

Потенциальные новые точки приложения ингибиторов SGLT2 у пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом, неалкогольной жировой болезнью печени и анемией (обзор литературы)

О.В. Цыганкова^{1,2}, О.В. Тимощенко¹, О.В. Тузовская¹, Л.Д. Латынцева¹,
К.Ю. Николаев¹

¹ НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность является глобальной кардиологической проблемой. Последнее десятилетие можно справедливо назвать прорывным в лечении данной нозологии благодаря появлению новой группы лекарственных средств – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) (глифлозинов), которые у пациентов как с имеющейся исходно сердечной недостаточностью с различной фракцией выброса, так и при наличии факторов риска ее развития оказывают стойкое положительное влияние на число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Привлекательным для клинициста является и ряд плеiotропных эффектов ингибиторов SGLT2, к которым относят умеренную потерю массы тела, уменьшение жировых отложений в висцеральных жировых депо, снижение уровня печеночных трансаминаз в крови, стимуляцию эритропоэза, что органично дополняет стратегию комплексной кардиоренометаболической протекции и подчеркивает уникальную роль этого класса препаратов в современной кардиологии. В недалеком будущем нам предстоит узнать результаты продолжающихся в настоящее время множественных исследований глифлозинов, что, высоко вероятно, откроет новые исторические горизонты в терапии пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями, в том числе различных категорий пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: ингибиторы SGLT2, глифлозины, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, анемия, неалкогольная жировая болезнь печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена частично по Государственному заданию в рамках бюджетной темы рег. № 122031700094-5.

Автор для переписки: Тимощенко О.В., e-mail: lentis@yandex.ru

Для цитирования: Цыганкова О.В., Тимощенко О.В., Тузовская О.В., Латынцева Л.Д., Николаев К.Ю. Потенциальные новые точки приложения ингибиторов SGLT2 у пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом, неалкогольной жировой болезнью печени и анемией (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(6):4–14. doi: 10.18699/SSMJ20220601

Potential new application points of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure in combination with diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and anemia (literature review)

O.V. Tsygankova^{1,2}, O.V. Timoshchenko¹, O.V. Tuzovskaya¹, L.D. Latyntseva¹,
K.Yu. Nikolaev¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

Chronic heart failure is a global cardiac problem. The last decade can rightly be called a breakthrough in the treatment of this nosology, due to the emergence of a new group of drugs – SGLT2 inhibitors (gliflozins), which, both in patients with initial heart failure with different ejection fraction, and in the presence of risk factors for its development, have a persistent positive impact on the number of hospitalizations for heart failure. A number of pleiotropic effects of SGLT2 inhibitors are also attractive to the clinician, which include moderate weight loss, a decrease in body fat in visceral fat depots, a decrease in the level of hepatic transaminases in the blood, stimulation of erythropoiesis, which organically complements the strategy of complex cardiorenometabolic protection and emphasizes the unique role of this class drugs in modern cardiology. In the near future, we will have to learn the results of the ongoing multiple studies of gliflozin, which is highly likely to open new historical horizons in the treatment of patients with cardiovascular diseases, including various categories of patients with acute and chronic heart failure.

Key words: SGLT2 inhibitors, gliflozins, chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, anemia, non-alcoholic fatty liver disease.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing: The work was partially carried out according to the State task within the framework of the budget topic, reg. No. 122031700094-5.

Correspondence author: Timoshchenko O.V., e-mail: lentis@yandex.ru

Citation: Tsygankova O.V., Timoshchenko O.V., Tuzovskaya O.V., Latyntseva L.D., Nikolaev K.Yu. Potential new application points of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure in combination with diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and anemia (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(6):4–14. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220601

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это глобальная кардиологическая проблема, затрагивающая более 64 миллионов человек во всем мире. По данным отечественных эпидемиологических исследований, ее распространенность составляет 7 %. Около половины пациентов имеют сохранную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), и их количество увеличивается на 1 % в год в сравнении с теми, у кого диагностирована ХСН с низкой ФВ (ХСНнФВ). Подобная динамика связана с увеличением продолжительности жизни, высокими темпами распространения ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД2) и артериальной гипертензии (АГ) [1–5].

