УДК 616.12-008.46+616.61-036.1:615.252.349.7
DOI https://doi.org/10.32782/2415-8127.2025.71.9

Росул Мар'яна Михайлівна,
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри терапії та сімейної медицини,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
maryana.rosul@uzhnu.edu.ua
https://orcid.org/0000-0002-2106-5386
м. Ужгород, Україна

Блецкан Мирослава Михайлівна,
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри факультетської терапії,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
miroslava.bleckan@uzhnu.edu.ua
https://orcid.org/0000-0002-8069-6145
м. Ужгород, Україна

Іваньо Наталія Вікторівна,
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри терапії та сімейної медицини,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
nataliya.ivanyo@uzhnu.edu.ua
https://orcid.org/0000-0003-0147-2176
м. Ужгород, Україна

Корабельщикова Марина Олександрівна,
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри терапії та сімейної медицини,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
marina.korabelshikova@uzhnu.edu.ua
https://orcid.org/0000-0002-7632-4322
м. Ужгород, Україна

Можливості застосування інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу емпагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю

Вступ. Серцева недостатність (СН) є одним із найчастіших серцево-судинних ускладнень, що значно погіршує прогноз пацієнта, супроводжується втратою ниркової функції, призводить до частих повторних госпіталізацій та смерті. Справжнім проривом у медикаментозному лікуванні хронічної СН стало додавання до стандартної терапії інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2).

Мета дослідження: вивчення потенційних механізмів реалізації сприятливих ефектів іНЗКТГ-2 та можливостей покращення лікування і прогнозу пацієнтів із різними варіантами перебігу СН при застосуванні емпагліфлозину.

Матеріали та методи. Аналіз даних літературних джерел щодо результатів існуючих досліджень оцінки механізму дії, клінічної користі і безпеки застосування представника іНЗКТГ-2 – емпагліфлозину у хворих із різними варіантами перебігу СН.

Результати дослідження та їх обговорення. Емпагліфлозин – перший іНЗКТГ-2, який окрім покращення глікемічного контролю, продемонстрував здатність надавати кардіопротекторні та нефропротекторні ефекти у хворих із цукровим діабетом 2-го типу та високим кардіоваскулярним ризиком (дослідження EMPA-REG OUTCOME). Представлені подальші дослідження (EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, EMPA-RESPONSE-AHF, EMPULSE, EMPAG-HF, EMPA-KIDNEY), переконливо вказали на позитивний вплив емпагліфлозину на перебіг хронічної серцевої недостатності незалежно від значень фракції викиду лівого шлуночка та глікемічного статусу, а також на покращення прогнозу у хворих з хронічною хворобою нирок та пацієнтів з гострою серцевою недостатністю, демонструючи при цьому сприятливий профіль безпеки. Вплив цієї групи препаратів на клінічні результати у пацієнтів із гострою серцевою недостатністю є вкрай цікавим для подальшого ретельного вивчення.

Висновки. Наявні кардіо- та нефропротекторні властивості іНЗКТГ-2 емпагліфлозину забезпечують ефективність його застосування при хронічній СН та/або хронічній хворобі нирок не залежно від наявності цукрового діабету, а також демонструють обнадійливі перспективи в покращенні прогнозу пацієнтів, госпіталізованих із гострою СН.

Ключові слова: серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, емпагліфлозин.

Rosul Maryana Mykhailivna, PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Therapy and Family Practice, SU "Uzhhorod National University", maryana.rosul@uzhnu.edu.ua, https://orcid.org/0000-0002-2106-5386, Uzhhorod, Ukraine

Bletskan Myroslava Mykhailivna, PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, SU "Uzhhorod National University", miroslava.bleckan@uzhnu.edu.ua, https://orcid.org/0000-0002-8069-6145, Uzhhorod, Ukraine

Ivanio Nataliya Viktorivna, PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Therapy and Family Practice, SU "Uzhhorod National University", nataliya.ivanyo@uzhnu.edu.ua, https://orcid.org/0000-0003-0147-2176, Uzhhorod, Ukraine

Korabelschykova Marina Oleksandrivna, PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Therapy and Family Practice, SU "Uzhhorod National University", marina.korabelshikova@uzhnu.edu.ua, https://orcid.org/0000-0002-7632-4322, Uzhhorod, Ukraine

Prospects of using the sodium-dependent glucose transporter type 2 inhibitor empagliflosin in patients with heart failure

Introduction. Heart failure (HF) is one of the most common cardiovascular complications, which worsens the patients prognosis significantly. It is accompanied by the loss of renal function, leads to frequent repeated hospitalizations and death. The addition of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors to the standard therapy has become a real breakthrough in the medical treatment of chronic HF.

The aim of the given research is to study potential mechanisms of how to implement the beneficial effects of SGLT-2 inhibitors and improve the treatment and prognosis of patients with different types of HF using empagliflozin.

Materials and methods. Analysis of literature sources on the results of existing studies assessing the mechanism of action, clinical benefit and safety of the representative of SGLT2 inhibitors, i.e. empagliflozin, in patients with different types of HF has been conducted in the given study.

Results. Empagliflozin is the first SGLT2 inhibitor that has demonstrated cardioprotective and nephroprotective effects in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk in addition to improving glycemic control (EMPA-REG OUTCOME study). Subsequent studies (EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, EMPA-RESPONSE-AHF, EMPULSE, EMPAG-HF, EMPA-KIDNEY) have convincingly demonstrated the positive effect of empagliflozin on the course of chronic heart failure regardless of left ventricular ejection fraction and glycemic status, as well as on improving the prognosis in patients with chronic kidney disease and patients with acute heart failure, while demonstrating a favorable safety profile. The impact of this group of drugs on clinical outcomes in patients with acute heart failure is of great interest for further rigorous studies.

