Rosenstock J. et al., 2012; Lambers Heerspink H.J. et al.). Результаты исследований, проведенных в 2015 и 2016 годах М.А. Weber с соавт., продемонстрировали клинически значимые снижения артериального давления у пациентов с СД2

с недостаточно контролируемой гипертензией.

Было выявлено улучшение показателей работы сердца на фоне приёма препарата больными недостаточно контролируемым СД2, страдающими одновременно сердечно-сосудистой патологией, а также снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Было также отмечено, что препарат улучшает функцию почек у больных с почечной недостаточностью. В отдельных исследованиях было установлено, что дапаглифлозин у больных с фракцией выброса < 40% улучшает сократительную способность миокарда [16].

В ходе клинических исследований DELIVER и DAPA-HF (D169CC00001), проведённых компанией, дапаглифлозин назначался больным либо в качестве монотерапии, либо в качестве дополнительного лечения инсулином или другими пероральными гипогликемическими препаратами. В исследовании принимали участие пациенты с ХСН II-IV функционального класса по NYHA с фракцией выброса > 40%. Были выявлены другие эффекты дапаглифлозина, в частности, кардиопротективный, и в июне 2023 года внесены изменения в перечень показаний к применению препарата, а именно: «Симптоматическая хроническая сердечная недостаточность у взрослых пациентов».

Выраженный эффект дапаглифлозина на СН был продемонстрирован в исследованиях CANVAS и DECLARE-TIMI 58, куда включались пациенты не только с установленными ССЗ, но и с факторами риска. Ингибиторы SGLT2 показали свою эффективность как в предотвращении развития, так

и в лечении СН. При этом снижение частоты госпитализаций наблюдалось уже на ранних этапах после включения пациентов в исследования, что позволяет говорить о влиянии на СН различных, не только сахароснижающих, механизмов действия ингибиторов SGLT2 [13]. Считается, что к несакхароснижающим механизмам, улучшающим течение СН, можно отнести диуретический эффект, уменьшение фиброза, изменение трансмембранного транспорта протонов (H⁺), ионов натрия (Na⁺) и кальция (Ca²⁺), снижение симпатической активности [14]. В целом на сегодняшний день известно о реализации этих механизмов в сосудистые и гемодинамические, почечные, сердечные и метаболические эффекты дапаглифлозина и других ингибиторов SGLT2 [15].

Таким образом, можно говорить о широком профиле влияния дапаглифлозина на СН как при наличии СД2, так и без него [16] и применении дапаглифлозина у людей, не страдающих СД2 [17], что исключает сомнения при принятии решения о назначении дапаглифлозина пациентам с ХСН без СД2.

Следует особо отметить способность глифлозинов влиять на пред- и постнагрузку. Считается, что уменьшение преднагрузки обусловлено натрийуретическим и диуретическим эффектом, вызванным натрийурезом с последующим осмотическим диурезом при ингибировании SGLT2 в проксимальных канальцах почек [18]. Снижение постнагрузки обеспечивается ранее установленным в исследованиях с дапаглифлозином и другими ингибиторами SGLT2 снижением артериального давления (АД), жесткости стенок артерий, периферического

сопротивления и улучшением функции эндотелия, что, в свою очередь, может способствовать уменьшению ремоделирования сердца и сосудов [21]. Хорошо известно о способности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), относящихся к одним из базовых препаратов в лечении СН, вызывать дилатацию выносящей артериолы. В исследованиях большинство пациентов с СН принимали те или иные блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. Таким образом, одновременное применение этих препаратов с дапаглифлозином может способствовать совместному влиянию на давление в клубочках [13]. В свою очередь, выявлена способность дапаглифлозина уменьшать интерстициальную жидкость наряду с повышением гематокрита и лучшей доставкой кислорода к тканям. Было показано, что дапаглифлозин уменьшает содержание натрия в тканях [19]. Потенциальные механизмы действия и эффекты дапаглифлозина и других ингибиторов SGLT2 могут быть сведены к следующему [20] (Хасанов Н.Р.): Сосудистые, гемодинамические и метаболические эффекты; уменьшение артериального давления; уменьшение жёсткости артериальных сосудов; улучшение эндотелиальной функции; уменьшение интерстициального объема по сравнению с интраваскулярным объемом; уменьшение преднагрузки и постнагрузки; увеличение гематокрита; уменьшение активации симпатической нервной системы; потеря веса; уменьшение общего и висцерального ожирения; увеличение захвата мышцами свободных жирных кислот; повышение чувствительности