Достижения медицины, появление новых классов препаратов и технических устройств позволили значительно снизить смертность и число госпитализаций из-за ХСН [6]. В арсенале медицинских специалистов сегодня имеются эффективные лекарственные препараты, улучшающие прогноз при ХСНнФВ, в то время как для пациентов с ХСН с сохраненной ФВ (ХСнсФВ) по-прежнему не разработаны успешные терапев-

тические стратегии [7]. Последнее десятилетие можно справедливо назвать прорывным в лечении ХСН благодаря появлению новой группы препаратов с принципиально иным механизмом действия – ингибиторов SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2, натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа), или глифлозинов. Их вклад в снижение числа случаев общей и сердечно-сосудистой смертности, а также госпитализаций по поводу ХСН, наряду с улучшением качества жизни, бесспорен.

Крупные клинические исследования, в которых принимали участие пациенты с ХСН (DAPA-HF (дапаглифлозин) [8], EMPEROR-Preserved и EMPEROR-Reduced (эмпаглифлозин), DELIVER (дапаглифлозин)) продемонстрировали снижение госпитализаций по поводу СН и смерти от сердечно-сосудистых причин, причем в два последних протокола включали больных ХСН с сохраненной и умеренно сниженной (ранее – промежуточной) ФВ ЛЖ (ХСНусФВ). В DAPA-HF продемонстрировано снижение относительного риска обоих компонентов первичной комбинированной конечной точки в группе дапаглифлозина: как госпитализаций, связанных с ухудшением те-

чения ХСН (на 30 %, относительный риск (ОР) 0,70, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,59–0,83), так и сердечно-сосудистой смерти (на 18 %, ОР 0,82, 95 % ДИ 0,69–0,98). Преимущество дапаглифлозина в отношении снижения риска событий первичного исхода наблюдалось уже к 28-му дню терапии [8]. Результаты исследования DAPA-HF привели к глобальному пересмотру терапевтических стратегий при ХСНсФВ, позволив ингибиторам SGLT2 войти в руководства по ведению пациентов с ХСН в составе необходимой «тетра-терапии», включающей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) / блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) II / ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ), бета-блокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР) [9, 10].

В 2021 г. появились результаты революционного исследования EMPEROR-PRESERVED, где участвовали пациенты как с СД2, так и без него, имеющие ХСНсФВ и ХСНусФВ II–IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) (ФВ ЛЖ > 40 %; медиана 54 %), которые получали эмпаглифлозин ($n = 2997$) или плацебо ($n = 2991$) в дополнение к стандартной терапии. Впервые у пациентов со «несниженной ФВ» была достигнута первичная комбинированная конечная точка – госпитализация по причине ХСН или смерть от сердечно-сосудистых причин, риск наступления которой при применении эмпаглифлозина был на 21 % меньше по сравнению с плацебо (ОР 0,79, 95 % ДИ 0,69–0,90, $p < 0,001$) [11]. В мае 2022 г. опубликованы результаты исследования DELIVER – самого крупного и широкомасштабного на сегодняшний день, выполненного среди пациентов с ФВ > 40 % ($n = 6263$), в котором в дополнение к стандартной терапии в одной из групп применялся дапаглифлозин ($n = 3131$). Продemonстрировано значимое снижение риска наступления комбинированной первичной конечной точки: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или ухудшение ХСН, определявшееся либо как незапланированная госпитализация по поводу ХСН, либо как экстренное обращение к врачу по поводу ХСН. В среднем за 2,3 года указанный первичный исход возник у 16,4 % человек в группе дапаглифлозина и у 19,5 % в группе плацебо (ОР 0,82, 95 % ДИ 0,73–0,92, $p < 0,001$). Ухудшение ХСН произошло в 11,8 % случаев в группе дапаглифлозина и в 14,5 % в группе плацебо (ОР 0,79, 95 % ДИ 0,69–0,91), сердечно-сосудистая смерть наступила у 7,4 и 8,3 % пациентов соответственно (ОР 0,88, 95 % ДИ 0,74–1,05) [12].