Conclusions. The available cardio- and nephroprotective properties of the SGLT2 inhibitor empagliflozin ensure effectiveness of its use in chronic HF and/or chronic kidney disease regardless of the presence of type 2 diabetes. They also demonstrate favorable prospects in improving the prognosis of patients hospitalized with acute HF.

Key words: heart failure, chronic kidney disease, sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors, empagliflozin.

Вступ. Серцева недостатність є одним із найчастіших серцево-судинних ускладнень. Поширеність хронічної СН складає понад 60 млн людей в усьому світі. Розвиток СН значно погіршує якість життя пацієнтів, супроводжується втратою ниркової функції, призводить до частих повторних госпіталізацій. Виживаність пацієнтів після встановлення діагнозу хронічної СН протягом 5 років складає трохи більше 50%, а прогноз хворих після гострої декомпенсації хронічної СН суттєво погіршується [1; 2; 3].

Тривалий час стандартна терапія пацієнтів із хронічною СН зі зниженою фракцією викиду (СНзнФВ) лівого шлуночка (ЛШ) була заснована на використанні блокаторів ренін-ангіотензинової системи (інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту або блокаторів рецепторів ангіотензину II (іАПФ/БРА II)), β-адреноблокаторів (БАБ) та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), так званої «потрійної нейрогуморальної блокади». Вперше вона була скоригована після отримання позитивних результатів досліджень щодо зниження смертності та ризику повторної госпіталізації у цієї когорти пацієнтів при застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину/неприлізину (АРНІ) [4]. Проте, справжнім проривом у медикаментозному лікуванні хронічної СН стало додавання до стандартної терапії інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (емпагліфлозину та дапагліфлозину). Переконливі докази того, що у пацієнтів із СНзнФВ застосування емпагліфлозину та дапагліфлозину призводить до зменшення комбінованої кінцевої точки – ризику серцево-судинної смерті, повторних госпіталізацій у пацієнтів із наявним цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу чи без нього, а також сприяє зниженню втрати ниркової функції було продемонстровано у двох великих рандомізованих клінічних дослідженнях: EMPEROR-Reduced та DAPA-HF [5; 6; 7]. Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) 2021 року щодо лікування СНзнФВ закріпили призначення іНЗКТГ-2 як четвертого препарату у першій лінії терапії хронічної СН і це залишилося незмінним у представлених фокусних оновленнях рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) 2023 року щодо менеджменту СН [8; 9]. Більш того, іНЗКТГ-2 та діуретики (за потреби) були зазначені як єдині препарати для лікування СН з помірно зниженою фракцією викиду (СНпзнФВ) чи СН і збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) лівого шлуночка з рекомендаціями класу I та рівнем доказовості А [9]. Важливим залишається вивчення питання ефективності та безпечності застосування іНЗКТГ-2 емпагліфлозину у пацієнтів, госпіталізованих з приводу гострої СН.

Мета дослідження – вивчення потенційних механізмів реалізації сприятливих ефектів іНЗКТГ-2 та можливостей покращення лікування і прогнозу пацієнтів із різними варіантами перебігу СН при застосуванні емпагліфлозину.

Матеріали та методи дослідження. Аналіз даних літературних джерел щодо результатів досліджень оцінки механізму дії, клінічної користі і безпеки застосування представника іНЗКТГ-2 – емпагліфлозину у хворих із різними варіантами перебігу СН.

Результати дослідження та їх обговорення. Емпагліфлозин став першим іНЗКТГ-2, який продемонстрував здатність не тільки покращувати глікемічний контроль, а й надавати кардіопротекторні та нефропротекторні ефекти у хворих із ЦД 2-го типу та висо-

ким кардіоваскулярним ризиком згідно з результатами дослідження EMPA-REG OUTCOME. У це рандомізоване клінічне дослідження були включені пацієнти (n=7020) віком ≥18 років із ЦД 2-го типу та встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням із подальшим розподілом у групи застосування емпагліфлозину (10 мг або 25 мг) чи плацебо на додаток до стандартної терапії [10]. Середній вік складав 63,1±8,6 років, 72% були чоловіки. Тривалість лікування становила в середньому 3,1 року. За результатами дослідження продемонстровано зниження ризику розвитку великих серцево-судинних подій (нефатальний інфаркт міокарда; нефатальний інсульт і смертність від серцево-судинних захворювань) на 14% (p=0,04), зменшення ризику серцево-судинної смертності на 38% (p<0,01) та загальної смертності на 32% (p<0,01). Також на фоні прийому емпагліфлозіну в порівнянні з плацебо відмічалося зниження частоти госпіталізації з приводу загострення СН на 35% (p=0,02) [10]. Низький ризик гострої СН спостерігався на фоні прийому емпагліфлозину в пацієнтів із наявним анамнезом і без анамнезу серцевої недостатності [11]. Зниження ризику гострої СН при застосуванні емпагліфлозину у порівнянні з плацебо відбувалося на ранній стадії і досягло статистичної значущості на 17 день (p=0,0372) [12; 13]. Зменшення ризику комбінованого наслідку серцево-судинної смерті або гострої СН при використанні емпагліфлозину досягло статистичної значущості на 27 день (p=0,0445) [13]. Сприятлива дія емпагліфлозіну на зниження випадків смерті та госпіталізацій унаслідок СН поширювалася у пацієнтів на весь період спостереження (до 3,1 роки).