к инсулину; снижение уровня мочевой кислоты; уменьшение стеатоза печени и гепатоцеллюлярного повреждения; кардиальные и почечные эффекты; уменьшение гипертрофии миокарда и фиброза; обратное ремоделирование сердца; улучшение энергетики миокарда; уменьшение кардиального и ренального оксидативного стресса; ингибирование Na^+/H^+ обменника; уменьшение накопления эпикардального жира; уменьшение активности ренин-ангиотензиновой системы; уменьшение внутриклубочкового давления; увеличение натрийуреза, глюкозурии и урикозурии; уменьшение альбуминурии; сохранение функции почек; увеличение эритропоэтина [20]. Важным аспектом является способность дапаглифлозина у пациентов с СД2 и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) снижать массу миокарда ЛЖ одновременно со снижением систолического АД, массы тела, инсулинорезистентности, висцеральной и подкожной жировой ткани и уровня С-реактивного белка [22]. Возможность снижать уровень воспаления и фиброза относится к весьма существенным эффектам дапаглифлозина и др. ингибиторов SGLT2. Развитие фиброза миокарда приводит к нарушению его структуры и ускоряет развитие СН [23]. Исследования на экспериментальной модели показали способность дапаглифлозина уменьшать фиброзные изменения миокарда путём подавления синтеза коллагена в результате повышения активности макрофагов и ингибирования дифференцировки миофибробластов [24]. Вместе с тем, эпикардальное и периваскулярное отложение жировой ткани способствуют ухудшению функции миокарда и

развитию СН [25]. В исследовании Sato T, et al. (2018) было установлено, что дапаглифлозин уменьшает объем эпикардальной жировой ткани [13]. Дапаглифлозин может оказывать положительное влияние на функцию фибробластов и объём эпикардальной жировой ткани, улучшая структуру и функцию миокарда, замедляя развитие СН [13]. Было также установлено, что у пациентов с СН наблюдается увеличение концентрации цитоплазматического Ca^{2+} и нарушение его внутриклеточного обмена, что ведёт к ухудшению систолической и диастолической функции миокарда и ранней постдеполяризации кардиомиоцитов, провоцирующей развитие нарушений ритма [26].

Таким образом, дапаглифлозин оказывает множественное действие на патогенетические механизмы СН.

В 2019 г. были опубликованы результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования по оценке влияния дапаглифлозина на частоту ухудшения течения СН или сердечнососудистой смерти у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) DAPA-HF [16].

В исследование не включались пациенты, уже получающие ингибиторы SGLT2 или с непереносимостью SGLT2, текущей декомпенсацией СН, систолическим АД < 95 мм рт.ст., сахарным диабетом 1 типа, перенесённым в течение последних 12 недель инсультом или транзиторной ишемической атакой, инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, коронарной реваскуляризацией. Целью исследования было оценить эффективность дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут. по сравнению с плацебо

в дополнение к стандартному лечению. Изучались сердечно-сосудистая смерть или ухудшение течения СН (госпитализация или срочное посещение врача в связи с необходимостью внутривенного введения лекарственных препаратов по поводу СН). При анализе безопасности учитывались нежелательные явления, связанные с прекращением лечения, а также наступление гипогликемии или диабетического кетоацидоза, переломы костей, ампутации и некоторые другие явления [16].

Исследование проводилось в 20 странах на различных континентах, были включены представители разных рас. У трети пациентов была проведена ресинхронизирующая терапия или установлены кардиовертеры-дефибрилляторы.

В исследовании DAPA-HF было продемонстрировано значимое улучшение прогноза пациентов с ХСН II, III или IV функционального класса (ФК) и ФВЛЖ $\leq 40\%$ при лечении дапаглифлозином [16]. Такие события, как ухудшение ХСН, определяемое как госпитализация или внеплановое амбулаторное лечение ХСН, или сердечно-сосудистая смерть развивались существенно реже в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо (16,3% и 21,2% соответственно). Относительный риск наступления сердечно-сосудистой смерти, или ухудшения течения СН, или экстренного обращения к врачу при приёме дапаглифлозина снижается на 26%. Ухудшение течения СН наблюдалось у 10% пациентов в группе дапаглифлозина и у 13,7% — в группе плацебо. Смерть от сердечно-сосудистых причин была зафиксирована у 9,6% пациентов, получавших