До опубликования данных DELIVER бытовало мнение, что инновационные препараты для лечения ХСН, ангиотензиновых рецепторов неприлизина ингибиторы и глифлозины, эффективны только при ФВ < 60 % [4, 13]. В протоколе PARAGON не выявлено улучшения исходов у пациентов с ХСН и ФВ > 45 %, получавших валсартан/сакубитрил (ОР 0,87, 95 % ДИ 0,753–1,005, $p = 0,058$ для первичной конечной точки), при положительном влиянии на качество жизни. Его преимущества над валсартаном регистрировались лишь в двух подгруппах – у женщин и у пациентов с ФВ 45–57 % [13]. Аналогично эмпаглифлозин в EMPEROR-PRESERVED при субанализе не показал какого-либо эффекта при ФВ ≥ 60 % [14]. Результаты исследования DELIVER значительно расширили палитру представлений о возможности терапии ХСН на всем ее протяжении, независимо от ФВ ЛЖ, явившись логичным продолжением предыдущего исследования DAPA-HF, в котором дапаглифлозин продемонстрировал снижение риска стандартной конечной точки (госпитализация по поводу ХСН или смерть от ССЗ) у пациентов с СНсФВ [8]. Принципиально важно, что в заранее запланированном субанализе эффект препарата был сходным у лиц с ФВ ЛЖ ≥ 60 % и < 60 % [12], что является уникальным в сравнении со всеми имеющимися сегодня на лекарственном рынке средствами для лечения СН.

Исторически первым представителем ингибиторов SGLT2 в Российской Федерации являлся дапаглифлозин, который имеет следующие актуальные зарегистрированные показания: СД2 в моно- или комбинированной терапии; ХСН (II–IV функционального класса) со сниженной ФВ у взрослых для уменьшения сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ХСН; хроническая болезнь почек (ХБП) у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения устойчивого снижения скорости клубочковой фильтрации, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от ССЗ и госпитализации вследствие ХСН, причем два последних пункта рассматриваются независимо от наличия СД2 [15]. Несмотря на позитивные результаты исследования DELIVER, пока еще отсутствует официально зарегистрированное показание для дапаглифлозина в категориях пациентов с ХСНсФВ (≥ 50 %) и ХСНусФВ (40–49 %), хотя именно они находятся вне поля зрения практического здравоохранения в связи с несвоевременностью диагностики и отсутствием доказанных терапевтических интервенций, а смертность в этой когорте, по данным J.D. Gladden et al., лишь незначительно ниже или даже сопоставима с теми, кто имеет ХСНсФВ [16].

Лечение этой сложной и многочисленной категории пациентов является наиболее перспективным подходом к предупреждению прогрессирования ХСН и ранней смертности [1].

Исследованиям с «жесткими» конечными точками предшествовали протоколы, отражающие динамику качества жизни и функционального класса ХСН на фоне приема глифлозинов, которые позволяли предположить успех препаратов в больших рандомизированных клинических исследованиях. В 2021 г. опубликованы предварительные результаты исследования PRE-SERVED-HF, свидетельствующие об улучшении качества жизни, уменьшении клинических симптомов при ХСНсФВ на фоне дополнительного (к традиционной терапии) назначения дапаглифлозина в течение 12 недель, доля пациентов с СД2 в этом протоколе составила 56 % [17]. В ноябре 2021 г. опубликованы результаты исследования DETERMINE-Preserved, в котором проводили оценку влияния дапаглифлозина на переносимость физической нагрузки у пациентов с ХСНсФВ в тесте 6-минутной ходьбы. В исследовании было включено 504 человека, средний возраст $71,8 \pm 9,4$ года, приблизительно 44 % исследуемой популяции имели в анамнезе СД2. У

пациентов с ХСНсФВ, принимавших дапаглифлозин, за 4 месяца наблюдения функциональный класс ХСН по NYHA был таким же, как в группе плацебо, в то время как содержание N-концевого натрийуретического пептида proB-типа уменьшилось (-88 пг/мл; 95 % ДИ от -157 до -19 ; $p = 0,024$) [11].

Согласно новым Американским рекомендациям, посвященным ХСН и выпущенным под эгидой Американского колледжа кардиологов в 2022 г., представители класса ингибиторов SGLT2 становятся неотъемлемым компонентом базовой терапии ХСНсФВ (1А) с расширением рекомендации для пациентов с ХСНсФВ до 2а (рисунок) [18].