Крім впливу на серцево-судинний ризик, на підставі додаткових даних EMPA REG-Outcome, було показано, що додавання емпагліфлозину до стандартної терапії суттєво сповільнювало розвиток і прогресування ураження нирок у пацієнтів як без альбумінурії, так і з альбумінурією. Найбільший ефект спостерігався в пацієнтів із найважчим перебігом нефропатії (наявною макроальбумінурією) [14]. Результати дослідженні EMPA-REG OUTCOME продемонстрували, що у пацієнтів із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) ≥30 мл/хв/1,73 м^2 на фоні терапії емпагліфлозином порівняно з плацебо було відмічене вірогідне зменшення на 39% (p<0,001) такої кінцевої ниркової точки, як поява або загострення діабетичної нефропатії, зменшення відносного ризику подвоєння рівня креатиніну в крові на 44% (p<0,001), а також зменшення на 55% (p=0,04) ризику ініціації нирковозамісної терапії [10; 15]. Слід зазначити, що результати дослідження EMPA-REG OUTCOME засвідчили однакову ефективність двох доз емпагліфлозину (10 і 25 мг) щодо впливу на вірогідне зменшення ризику серцево-судинної і загальної смерті, госпіталізації з приводу СН чи частоти ниркових подій, таким чином даний ефект не є дозозалежним [10].

Результати дослідження EMPA-REG OUTCOME послужили відправною точкою для зміни парадигми лікування хворих на ЦД 2-го типу та вказали на переваги раннього вибору терапії, що знижує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [16], а також сприяли формуванню гіпотези про те, що іНЗКТГ-2 можуть чинити кардіопротекторну та нефропротекторну дію незалежно від причини ураження серця або нирок як за наявності, так і за відсутності ЦД. Результати цього дослідження лягли в основу подальшого вивчення перспективності застосування іНЗКТГ-2 для лікування СН у осіб без діабету.

На Європейському конгресі кардіологів у 2020 році були представлені результати дослідження EMPEROR-Reduced, яке включало 3730 пацієнтів із хронічною СНзнФВ (середній вік 67 років), що випадковим чином були розподілені для отримання емпагліфлозину або плацебо на додаток до стандартної терапії [6]. Середня тривалість терапії складала 16 місяців. Важливо відзначити, що дослідники заздалегідь запланували включення в роботу важких пацієнтів із фракцією викиду (ФВ) ЛШ менше 30%, а критерієм виключення була рШКФ нижче 20 мл/хв/1,73 м^2, тобто вперше в історії з метою вивчення ефективності іНЗКТГ-2 включалися пацієнти з рШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2 [6].

Дослідження EMPEROR-Reduced у пацієнтів із СНзнФВ досягло всіх запланованих кінцевих точок зі статистично достовірним результатом. Було показано 25% зниження ризику первинної комбінованої кінцевої точки – серцево-судинна смерть або госпіталізація з приводу СН (p<0,001). Зниження частоти первинної кінцевої точки спостерігалося у всіх пацієнтів незалежно від вихідної терапії хронічної СН, у тому числі застосування АРНІ, а також незалежно від наявності ЦД [6; 17]. Стійка статистично значуща перевага емпагліфлозину перед плацебо за впливом на первинну кінцеву точку досягалася вже через 34 дні лікування і підкреслила можливість отримання ранньої клінічної користі у разі призначення іНЗКТГ-2 пацієнтам із хронічною СНзнФВ.

Аналіз такої кінцевої точки як госпіталізація через СН представляє як науковий інтерес, так й велику практичну користь, оскільки госпіталізація через СН є маркером нестабільного перебігу хронічної СН і події, що збільшує ризик смерті пацієнтів із хронічною СН та підвищує економічний тягар цієї патології на популяційному рівні [10; 18]. Емпагліфлозин зменшував ризик первинних чи повторних госпіталізацій через декомпенсацію хронічної СН на 30% порівняно з плацебо (p<0,001) [6]. Необхідно відзначити, що в даному дослідженні пацієнти отримували оптимальну медикаментозну терапію, (близько 90% хворих отримували іАПФ/БРА II/ АРНІ та 94,7% пацієнтів отримували АМР), і, незважаючи на це, емпагліфлозин показав виражений позитивний вплив на прогноз.

Однією з вторинних кінцевих точок EMPEROR-Reduced була динаміка зниження рШКФ протягом дослідження. Відмінність у величині зниження рШКФ групи емпаглифлозину проти плацебо становила 1,73 мл/хв на рік (p<0,001) на користь іНЗКТГ-2. Застосування емпагліфлозину в хворих із хронічною СН знижувало ризик розвитку комбінованої кінцевої ниркової точки на 50% (початок замісної ниркової терапії, трансплантація нирки або виявлення стабільного зниження рШКФ >40% від вихідної чи стійке зниження рШКФ <15 мл/хв/1,73 м^2 у пацієнтів з вихідною рШКФ ≥30 мл/хв/1,73 м^2 або <10 мл/хв/1,73 м^2 у паці-

єнтів з вихідною рШКФ<30 мл/хв/1,73 м^2), що свідчить про статистично значиме зниження темпу прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) незалежно від наявності ЦД [6; 7].

Терапія емпагліфлозином у дослідженні EMPEROR-Reduced мала сприятливий профіль безпеки – частота несприятливих явищ при прийомі емпагліфлозину або плацебо не відрізнялася незалежно від наявності ЦД, за винятком неускладнених генітальних інфекцій (1,7% проти 0,6%, відповідно) [17]. Також не було зафіксовано жодного випадку кетоацидозу.

