

ИНГИБИРОВАНИЕ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО ТРАНСПОРТНОГО БЕЛКА 2: КЛИНИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ГАЛЯУТДИНОВ ГЕНШАТ САЛЯХУТДИНОВИЧ ORCID ID: 0000-0001-7403-0200; докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49, тел. +7 (843) 236-04-11, e-mail: galgen077@mail.ru

ЖИДЯЕВСКИЙ АЛЕКСАНДР ГЕННАДЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4245-5201; ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49, тел. +7 (843) 236-05-63, e-mail: zhidyayevskij@mail.ru

НЕСТЕРИНА МАРИЯ КИРИЛЛОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6901-5903; студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49, тел. +7 (906) 130-33-66, e-mail: mari.nesterina@mail.ru

МИННЕГАЛИМОВА КАРИНА РУСТЕМОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4163-8348; студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49, тел. +7 (927) 447-44-73, e-mail: minnegalimova.karina@yandex.ru

Реферат. Введение. В данной статье рассмотрена информация об ингибиторах натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. **Цель исследования** – обзор актуальной информации о положительном действии препаратов из числа ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на сердечно-сосудистую систему пациентов с хронической сердечной недостаточностью. **Материал и методы.** Проведен обзор опубликованных актуальных исследований, посвященных изучению ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. **Результаты и их обсуждение.** В 2015 году впервые появилось упоминание о положительном действии ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на сердечно-сосудистую систему пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Было отмечено снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта миокарда, остро нарушения мозгового кровообращения, а также уменьшение частоты госпитализаций по поводу обострения хронической сердечной недостаточности. В 2020 году были получены сведения об изолированном эффекте данной группы на хроническую сердечную недостаточность независимо от наличия сахарного диабета 2 типа. При исследовании препаратов было обнаружено, что их кардиопротективное действие обусловлено снижением артериального давления путем увеличения осмотического диуреза, частичного подавления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вследствие увеличения концентрации натрия в области плотного пятна дистального извитого канальца, повышения доставки кислорода к сердечной мышце с помощью стимуляции эритропоэза. **Выводы.** Существует целесообразность применения препаратов, входящих в группу ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, в клинической практике с целью терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью независимо от наличия у них сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Для ссылки: Ингибирование натрий-глюкозного транспортного белка 2: клинические и фармакологические эффекты при хронической сердечной недостаточности / Г.С. Галяутдинов, А.Г. Жидяевский, М.К. Нестерина, К.Р. Миннегалимова // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С.89—94.
DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).89-94

INHIBITION OF SODIUM GLUCOSE TRANSPORT PROTEIN 2: CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL EFFECTS IN CHRONIC HEART FAILURE

GALYAUTDINOV GENSHAT S., ORCID ID: 0000-0001-7403-0200; D. Med. Sci., professor of the Department of Advanced Internal Medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7 (843) 236-04-11, e-mail: galgen077@mail.ru

ZHIDYAEVSKIY ALEXANDER G., ORCID ID: 0000-0002-4245-5201; assistant professor of the Department of Psychiatry and Medical psychology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7 (843) 236-05-63, e-mail: zhidyayevskij@mail.ru

NESTERINA MARIA K., 5th year student of the Faculty of General medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7 (906) 130-33-66, e-mail: mari.nesterina@mail.ru

MINNEGALIMOVA KARINA R., 5th year student of the Faculty of General medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7 (927) 447-44-73, e-mail: minnegalimova.karina@yandex.ru

Abstract. Introduction. This article provides information of sodium-glucose co-transporter-2. **Aim.** The aim of the study was to review the current information on the positive effect of drugs from the sodium-glucose co-transporter-2 on the cardiovascular system of patients with chronic heart failure. **Material and methods.** A review of current published studies of sodium-glucose co-transporter-2 is provided. **Results and discussion.** In 2015, for the first time, there was