дапаглифлозин, и у 11,5% пациентов, получавших плацебо. Относительный риск наступления смерти при приёме дапаглифлозина у пациентов с СН с низкой ФВЛЖ был на 17% ниже, чем при приёме плацебо. Серьёзные нежелательные явления встречались у 2,7% пациентов в группе плацебо и у 1,6% пациентов в группе дапаглифлозина. Выраженная гипогликемия и диабетический кетоацидоз были редки и встречались только у пациентов с СД2. Влияние дапаглифлозина на сердечно-сосудистую смерть было одинаковым во всех подгруппах пациентов — моложе и старше 65 лет, у мужчин и женщин, среди представителей разных рас и регионов, с разным индексом массы тела и функцией почек. Преимущество дапаглифлозина наблюдалось у пациентов с различным происхождением СН с низкой ФВЛЖ и, что представляется очень важным, у пациентов как с наличием, так и отсутствием СД2 [27].

В исследовании GLORIA, проведённом в Российской Федерации, у пациентов, принимавших дапаглифлозин, было выявлено значительное снижение массы тела: разность данного показателя составила 3,0 кг. Приём дапаглифлозина сопровождался достоверным снижением величин систолического и диастолического АД (разницы между исходным и конечным показателями составила 6,5 и 4,5 мм рт.ст. соответственно), а также приводил к повышению сократимости, регрессу гипертрофии и улучшению диастолической функции миокарда, снижению жёсткости сосудистой стенки [28].

В других клинических исследованиях (тест НОМА, homeostasis model

assessment) отмечалось улучшение функции β -клеток поджелудочной железы, а также было выявлено, что дапаглифлозин не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину, не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию.

Несмотря на столь важные положительные действия дапаглифлозина, он обладает рядом побочных эффектов, среди которых - обезвоживание организма, кетоацидоз, дрожжевые грибковые поражения половых органов у женщин и мужчин, бактериальный некротический фасциит промежности и др. Кроме того, улучшая функцию почек, препарат тем не менее противопоказан больным на диализе. Всё перечисленное несколько ограничивает применение дапаглифлозина, а там, где он применяется, рекомендуется тщательный мониторинг состояния объёма циркулирующей крови (ОЦК) и концентрации электролитов (физикальный осмотр, измерение АД, лабораторные анализы, включая гематокрит) на фоне сопутствующих состояний, которые могут привести к снижению ОЦК. Тем не менее результаты выполненных исследований дают основание полагать, что более активное применение ингибиторов SGLT2 в повседневной клинической практике позволит увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных с СД2 и ХСН [29], а результаты исследования DAPA-HF открывают новые возможности лечения пациентов с СН. Терапия дапаглифлозином, в дополнение к общепринятому рекомендованному лечению СН у пациентов с низкой ФВЛЖ, позволяет добиться

значительного преимущества, в первую очередь, в снижении частоты развития декомпенсации СН, летальных исходов по сердечно-сосудистым причинам и от всех причин [20] (Хасанов Н.Р. Эффекты применения ингибитора SGLT2 дапаглифлозина у пациентов с СН с низкой фракцией выброса ЛЖ). Позитивное влияние дапаглифлозина на прогноз пациентов с ХСН с низкой ФВЛЖ дало основание рассматривать препарат в качестве основных средств лечения данной категории больных [30]. Однако, по данным проведенных клинических исследований, опыт применения дапаглифлозина у пациентов с ХСН I-II функционального класса по классификации NYHA ограничен, и в ходе исследования DELIVER препарат не применялся у пациентов с ХСН III-IV функционального класса. Кроме того, неизвестно, безопасен и эффективен ли препарат в возрастной категории меньше 18 лет и у детей. Вместе с тем, следует учитывать, что в исследование DAPA-HF не включались пациенты с текущей декомпенсацией СН, гипотонией, значительным повышением уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и билирубина плазмы крови, перенесённым в течение последних 12 недель атеротромботическим событием в церебральном или коронарном бассейнах, реваскуляризацией коронарных артерий. В отношении данной категории пациентов в настоящий момент отсутствует достаточная информация об эффективности и безопасности дапаглифлозина. Поэтому, учитывая всё вышеизложенное, а также принимая во внимание многочисленные побочные действия дапаглифлозина, на наш взгляд, препарат нуждается в

дальнейшем, более тщательном и длительном клиническом исследовании как у больных СД2, так и у больных ХСН с низкой ФВЛЖ.