За результатами вторинного аналізу дослідження EMPREROR-Reduced був продемонстрований вплив емпагліфлозину не тільки на зниження ризику серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу СН, але й на покращення якості життя пацієнтів і цей корисний вплив був стійким під час тривалого спостереження [19]. У підсумку слід зазначити, що в дослідженні EMPEROR-Reduced емпагліфлозин виявився значно ефективнішим у порівнянні з плацебо щодо покращення результатів лікування пацієнтів із хронічною СН незалежно від наявності у них діабету. Також результати проведеного дослідження вказали на безумовну користь ранньої ініціації терапії емпагліфлозином у пацієнтів із СНзнФВ.

Приблизно половина хворих із СН мають ФВ ЛШ >40% (СНзбФВ або СНпзнФВ), при цьому загальна кількість пацієнтів продовжує неухильно зростати [20]. Протягом багатьох десятиліть лікування СНзбФВ та СНпзнФВ було неспецифічним і включало призначення діуретиків та корекцію супутніх захворювань, таких як ожиріння, артеріальна гіпертензія, проте результати такої терапії були мінімальними, а прогноз – сумнівним. Між тим, 27 серпня 2021 р. на засіданні Європейського товариства кардіологів (ESC) Anker та ін. представили дослідження EMPEROR-Preserved, результати якого переконливо підтвердили сприятливий вплив іНЗКТГ-2 емпагліфлозину на перебіг та прогноз СН у пацієнтів із ФВ ЛШ >40% [21]. Критеріям відбору в рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідженням EMPEROR-Preserved (n=5988) відповідали чоловіки і жінки віком ≥18 років із СН II–IV функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA), ФВ ЛШ >40% та вихідним рівнем N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) >300 пг/мл (або >900 пг/мл для пацієнтів із фібриляцією передсердь). Після скринінгового періоду тривалістю 4–28 днів пацієнтів рандомізували у співвідношенні 1:1 для прийому плацебо або емпагліфлозину 10 мг/добу на додаток до стандартної терапії. Результати дослідження EMPEROR-Preserved продемонстрували ефективність застосування іНЗКТГ-2 емпагліфлозину в досліджуваних пацієнтів, яка виявлялася зниженням відносного ризику комбінації смерті від серцево-судинних причин та госпіталізації з приводу СН на 21% (p<0,001), що головним чином було пов'язано зі зниженням на 29% ризику госпіталізації з приводу СН. Це супроводжувалося стійкою, статистично значущою ефективністю через 18 днів після рандомізації. Емпагліфлозин також знижував ризик першої або повторних госпіталізацій через СН на 27% (p<0,001), що не залежало від наявності ЦД. Беручи до уваги результати попередніх досліджень різних варіантів терапії СН за наявної ФВ ЛШ >40% (спіронолактон, кандесартан та АРНІ), які продемонстрували, що виявлена користь від лікування спостерігається переважно у пацієнтів із ФВ ЛШ 40–49% [22; 23], автори EMPEROR-Preserved розбили учасників на три підгрупи за величиною ФВ ЛШ – <50%, ≥50%, але <60% і ≥60%. При цьому, результати на користь емпагліфлозину за впливом на первинну кінцеву точку були підтверджені у кожній підгрупі пацієнтів, виділеній із урахуванням ФВ ЛШ з деяким ослабленням ефекту у пацієнтів із ФВ ЛШ ≥60% [21]. Профіль безпеки в цілому відповідав відомому профілю безпеки емпагліфлозину.

За результатами дослідження EMPEROR-Preserved емпагліфлозин став першим препаратом із доведеною ефективністю при лікуванні хронічної СН та ФВ ЛШ >40%, незалежно від наявності ЦД [21]. Це відкриття не було випадковістю, оскільки наступного року опубліковано дослідження DELIVER, яке нагадувало EMPEROR-Preserved за дизайном і отриманими результатами з використанням іншого іНЗКТГ-2 – дапагліфлозину [24]. Представлені дослідження, підкріплені метааналізами, переконливо вказали на позитивний вплив емпагліфлозину та дапагліфлозину на перебіг хронічної СН незалежно від значень ФВ ЛШ та глікемічного статусу [21; 24].

За вторинною кінцевою точкою (кутовим коефіцієнтом зміни рШКФ порівняно з вихідним рівнем) в ході дослідження EMPEROR-Preserved отримано позитивний результат: приріст на емпагліфлозині в порівнянні з плацебо на 1,36 мл/хв/1,73 м^2 на рік (p<0,001) [21].

В цілому, ефекти емпагліфлозину, що спостерігалися в EMPEROR-Preserved, були зіставні з ефектами, зареєстрованими в дослідженні пацієнтів із СНзнФВ (EMPEROR-Reduced), що дозволяє говорити про переваги застосування емпагліфлозину у пацієнтів з усіма формами СН.

Механізми, за допомогою яких іНЗКТГ-2 знижують смертність від серцево-судинних захворювань та хронічної СН, багатофакторні, при цьому до «швидких» механізмів відносять гемодинамічні, які характеризуються зниженням переднавантаження та постнавантаження і зумовлені позитивним впливом на показники артеріального тиску (АТ) та об'єму циркулюючої крові. ІНЗКТГ-2 блокують зворотне захоплення глюкози та натрію в проксимальних канальцях нирок і таким чином викликають глюкозурію, опосередкований осмотичний діурез і транзиторний натрійурез. На противагу дії традиційних діуретиків, відбувається більш значне зниження об'єму інтерстиціальної (тканинної) рідини, а не внутрішньосудинного об'єму. При цьому збільшення діурезу, що спостерігається при лікуванні іНЗКТГ-2, не супроводжується активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпато-адреналової систем [25; 26]. Більш того, в експериментальних моделях застосування іНЗКТГ-2 супроводжувалося зниженням симпатичної активності у нирках та серці [27].