a mention of the positive effect of sodium-glucose co-transporter-2 on the cardiovascular system of patients with type 2 diabetes mellitus. There was a decrease in the risk of death from cardiovascular diseases, non-fatal myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, as well as a decrease in the frequency of hospitalizations for exacerbation of chronic heart failure. In 2020, information was obtained on the isolated effect of this group on chronic heart failure, regardless of the presence of type 2 diabetes. When studying the drugs, it was found that their cardioprotective effect is due to a decrease in blood pressure by increasing osmotic diuresis, partial suppression of the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system due to an increase in sodium concentration in the area of the dense spot of the distal convoluted tubule, increased oxygen delivery to the heart muscle by stimulating erythropoiesis. **Conclusion.** It is reasonable to use drugs that belong to the group of inhibitors of sodium-glucose co-transporter-2 in clinical practice for the treatment of patients with chronic heart failure, regardless of whether they have type 2 diabetes mellitus.

Key words: chronic heart failure, diabetes mellitus, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors.

For reference. Galyautdinov GS, Zhidyayevskij AG, Nesterina MK, Minnegalimova KR. Inhibition of sodium glucose transport protein 2: clinical and pharmacological effects in chronic heart failure. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 89—94. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).89-94

Изучение группы ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров началось с открытия французскими учеными в 1835 году «флоризина» (моноглюкозиддигидрохалконафлоретина), выделенного из коры корней деревьев семейства розовые (лат. Rosáceae), род яблоня (лат. Mālus). В 1886 году немецкий врач Van Möhring отметил, что прием пациентами флоризина придает моче сладковатый запах, что может косвенно свидетельствовать о глюкозурии [1, 2]. Научный интерес к флоризину возобновился в середине XX века. Так, в августе 1960 года Robert K. Crane открыл натрий-глюкозные транспортеры (SGLT-1 — Sodium dependent Glucose Transporter-1 и SGLT-2 — Sodium dependent Glucose Transporter-2), что послужило отправной точкой для более детального изучения функций препарата [2, 3]. В последующем было установлено, что флоризин имеет сродство и ингибирует как SGLT-2, так и SGLT-1. Применение данного вещества в проведенном исследовании продемонстрировало рост глюкозурии и нормализацию уровня глюкозы в крови [1]. Данное наблюдение позволило предположить, что вызванная фармакологически глюкозурия может улучшить состояние пациентов с сахарным диабетом [4,5].

Возможность широкого применения флоризина и его производных из группы О-гликозидов (например, серглифозин) ограничивалась их низкой селективностью и побочными эффектами в виде функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, в отличие от С-гликозидов, эффект которых оказался приемлем для терапии больных с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) [6]. В статье подробно обсуждается возможность применения в терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2).

Действующее вещество было разработано в результате коллаборации двух фармацевтических компаний — «BoehringerIngelheim» (Германия) и «EliLillyandCompany» (США), после чего в мае 2013 года подано обращение в Европейское агентство лекарственных средств (ЕМА) и управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) на регистрацию вещества и разрешение крупномасштабного производства. В мае 2014 года заявка была одобрена ЕМА и далее в августе этого же года FDA [7,8].

Препараты из класса иНГЛТ2, применяемые при сахарном диабете 2 типа, являются обратимыми, высокоактивными, селективными и конкурентными

ингибиторами натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2) [9]. Данный котранспортер локализуется в проксимальном сегменте почечного канальца совместно с SGLT1 и выполняет основную роль в реабсорбции глюкозы почками (90%). Селективность вещества к переносчику SGLT2 в 5000 раз выше, чем к SGLT1, в связи с чем он оказывает существенный гипогликемический эффект. Это происходит за счет ингибирования обратного всасывания глюкозы в кровь и, соответственно, увеличению ее экскреции почками. Уровень глюкозурии прямо пропорционально зависит от скорости клубочковой фильтрации и концентрации глюкозы в крови [10]. Также немаловажно, что выведение избыточного количества глюкозы из организма в количестве 60–80 г/сут сопряжено с потерей 240–320 ккал, что создает отрицательный энергетический баланс и влечет за собой снижение избыточной массы тела [11,12].