Литература

1. Emerging Risk Factors Collaboration. Seshasai S.R., Kaptoge S., Thompson A., Di Angelantonio E., Gao P., Sarwar N., Whincup P.H., Mukamal K.J., Gillum R.F. et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011; 364 (9): 829-41, glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011; 364 (9): 829-41.
2. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP, et al. Role diabetes in congestive heart failure: Framingham study. *AmHYPERLINK* "https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4534#" *J Cardiol.* 1974;34(1):29-34. *https:HYPERLINK* "https://doi.org/10.1016/0002-9149(74)90089-7"//*HYPERLINK* "https://doi.org/10.1016/0002-9149(74)90089-7"doi.org/10.1016/0002-9149(74)90089-7*HYPERLINK* "https://doi.org/10.1016/0002-9149(74)90089-7".
3. Kenny HC, Abel ED. Heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circ Res.* 2019;124(1):121-41. *https://doi.org/10.1161/CIRCRESA.A.118.311371*
4. Matsue Y, Suzuki M, Nakamura R, et al. Prevalence and prognostic implications of prediabetic state in patients with heart failure. *Circ J.* 2011;75:2833-9. *https://doi.org/10.1253/circj.cj-11-0754.*
5. Varela-Roman A, Shamagian LG, Caballero EB, et al. Influence of diabetes on the survival of patients hospitalized with heart failure: a 12-year

- study. *Eur J Heart Failure*. 2005;7:859-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2005.01.017>.
6. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):699-703. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.699>.
 7. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res*. 2018;122(4):624-38. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117311586>.
 8. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39:1108-14. doi:10.2337/dc16-0330.
 9. Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:5. doi:10.1186/s12933-017-0654-z.
 10. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, 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.
 11. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes* 2018; *Obes Metab*. 20:479-87. doi:10.1111/dom.13126.
 12. Ott C, Jumar A, Striepe K, et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:26. doi:10.1186/s12933-017-0510-1.
 13. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61:2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.
 14. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue lowgrade inflammation: the potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab*. 2018;44:457-64. doi:10.1016/j.diabet.2018.09.005.
 15. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. The Position Paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020; Jul 2. doi:10.1002/ejhf.1954.
 16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;21:1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
 17. Seman L, Macha S, Nehmiz G, et al. Empagliflozin (BI 10773), a potent and selective SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;2(2):152-61. doi:10.1002/cpdd.16.
 18. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol*. 2017;2:939-40. doi:10.1001/jamacardio.2017.1891.
 19. Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a

- randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:5. doi:10.1186/s12933-017-0654-z.
20. Khasanov N.R. Effects of SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(8):4049. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4049>.
 21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
 22. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, et al. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J.* 2020;00:1-12, Jun 24;ehaa419. doi:10.1093/eurheartj/ehaa419.
 23. Fedak PW, Verma S, Weisel RD, Li RK. Cardiac remodeling and failure from molecules to man (part II). *Cardiovasc Pathol.* 2006;14:49-60. doi:10.1016/j.carpath.2005.01.005.
 24. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med.* 2017;104:298-310. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035.
 25. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Fail Rev.* 2017;22:889-902. doi:10.1007/s10741-017-9644-1.
 26. Bers DM. Cardiac sarcoplasmic reticulum calcium leak: basis and roles in cardiac dysfunction. *Annu Rev Physiol.* 2014;76:107-27. doi:10.1146/annurevphysiol-020911-153308.
 27. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90:207-58. doi:10.1152/physrev.00015.2009.
 28. Chilton R, Tikkanen L, Cannon C.P. Et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(12):1180-93. <https://doi.org/10.1111/dom.12572>.
 29. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation.* 2020;141(2):90-9.
 30. Perepech N.B., Mikhailova I.E. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors: successful running after two hares. *HYPERLINK* "https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4534#"Russian Journal of CardiologyHYPERLINK "https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4534#"HYPERLINK "https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4534#"2021;26(2S):4534. (InRuss.):<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4534>HYPERLINK "https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4534"4534. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11): <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.

Əlavə məlumatlar.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlili və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlararasıdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rola malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.

Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şifahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (AKC, Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

1. Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı, Azərbaycan

Göndərilib: 18 sentyabr 2023-ci il. **Qəbul edilib:** 21 sentyabr 2023-ci il. **Elektron nəşr** 22 sentyabr 2023-ci il.