Експериментальні дослідження показали, що іНЗКТГ-2, зокрема емпагліфлозин, здатні прискорю-

вати процеси активної релаксації та зменшувати запалення в міокарді, оксидативний стрес, гіпертрофію та фіброз міокарда [28; 29; 30] і тим самим можуть поліпшувати функцію ЛШ. Незважаючи на наявність значної кількості експериментальних даних, клінічні дані щодо впливу іНЗКТГ-2 на структуру та функцію ЛШ доволі обмежені. Рандомізоване клінічне дослідження EMPA-HEART CardioLink-6 мало на меті заповнити цю прогалину шляхом вивчення ефектів емпагліфлозину в пацієнтів із ішемічною хворобою серця та ЦД 2-го типу без СН або значної дисфункції ЛШ. Дослідження продемонструвало значне зниження індексу маси міокарда лівого шлуночка, виміряного за допомогою магнітно-резонансної томографії серця, після 6-місячного курсу прийому емпагліфлозину в дозі 10 мг/добу (-2,6 (7,8) і -0,01 (5,7) г/м^2 у групах емпагліфлозину і плацебо відповідно, скоригована різниця -3,35 г/м^2; p=0,01)) [31]. Зниження маси лівого шлуночка (МЛШ) не супроводжувалося зміною об'ємів ЛШ, які в більшості пацієнтів на початку дослідження були в межах норми і вказує на зменшення саме товщини стінки ЛШ під впливом досліджуваної терапії. Виявлений ефект на МЛШ може бути одним із факторів, які пояснюють кардіопротекторні ефекти емпагліфлозину, що спостерігалися у великих дослідженнях з оцінкою серцево-судинних наслідків, зокрема в EMPA-REG OUTCOME, оскільки МЛШ є сильним і незалежним предиктором розвитку серцево-судинних подій, включно з інфарктом міокарда, СН і серцево-судинною смертю [31].

У двох інших дослідженнях спостерігався вплив на ремоделювання серця (зменшення кінцево-діастолічного (КДО) та кінцево-систолічного об'єму (КСО) ЛШ) при застосуванні іНЗКТГ-2 у пацієнтів із хронічною СНзнФВ. Так, в дослідженні EMPA-TROPISM (n=84) за участю пацієнтів із СНзнФВ без ЦД 6-місячне вживання емпагліфлозину призвело до статистично значущого зменшення КДО й КСО ЛШ порівняно з плацебо (p<0,001) [32]. Емпагліфлозин був також пов'язаний зі зменшенням МЛШ (−(17,8±31,9) г проти (4,1±13,4) г відповідно у групах емпагліфлозину та плацебо; p<0,001) і сферичності ЛШ, а також покращенням ФВ ЛШ (+(6,0±4,2)% проти (0,1±3,9)%; p<0,001) [32]. Подібне зниження КДО і КСО ЛШ було зареєстровано в дослідженні SUGAR-DM-HF (n=105, емпагліфлозин проти плацебо, спостереження впродовж 36 тижнів), яке проводили за участю пацієнтів із наявним ЦД 2-го типу й СНзнФВ [33]. Результати цих досліджень підтверджують сприятливий вплив іНЗКТГ-2 на зворотне ремоделювання ЛШ у пацієнтів із СНзнФВ, не залежно від глікемічного статусу [32; 33].

Однак, незважаючи на існуючий зв'язок між зворотним ремоделюванням ЛШ і зниженням смертності та захворюваності при хронічній СНзнФВ, малоймовірно, що зворотне ремоделювання ЛШ пояснює всі позитивні прогностичні ефекти іНЗКТГ-2, оскільки ці ефекти проявляються вже на ранніх стадіях лікування, задовго до помітних змін об'єму та форми ЛШ. Імовірніше потенційний вплив іНЗКТГ-2 на структуру та функцію ЛШ є мультифакторним і опосередкованим не лише системними гемодинамічними, а й метаболічними ефектами. Крім вільних жирних кислот і глюкози кардіоміоцити також можуть окислювати кетонові тіла, які є найбільш енергетично ефективним субстратом, оскільки їх окиснення пов'язане з використанням мінімальної кількості кисню й утворенням великої кількості молекул аденозинтрифосфату. Оскільки іНЗКТГ-2 шляхом зниження рівнів глюкози й інсуліну поряд зі збільшенням рівня глюкагону в плазмі, а також через стимуляцію ліполізу індукують кетогенез і гіперкетонемію, було запропоновано вважати, що сприятливі кардіологічні ефекти цієї групи препаратів можуть бути пов'язані з їх здатністю покращувати енергетичний обмін у міокарді шляхом переключення міокардіального метаболізму зі споживання глюкози на кетонові тіла із подальшим гальмуванням несприятливого ремоделювання ЛШ [34; 35]. Таким чином, іНЗКТГ-2 можуть модифіковувати метаболізм у бік утилізації більш енергоефективних кетонових тіл, що чинить сприятливий вплив на серце, підвищуючи «енергетичну ефективність». Також спостерігається збільшення вироблення ниркового еритропоетину, збільшення гематокриту, а також гемоглобіну, що потенційно відображає гемоконцентрацію та може додатково покращити доставку кисню до міокарда та нирок [36].