В течение трех лет проводилось долгосрочное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование «EMPA-REG OUTCOME». В нем приняли участие 7020 пациентов из 42 стран с диагностированным СД 2 типа в сочетании с высоким сердечно-сосудистым риском. Целью данного масштабного исследования являлась оценка эффективности рассматриваемого иНГЛТ2 в составе лекарственного средства, применяемого в дозировке 10 или 25 мг один раз в день, в сравнении с плацебо. Параллельно пациенты продолжали стандартную терапию препаратами выбора при лечении СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Результаты исследования были озвучены 18 сентября 2015 года на 51-м ежегодном конгрессе Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета в Стокгольме. В ходе исследования было установлено, что риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), нефатального инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения снизился на 14%. Также наблюдалось уменьшение частоты госпитализаций по поводу обострения ХСН на 35%, снижение сердечно-сосудистой смертности на 38%, общей смертности на 32% [14].

В ноябре 2015 года итоги исследования EMPA-REG OUTCOME были представлены в журнале The New England Journal of Medicine [15]. Специалисты сделали вывод о доказанной эффективности для групп пациентов с СД и ССЗ, и было принято решение о включении препарата из числа иНГЛТ2 в соответствующие

клинические рекомендации. Так, в январе 2016 года Американская ассоциация клинических эндокринологов отметила положительное влияние иНГлТ2 на сердечно-сосудистую систему и почки [16]. В марте того же года они были рекомендованы «Diabetes Canada» для применения пациентам, имеющим в анамнезе СД в сочетании с ССЗ [17]. В скором времени «European Society of Cardiology» включило препарат из числа иНГлТ2 в свои рекомендации, отметив его пользу для больных с СД 2 типа [18]. В январе 2017 подобное упоминание появилось и в обновленных рекомендациях «American Diabetes Association» [19].

Отечественное профессиональное сообщество приняло во внимание результаты исследований об использовании препаратов из числа иНГлТ2 и основанное на этом расширение возможности их применения в практике. Это отразилось в обновленных в 2016 году клинических рекомендациях по ХСН Российского кардиологического общества, где сообщалось, что препараты класса иНГлТ2 снижают уровень глюкозы, обладают натрий- и диуретическими свойствами, снижают уровень артериального давления (дополнительно к ингибиторам АПФ, антагонистам рецепторов ангиотензина II), уменьшают массу тела и предотвращают риск развития ХСН, в том числе и у пациентов с СД и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, включая саму ХСН, при минимуме побочных реакций и отсутствии гипогликемии (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B) [20]. В обновленной инструкции к препаратам из группы иНГлТ2, появились рекомендации по его приему для пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском в комбинации со стандартной терапией ССЗ [21].

В марте 2017 года были подведены итоги крупномасштабного международного ретроспективного наблюдательного сравнительного когортного исследования открытого типа CVD-REAL, в ходе которого производилась оценка использования иНГлТ2 в реальной клинической практике в 6 странах [22]. В проекте принимало участие около 1,4 млн пациентов с СД 2 типа и сопутствующими ССЗ. Были еще раз подтверждены результаты исследования EMPAREG OUTCOME, и сделано важное заключение о том, что препараты данной группы предпочтительнее среди других гипогликемических средств для пациентов с СД 2 типа с целью снижения сердечно-сосудистого риска [23].

На основании благоприятного эффекта иНГлТ2 на состояние сердечно-сосудистой системы коморбидных пациентов появилось предположение об его изолированном эффекте на ХСН, независимо от наличия СД 2 типа. Предположение подкреплялась еще тем, что положительное влияние препарата из числа иНГлТ2 на ХСН не могло быть объяснено его антигликемическим действием [24].