Відомий нефропротекторний ефект іНЗКТГ-2. Ця група препаратів сприяє зниженню внутрішньоклубочкового тиску, зменшенню гіперфільтрації, альбумінурії та стабілізації функції нирок. Водночас застосування іНЗКТГ-2 попереджує розвиток термінальної стадії ХХН або стійкого зниження швидкості клубочкової фільтрації незалежно від наявності ЦД 2-го типу [6; 37]. Беручи до уваги той факт, що деякі інші основні препарати (наприклад, АМР) часто погіршують функцію нирок у пацієнтів із СНзнФВ, сприятливий вплив іНЗКТГ-2 на функцію нирок є особливо важливим [38].

Терапія іНЗКТГ-2 призводить до вірогідного зниження рівня сечової кислоти в плазмі крові, а гіперурикемія, як відомо, є фактором ризику розвитку та прогресування атеросклеротичного ураження артерій. У великому метааналізі 62 клінічних досліджень із застосуванням іНЗКТГ-2 було продемонстроване зниження рівня сечової кислоти у крові, при цьому ефект розвивався швидко та зберігався протягом усього періоду лікування [39]. Результати ряду досліджень також свідчать про здатність іНЗКТГ-2 зменшувати рівні печінкових ферментів, знижувати вираженість стеатозу та фіброзу печінки, і, відповідно, про можливий потенціал цієї групи препаратів для ефективного лікування метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП) [40; 41], що має велике значення, оскільки МАЖХП часто зустрічається за наявності порушення вуглеводного обміну [42].

Терапія іНЗКТГ-2 супроводжується зниженням продукції лептину, поліпшенням чутливості до інсуліну, а також зниженням відкладення жиру в перивісцеральному, перикардіальному та периваскулярному просторі, що може відігравати роль у покращенні перебігу метаболічних процесів [43; 44; 45; 46].

Успішне застосування іНЗКТГ-2 при хронічній СН та відомі на сьогодні механізми їх фармакологічної дії стали пусковим фактором для оцінки впливу цієї групи препаратів на прогноз у хворих з гострою

декомпенсацію СН, незалежно від ФВ та статусу ЦД. Вперше результати лікування іНЗКТГ-2 при гострій декомпенсації СН були проаналізовані у пілотному дослідженні EMPA-RESPONSE-AHF [47]. 80 пацієнтів з гострою декомпенсованою хронічною СН, третина з яких мали ЦД 2-го типу, включалися в дослідження протягом 24 год від моменту госпіталізації і були розділені порівну на групу прийому емпагліфлозину 10 мг/добу та плацебо. Тривалість прийому препаратів становила 30 днів, оцінка безпеки проводилася протягом 60 днів. За результатами дослідження емпагліфлозин мав незначний, ймовірно через розмір досліджуваної групи, вплив на симптоми, відповідь на діуретик (а саме зміну маси тіла при прийомі фуросеміду), рівні натрійуретичного пептиду та тривалість перебування в лікарні. Проте, емпагліфлозин зменшував настання комбінованої кінцевої точки, яка включала погіршення перебігу СН на госпітальному етапі, що потребує інтенсифікації лікування; повторні госпіталізації з приводу СН; загальну смертність протягом 60 днів порівняно з плацебо (4 (10%) та 13 (33%), відповідно; p=0,014). У дослідженні EMPA-RESPONSE-AHF терапія емпагліфлозином була безпечною, добре переносилася, не викликала значних небажаних явищ з боку АТ, функції нирок. Слід зазначити, що у групі емпагліфлозину порівняно з плацебо частіше спостерігалося зниження рШКФ протягом перших 24–72 год терапії з подальшим відновленням функції нирок після 96 год і далі до 30 діб [48]. Загалом частота серйозних побічних ефектів виявилася порівняною з групою плацебо (p=0,54), що вперше засвідчило високий профіль безпеки іНЗКТГ-2 при гострій декомпенсованій СН [47].

В дослідженні EMPULSE вивчалося раннє застосування емпагліфлозину в дозі 10 мг/добу у пацієнтів, госпіталізованих через гостру СН (33% із de novo та 67% з гострою декомпенсацією хронічної СН) незалежно від ФВ ЛШ та ЦД 2-го типу [49]. До дослідження було включено 530 пацієнтів після стабілізації стану (від 24 год до 5 днів після надходження до стаціонару). Використовували такі критерії стабілізації стану: рівень систолічного АТ 100 мм рт. ст. і більше, відсутність клінічних проявів артеріальної гіпотонії протягом попередніх 6 год; стабільна доза внутрішньовенного діуретика за останні 6 год; відсутність внутрішньовенного введення периферичних вазодилататорів та інотропних агентів за останні 6 і 24 год відповідно. Тривалість спостереження склала 90 днів. Згідно з результатами дослідження EMPULSE, у пацієнтів, які приймали емпагліфлозин, на 36% частіше спостерігалися клінічні переваги лікування, виражені у зниженні смерті від усіх причин та епізодів дестабілізації СН, а також покращенні якості життя протягом 90 діб (p=0,0054). Крім того, у цієї групи пацієнтів відзначалося більш значне зниження маси тіла. Важливо, що протягом всього періоду спостереження у пацієнтів не був відмічений розвиток кетоацидозу, гіпотонії або інших проблем з безпекою застосування препарату. Рівень рШКФ, що знижувався в початковому періоді, відновлювався до 15-го дня застосування емпагліфлозину [49]. Дані дослідження EMPULSE показують, що, крім інших клінічних переваг, пацієнти також почувалися краще на іНЗКТГ-2 вже через 2 тижні. Примітно, що емпагліфлозин виявився однаково ефективним серед пацієнтів із гострою СН de novo та з декомпенсованою хронічною СН не залежно від ФВ ЛШ та глікемічного статусу. Представлені результати EMPULSE вказали на доцільність раннього початку призначення пацієнтам із гострою СН емпагліфлозину в стаціонарі, за умови відсутності у пацієнта протипоказань.

В одноцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні EMPAG-HF було обрано тактику призначення 25 мг емпагліфлозину для досягнення максимального діуретичного ефекту протягом найближчих 12 год після надходження до стаціонару, не чекаючи на клінічну стабілізацію, що в результаті не призвело до проблем з безпекою (не спричиняло порушення функції або ушкодження нирок) [50].

При дослідженні нефропротекторних ефектів емпагліфлозину не можна обійти увагою і результати дослідження EMPA-KIDNEY [51], в якому взяли участь 6 609 пацієнтів із ХХН різного генезу та ЦД чи без нього, а також з альбумінурією і без неї, що були рандомізовані в співвідношенні 1:1 для прийому емпагліфлозину у дозі 10 мг/добу або плацебо додатково до стандартної терапії (середній період спостереження 2 роки). Результати дослідження EMPA-KIDNEY показали значну перевагу емпагліфлозину у зниженні відносного ризику прогресування захворювання нирок (початок підтримуючого діалізу або пересадка нирки, стійке зниження рШКФ до <10 мл/хв/1,73 м^2, тривале зниження рШКФ на ≥40% від початкового рівня або смерть від ниркових захворювань) чи серцево-судинної смерті на 28% порівняно із плацебо у пацієнтів із ХХН (p<0,001) незалежно від статусу діабету. Дослідження також продемонструвало статистично значуще відносне зниження ризику госпіталізації з будь-якої причини на 14% порівняно із плацебо (p=0,0025) [51]. Загальні дані щодо безпечності в цілому відповідали результатам попередніх досліджень, підтверджуючи встановлений сприятливий профіль безпеки емпагліфлозину при ХХН. Дослідження EMPA-KIDNEY стало підґрунтям схвалення застосування іНЗКТГ-2 емпагліфлозину для лікування дорослих із ХХН за умови рШКФ >20 мл/хв/1,73 м^2, що має вкрай важливе значення для покращення стандартів лікування цієї категорії пацієнтів і допоможе зменшити ризик госпіталізації пацієнтів із ХХН з усіх причин.

Підсумовуючи, слід зазначити, що за результатами проведених досліджень емпагліфлозин є на сьогодні ефективним препаратом із групи іНЗКТГ-2, який доказав клінічну ефективність (зокрема, за впливом на прогноз) та безпеку у пацієнтів із СН при різних клінічних сценаріях (амбулаторно або у стабілізованих пацієнтів у стаціонарі незалежно від ФВ ЛШ). На додаток до цих серцево-судинних переваг були продемонстровані нефропротекторні ефекти емпагліфлозину, що не залежать від цукрознижувального ефекту і розширюють можливості лікування пацієнтів із ХХН. Єдина доза емпагліфлозину та відсутність необхідності в титрації, швидке поліпшенні прогнозу,

хороша переносимість та профіль безпеки дають додаткові можливості для підвищення прихильності пацієнтів до лікування. Наведені вище результати – це тільки початок шляху зміни лікувальної тактики при гострій СН. Вплив цієї групи препаратів на клінічні результати та механізми його реалізації у пацієнтів із гострою СН є вкрай цікавим для подальшого ретельного вивчення.

Висновки. Отримані результати досліджень свідчать, що іНГЛТ-2 емпагліфлозин має цілу низку прямих і опосередкованих кардіо- та нефропротекторних ефектів, які забезпечують ефективність його застосування при хронічній СН та/або ХХН не залежно від наявності ЦД, а також розширюють можливості його застосування, демонструючи обнадійливі перспективи в покращенні прогнозу пацієнтів із гострою СН.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Росул М.М. – ідея, мета, розробка концепції дослідження, пошук та відбір літературних джерел, аналіз джерел літератури, підготовка тексту статі;

Блецкан М.М. – аналіз джерел літератури, підготовка тексту статі, редагування змісту та тексту статті;

Іваньо Н.В. – аналіз джерел літератури, підготовка тексту статі;

Корабельщикова М.О. – аналіз джерел літератури, підготовка тексту статі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Joshi SS, Singh T, Newby DE, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. Heart. 2021;107(13):1032-38 doi:10.1136/heartjnl-2020-318060.
2. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med. 2002;347(18):1397-402 doi:10.1056/NEJMoa020265.
3. Tromp J, Bamadhaj S, Cleland JG, et al. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study. Lancet Glob Health. 2020;8(3):e411-e422 doi:10.1016/S2214-109X(20)30004-8.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004 doi:10.1056/NEJMoa1409077.
5. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008 doi:10.1056/NEJMoa1911303.
6. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-24 doi:10.1056/NEJMoa2022190.
7. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020;396(10254):819-29 doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726 doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023;44(37):3627-3639 doi:10.1093/eurheartj/ehad195.
10. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-28 doi:10.1056/NEJMoa1504720.
11. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. Eur Heart J. 2016;37(19):1526-34 doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
12. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. Eur Heart J 2018;39(5):363-370 doi:10.1093/eurheartj/ehx511.
13. Verma S, Leiter LA, Zinman B, et al. Time to cardiovascular benefits of empagliflozin: a post hoc observation from the EMPA-REG OUTCOME trial. ESC Heart Fail. 2021;8(4):2603-2607 doi: 10.1002/ehf2.13374.
14. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):323-334 doi:10.1056/NEJMoa1515920.
15. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. Circulation. 2018;137:119-129 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268.
16. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255-323 doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
17. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. J Am Coll Cardiol. 2021;77(11):1381-1392 doi:10.1016/j.jacc.2021.01.033.
18. Blecker S, Paul M, Taksler G, et al. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. J Am Coll Cardio. 2013;61(12):1259-67 doi:10.1016/j.jacc.2012.12.038.
19. Butler J, Anker SD, Filippatos G, et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. Eur Heart J. 2021;42(13):1203-1212 doi:10.1093/eurheartj/ehaa1007.

20. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circulation: Heart Failure. 2013;6(3):606-19 doi:10.1161/HHF.0b013e318291329a.
21. Anker S.D., Butler J., Filippatos G., et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385(16);1451-1461 doi:10.1056/NEJMoa2107038
22. Andersen MJ, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: current understandings and challenges. Curr Cardiol Rep. 2014;16(7):501 doi:10.1007/s11886-014-0501-8.
23. Nielsen EE, Feinberg JB, Bu FL, et al. Beneficial and harmful effects of sacubitril/valsartan in patients with heart failure: a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. BMJ Open Heart. 2020;7(2):e001294 doi.10.1136/openhrt-2020-001294.
24. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2022;387(12):1089-98 doi:10.1056/NEJMoa2206286.
25. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. Circulation. 2020;142(11):1028-39 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691.
26. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, et al. Renal and cardiovascular effects of SGLT2 inhibition in combination with loop diuretics in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: the RECEDE-CHF trial. Circulation. 2020; 142(18):1713-24 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048739.
27. Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. J Hypertens. 2017;35(10):2059-68 doi:10.1097/HJH.0000000000001434.
28. Hammoudi N, Jeong D, Singh R, et al. Empagliflozin improves left ventricular diastolic dysfunction in a genetic model of type 2 diabetes. Cardiovasc Drugs Ther. 2017;31(3).233-246 doi:10.1007/s10557-017-6734-1.
29. Kusaka H, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome. Cardiovasc. Diabetol. 2016;15(1).157 doi:10.1186/s12933-016-0473-7.
30. Habibi J, Aroor AR, Sowers JR, et al. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2017.16(1):9 doi:10.1186/s12933-016-0489-z.
31. Verma S, Maze CD, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. The EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. Circulation. 2019;140(21):1693-1702 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
32. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, et al. EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2021;77(3):243-255 doi:10.1016/j.jacc.2020.11.008.
33. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, 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):516-525 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186.
34. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: a "Thrifty Substrate" hypothesis. Diabetes Care. 2016;39(7):1108-14 doi:10.2337/dc16-0330.
35. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia. 2018;61(10):2108–17 doi:10.1007/s00125-018-4670-7.
36. Thiele K, Rau M, Hartmann NK, et al. Effects of empagliflozin on erythropoiesis in patients with type 2 diabetes: Data from a randomized, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab. 2021;23(12):2814-18 doi:10.1111/dom.14517.
37. Brito D, Bettencourt P, Carvalho D, et al. Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in the Failing Heart: a Growing Potential. Cardiovasc Drugs Ther. 2020;34(3):419-436 doi:10.1007/s10557-020-06973-3.
38. Vardeny O, Wu DH, Desai A, et al. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients With severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). J Am Coll Cardiol. 2012; 60(20): 2082-9 doi:10.1016/j.jacc.2012.07.048.
39. Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2018;20(2):458-62 doi:10.1111/dom.13101.
40. Shao SC, Kuo LT, Chien RN, et al. SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver diseases: an umbrella review of systematic reviews. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(2):e001956 doi.org/10.1136/bmjdrc-2020-001956.
41. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial (E-LIFT trial). Diabetes Care. 2018;41(8):1801–1808 doi:10.2337/dc18-0165.
42. Ivachevska VV. The effect of comprehensive treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with prediabetes on the lipid profile. Wiad Lek. 2021;74(4):957-760 doi:10.36740/WLek202104127.
43. Masson W, Lavalle-Cobo A, Nogueira JP. Effect of SGLT2-inhibitors on epicardial adipose tissue: a meta- analysis. Cells 2021;10(8):2150 doi:10.3390/cells10082150.
44. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population. J Am Coll Cardiol. 2013;61(13):1388-95 doi:10.1016/j.jacc.2012.11.062.
45. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):6 doi:10.1186/s12933-017-0658-8.
46. Iacobellis G, Barbaro G. Epicardial adipose tissue feeding and overfeeding the heart. Nutrition. 2019; 59:1-6 doi:10.1016/j.nut.2018.07.002.
47. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). Eur J Heart Fail. 2020;22(4):713-22 doi:10.1002/ejhf.1713.

48. Boorsma EM, Beusekamp JC, Ter Maaten JM, et al. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure. Eur J Heart Fail. 2021;23(1):68-78.doi:10.1002/ejhf.2066.
49. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. Eur J Heart Fail. 2021;23(5):826-834 doi:10.1002/ejhf.2137.
50. Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, et al. Effects of early empagliflozin initiation on diuresis and kidney function in patients with acute decompensated heart failure (EMPAG-HF). Circulation. 2022;146(4):289-298 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038.
51. Herrington W., Staplin N., Wanner C. et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2023;388:117-127 doi:10.1056/NEJMoa2204233.