Ответ на вопрос о влиянии иНГлТ2 при его использовании для терапии пациентов с ХСН был получен по итогам нового масштабного плацебо-контролируемого исследования EMPEROR-Reduced и озвучен на ежегодном Конгрессе «European Society of Cardiology» 29 августа 2020 г. [25]. Для участия в исследовании были отобраны 3730 пациентов с ХСН

II-IV функционального класса (ФК) по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) и с низкой фракцией выброса левого желудочка <40% (ХСНнФВ), не имеющих в анамнезе сахарный диабет. В течение 16 месяцев им проводилась терапия препаратом из класса иНГлТ2 (10 мг один раз в день) в сочетании со стандартной терапией ХСН [26]. Частота первичной конечной точки, включающей в себя смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализацию по поводу обострения ХСН, составила 19,7% в группе иНГлТ2 и 24,5% в группе плацебо. Важно отметить, что преимущество препарата из числа иНГлТ2 было установлено уже в течение 12 дней после начала терапии и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. В дополнение к этому, у группы пациентов при терапии данным препаратом вероятность улучшения функционального класса NYHA была на 20-40% выше по сравнению с приемом плацебо. Также было отмечено снижение в потребности приема диуретиков и снижение прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [27].

3 сентября 2020 года в России состоялось совещание экспертов в области сердечной недостаточности по результатам исследования EMPEROR-Reduced, где были рассмотрены итоги исследования и перспективы широкого применения иНГлТ2 в терапии ХСН. Специалисты приняли решение о целесообразности его включения в список стандартных препаратов для клинических рекомендаций по лечению ХСНнФВ. Решение основывалось на установленном многофакторном кардиопротективном действии вещества, возможности однократного применения в единой дозировке, отсутствии выраженных побочных эффектов, за исключением вероятности развития урогенитальных инфекций, замедления прогрессирования ХБП [28].

На сегодняшний день общедоступной стала информация о результатах двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования EMPEROR-Preserved, официальная презентация которого состоялась на конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) 27 августа 2021 года [29]. Данное исследование включало 5988 пациентов с ХСН, из которых у 4005 была сохраненная фракция выброса левого желудочка >50% (ХСНсФВ), и основывалось на оценке безопасности и эффективности приема препарата из класса иНГлТ2 в стандартной дозе 10 мг в сравнении с плацебо. Первичной конечной точкой являлся промежуток времени от начала исследования до первого случая установленной сердечно-сосудистой смерти или признанной госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Продемонстрировано существенное снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и частоты госпитализаций по поводу обострения сердечной недостаточности (снижение частоты возникновения конечной точки). Профиль безопасности препарата соизмерим с данными EMPEROR-Reduced [30]. Уникальность исследования заключается в том, что ранее не было получено достоверных результатов с установленной эффективностью по данным клинических испытаний в отношении пациентов с ХСН

с сохраненной фракцией выброса [31]. Данная форма сердечной недостаточности оставалась наиболее сложной для лечения [32]. Объединение результатов исследований EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved позволяет сделать вывод о доказанной существенной эффективности и безопасности иНГлТ2 в терапии всего спектра пациентов с ХСН, независимо от фракции выброса [33].

В отношении кардиопротективного действия препарата из класса иНГлТ2 наиболее значимым является выведение натрия и воды совместно с глюкозой вследствие ингибирования котранспортера SGLT2. Повышение осмотического диуреза вызывает уменьшение объема циркулирующей крови и снижение преднагрузки на сердце. Снижается также постнагрузка на миокард за счет падения общего периферического сосудистого сопротивления. Эти механизмы обуславливают общее снижение артериального давления [34].

Важно отметить, что снижение реабсорбции натрия сопровождается повышением его концентрации в области плотного пятна дистального извитого канальца, которое реагирует на ионный состав мочи. В результате подавляется активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. С одной стороны, это вызывает вазодилатацию и оказывает дополнительное влияние на снижение давления. С другой стороны, ингибирование синтеза ренина ведет к расширению приносящей и сужению выносящей артериолы, что нормализует давление в клубочке нефрона, оказывая нефропротективный эффект [35].

Существенным является влияние иНГлТ2 непосредственно на миокард. Как известно, инсулин в физиологических дозах снижает уровень глюкозы в крови путем стимуляции ее захвата кардиомиоцитами, а также влияет на жировой обмен, подавляя липолиз и снижая концентрацию свободных жирных кислот в кровяном русле [36]. При СД 2 типа вследствие инсулинрезистентности нарушается утилизация глюкозы в качестве энергетического субстрата [37], происходит активация глюконеогенеза и АТФ начинает в большей степени синтезироваться за счет окисления свободных жирных кислот [38]. Это процесс не является «выгодным» для организма, так как на продукцию эквивалентного количества АТФ требуется на 8% больше кислорода [39]. иНГлТ2 стимулируют эритропоэз, увеличивая почечный кровоток. Повышение эритроцитов в крови увеличивает доставку кислорода к тканям, в частности, к миокарду. Таким образом, сердечная мышца начинает получать достаточное количество кислорода в качестве «топлива» для синтеза необходимой энергии при окислении жирных кислот в отсутствие глюкозы [40,41].

В проводимых на кроликах и крысах исследованиях было отмечено влияние иНГлТ2 на электролитный обмен в миокарде. Прямое ингибирование Na^+/H^+ -обменника кардиомиоцитов вызывало уменьшение концентрации ионов натрия и кальция в цитоплазме. Повышенное поступление кальция в митохондрии миокарда приводит к замедлению прогрессирования сердечной недостаточности, так как он играет важную роль в активации сердечных сокращений [42].

На данный момент остальные механизмы действия иНГлТ2, которые включают снижение активности симпатно-адреналовой системы, уменьшение миокардиальной ишемии, подавление синтеза профиброгенных и провоспалительных факторов в почках и сердце, препятствие оксидативному стрессу, моделирование стенки артерий и коррекцию альбуминурии, находятся в стадии изучения [43].

На основании имеющейся информации и результатах научных исследований можно сделать вывод, что препараты из числа иНГлТ2 целесообразно использовать в клинической практике для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью независимо от наличия у них СД 2 типа, так как они обладают доказанным изолированным многофакторным кардиопротективным действием. Однако некоторые механизмы действия иНГлТ2, приводящие к улучшению состояния пациентов с ХСН, а также замедляющие прогрессирование ХБП, требуют дальнейшего изучения.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Литература / References

1. *Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, et al.* Phlorizin: areview. *DiabetesMetab. Rev.* 2005; 21: 31–38. DOI: 10.1002/dmrr.532.
2. *Захарова И.Н., Османов И.М., Мачнева Е.Б., и др.* Клинический анализ мочи: историческое значение для развития медицины // *Consilium Medicum.* – 2019. – № 1. – С.83–88. [Zakharova IN, Osmanov IM, Machneva EB, Mumladze EB, Gavelya NV, Brazhnikova OV, Lupan IN. Klinicheskiy analiz mochi: istoricheskoe znachenie dlya razvitiya meditsiny [Clinical analysis of urine: historical significance for the development of medicine]. *Consilium Medicum.* 2019; 1: 83–88. (In Russ.).]
3. *Crane RK, Miller D, Bihler I.* The restrictions on possible mechanisms of intestinal transport of sugars. *Czech Academy of Sciences, Prague.* 1961; 439-449.
4. *Gerich JE.* Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: Therapeutic implications. *Diabetic Medicine.* 2010; 27 (2): 136–142. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x
5. *Ferrannini E.* Sodium-glucose transporter-2 inhibition as an antidiabetic therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2010; 25 (7): 2041–2043. DOI:10.1093/ndt/gfq249
6. *Амосова М.В., Фадеев В.В.* Эмпаглифлозин – новое показание к применению – поворотный момент в лечении сахарного диабета 2-го типа // *Медицинский совет.* – 2017. – № 3. – С.38-43. [Amosova MV, Fadeev VV. Empagliflozin – novoe pokazanie k primeneniyyu – povorotnyy moment v lechenii sakharnogo diabeta 2-go tipa [Empagliflozin - a new indication for use - a turning point in the treatment of type 2 diabetes]. *Meditzinskiy sovet [Medical advice].* 2017; 3: 38-43. (In Russ.).]

7. European Medicines Agency. Jardiance, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>
8. MDedge Endocrinology. FDA approves empagliflozin for adults with type 2 diabetes. <https://www.mdedge.com/endocrinology/article/86161/diabetes/fda-approves-empagliflozin-adults-type-2-diabetes>
9. Drugs.com. Empagliflozin Monograph for Professionals. <https://www.drugs.com/monograph/empagliflozin.html>
10. *Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al.* Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14 (1): 650-57. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01517.x
11. *Bailey CJ.* The challenge of managing coexistent type 2 diabetes and obesity. *BMJ.* 2011; 13: 342. DOI: 10.1136/bmj.d1996
12. Aronne LJ, Segal RK. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications. *Obes Res.* 2002; 10: 14-21. DOI: 10.1038/oby.2002.184
13. *Салухов В.В.* Результаты и значение исследований EMPA-REGOUTCOME и LEADER для современной диабетологии: в поисках идеальной комбинации // Медицинский совет. – 2019. – Т. 4. – P.44-51. [Salukhov VV. Rezul'taty i znachenie issledovaniy EMPA-REGOUTCOME i LEADER dlya sovremennoy diabetologii: v poiskakh ideal'noy kombinatsii [Results and implications of the EMPA-REGOUTCOME and LEADER studies for modern diabetology: in search of the perfect combination]. *Meditsinskiy sovet* [Medical advice]. 2019; 4: 44-51. (In Russ.).]
14. *Мосикян А.А., Чжао В., Галанкин Т.Л., и др.* Анализ исследований EMPA-REGOUTCOME, LEADER и SUSTAIN-6: возможные механизмы снижения сердечно-сосудистого риска под действием новых сахароснижающих средств // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26 (2). – P.77-82. [Mosikyan AA, Chzhao V, Galankin TL, Kolbin AS. Analiz issledovaniy EMPA-REGOUTCOME, LEADER i SUSTAIN-6: vozmozhnye mekhanizmy snizheniya serdechno-sosudistogo riska pod deystviem novykh sakharosnizhayushchikh sredstv [Analysis of studies EMPA-REGOUTCOME, LEADER and SUSTAIN-6: possible mechanisms of cardiovascular risk reduction under the influence of new glucose-lowering drugs]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical pharmacology and therapy]. 2017; 26 (2): 77-82. (In Russ.).]
15. *Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373 (22): 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
16. *Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, et al.* American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement. *Endocr Pract.* 2016; 22 (1): 84-113. DOI: 10.4158/EP151124.CS
17. Canadian Diabetes Association. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes.* 2016; 40: 193-195. DOI: 10.1016/j.jcid.2016.02.006
18. *Ponikowski P, Voors AV, Anker SD, et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37 (27): 2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
19. *Handelsman Y, DeFronzo RA, Grunberger G.* American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocr Pract.* 2016; 22 (6): 753-762. DOI: 10.4158/EP161292.PS
20. *Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др.* Хроническая сердечная недостаточность // Ж. Сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18 (1). – P.3-40. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Belenkov YuN, Vasyuk YuA, Galyavich AS, Garganeva AA, Gendlin GE, Gilyarevsky SR, Glezer MG, Drapkina OM, Duplyakov DV, Kobalava ZhD, Koziolova NA, Lopatin YuM, Mareev YuV, Moiseev VS, Nedoshivin AO, Perepech NB, Sitnikova MYu, Skibitsky VV, Tarlovskaya EI, Chesnikova AI, Shlyakhto EV. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' [Chronic heart failure]. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'* [Magazine heart failure]. 2017; 18 (1): 3-40. (In Russ.).]
21. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джардинс. Регистрационное удостоверение ЛП-002735 от 2015 / Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств, 2020. [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Dzhardins; Registratsionnoe udostoverenie LP-002735 ot 2015 [Instructions for the medical use of the drug Jardins; Registration certificate LP-002735 dated 2015.]. *Registr lekarstvennykh sredstv Rossii RLS. Entsiklopediya lekarstv* [Register of medicines of Russia RLS. Encyclopedia of drugs], 2020. (In Russ.).] https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_76701.htm
22. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю.* [и др.] Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2019. – № 22. – P.1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov Ayu, et al. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharным diabetom [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. *Sakharный diabet* [Diabetes]. 2019; 22: 1-144. (In Russ.).]
23. American College of cardiology. CVD-REAL study: lower rates of hospitalization for HF in new users of SGLT-2 inhibitors, 2017. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/03/13/17/58/sun-2pm-cvd-real-study-lower-rates-of-hospitalization-for-hf-in-new-users-of-sgl-2-inhibitors-vs-other-glucose-lowering-drugs-acc-2017>
24. *Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al.* Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *JAMA.* 2015; 313: 603. DOI: 10.1001/jama.2014.18574
25. *Packer M, Anker SD, Butler J, et al.* Cardiovascular and renal outcomes with Empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020; 383 (15): 1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
26. *Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al.* EMPEROR-Pre-served Trial Committees and Investigators. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients

- with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *European Journal of Heart Failure*. 2019; 21 (10): 1279-1287. DOI: 10.1002/ejhf.1596
27. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021; 143(4): 326-336. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783
 28. Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Тарловская Е.И., и др. Резолюция онлайн совещания экспертов Российской Федерации по результатам исследования EMPEROR-REDUCED. Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (11). – P.126-130. [Arutyunov GP, Arutyunov AG, Tarlovskaya EI, Ametov AS, Vinogradova NG, Garganeeva AA, Glezer MG, Zhironov IV, Il'in MV, Koziolova NA, Konradi AO, Lebedeva AYU, Lopatin Yu M, Nedogoda SV, Salukhov VV, Sitnikova MYu, Tereshchenko SN, Tolstov SN, Khalimov YuSh, Khasanov NR, Chesnikova AI, Giga V, Paker M. Rezolyutsiya onlayn soveshchaniya ekspertov Rossiyskoy Federatsii po rezul'tatam issledovaniya EMPEROR-REDUCED. Empagliflozin i serdechnaya nedostatochnost' [Resolution of the online meeting of experts of the Russian Federation on the results of the EMPEROR-REDUCED study. Empagliflozin and heart failure]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* [Russian journal of cardiology]. 2020; 25 (11): 126-130. (In Russ.)].
 29. Boehringer Ingelheim. Breakthrough results for empagliflozin confirm EMPEROR-Preserved as first and only successful trial for heart failure with preserved ejection fraction. <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/emperor-preserved-heart-failure-toplineresults>
 30. ClinicalTrials.gov. Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (EMPEROR-Preserved). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951>
 31. Shan SJ, Borlaug AB, Kitzman DW, et al. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2020; 141: 1001–1026. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886
 32. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail*. 2014; 2 (2): 97–112. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.10.006
 33. Батюшин М.М. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Роль эмпаглифлозина // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26 (S1). – С. 62-67. [Batyushin M.M. Primenenie ingibitorov natrij-glyukoznogo kotransportera 2 tipa pri hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti i hronicheskoy bolezni pochek. Rol' empagliflozina // Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. – 2021. – T.26 (S1). – С. 62-67. (In Russ.)].
 34. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms. *Diabetologia*. 2016; 59 (7): 1333-1339. DOI: 10.1007/s00125-016-3956-x
 35. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1diabetes mellitus. *Circulation*. 2014; 129: 587–597. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008
 36. Ferrannini E, Santoro D, Bonadonna R, et al. Metabolic and hemodynamic effects of insulin on human hearts. *Am J Physiol*. 1993; 264: 308–315. DOI:10.1152/ajpendo.1993.264.2.E308
 37. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrates utilization in response to sodium-glucose cotransporter-2 inhibition in nondiabetic subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2016; 65 (5): 1190-1195. DOI: 10.2337/db15-1356
 38. Camici P, Ferrannini E, Opie LH. Myocardial metabolism in ischemic heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography. *Prog Cardiovasc Dis*. 1989; 32: 217–238. DOI: 10.1016/0033-0620(89)90027-3
 39. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CDL, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev*. 2010; 90: 207–258. DOI: 10.1152/physrev.00015.2009
 40. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: «A Thrifty Substrate» Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016; 39 (7): 1108- 1114. DOI: 10.2337/dc16-0330
 41. Neubauer S. The failing heartdan engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1140–1151. DOI: 10.1056/NEJMr-063052
 42. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017; 60 (3): 568-573. DOI: 10.1007/s00125-016-4134-x
 43. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res*. 2015; 12: 90–100. DOI: 10.1177/1479164114559852