В актуальных национальных рекомендациях по ХСН Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2020 г. дапаглифлозин – единственный представитель класса ингибиторов SGLT2, показанный пациентам с ХСНсФВ, независимо от статуса наличия СД2 (IB) [1]. В европейских руководствах, выпущенных чуть позже – в 2021 г., фигурируют уже два препарата: дапаглифлозин и эмпаглифлозин [20]. Важно, что пациенты с ХСН, ССЗ или факторами риска их развития получают дополнительные положитель-

Стадия А Высокий риск развития ХСН	Стадия В Бессимптомная ХСН (пре-ХСН)	Стадия С и D Стадия С: симптоматическая ХСН Стадия D: выраженные проявления ХСН		
		ХСНнФВ: ФВ ≤ 40 %	ХСНусФВ ФВ 41–49 %	ХСНсФВ ФВ ≥ 50 %
Ингибитор SGLT2 у пациентов с СД2 Класс 1	Ингибитор SGLT2 у пациентов с СД2 Класс 1	АРНИ при NYHA II–III; ИАПФ или БРА при NYHA II–IV Класс 1	Диуретики при необходимости Класс 1	Диуретики при необходимости Класс 1
	ИАПФ Класс 1	Бета-блокаторы Класс 1	Ингибитор SGLT2 Класс 2а	Ингибитор SGLT2 Класс 2а
	БРА при непереносимости ИАПФ Класс 1	АМРК Класс 1	ИАПФ, БРА, АРНИ Класс 2b	АРНИ Класс 2b
	Бета-блокаторы Класс 1	Ингибитор SGLT2 Класс 1	АМРК Класс 2b	АМРК Класс 2b
		Диуретики при необходимости Класс 1	Бета-блокаторы Класс 2b	БРА Класс 2b
		Нитраты для NYHA III–IV у афроамериканских пациентов Класс 1		

Рекомендованная лекарственная терапия по стадиям ХСН, 2022 г. (Американский колледж кардиологов; Американская кардиологическая ассоциация; Американское общество сердечной недостаточности). Зеленый цвет – класс рекомендаций 1, желтый – класс рекомендаций 2а, оранжевый – класс рекомендаций 2b
Recommended drug therapy by stage of CHF (American College of Cardiology; American Heart Association; American Heart Failure Society). Green – recommendation class 1, yellow – recommendation class 2a, orange – recommendation class 2b

ные ренопротективные эффекты при приеме дапаглифлозина, что было показано в исследованиях DECLARE, DAPA-HF и DAPA-CKD [8, 20, 21]. Согласно исследованию III фазы DAPA-CKD, дапаглифлозин в дополнение к стандартной терапии ИАПФ или БРА снижает ОР ухудшения функции почек, развитие терминальной стадии почечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых или почечных осложнений (комбинированная первичная конечная точка) на 39 % по сравнению с плацебо (снижение ОР 5,3 %, $p < 0,0001$) у пациентов с ХБП 2–4 стадии и повышенной экскрецией альбумина с мочой. Дапаглифлозин также значительно уменьшал ОР общей смертности на 31 % (ОР 2,1 %, $p = 0,0035$) по сравнению с плацебо. Профиль безопасности и переносимости дапаглифлозина соответствовал имеющимся данным по безопасности препарата [20]. Как указывалось выше, дапаглифлозин – единственный представитель ингибиторов SGLT2 в России, имеющий самостоятельное показание «Хроническая болезнь почек».

Известно, что ХСН является как следствием, так и триггером инсулинрезистентного состояния и ассоциируется с комплексом метаболических нарушений, таких как висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, гиперурикемия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [4, 22]. Если статины называют «аспирином XX века», то глифлозины – «статином XXI века», в связи с чем в последние годы внимание исследователей направлено на поиск плеiotропных эффектов ингибиторов SGLT2, к которым относят умеренную потерю массы тела, уменьшение жировых отложений в висцеральных жировых депо (эпикардальное, периваскулярное, премезентериальное, внутривисцеральное), снижение уровня ферментов печени в крови, стимуляция эритропоэза [23].

Согласно крупным эпидемиологическим исследованиям (DIREG 1 и DIREG 2), у 37 % пациентов, обращающихся к врачам общей практики, имеется НАЖБП [24]. Доказана взаимосвязь НАЖБП и высокого кардиоваскулярного риска. Есть мнение, что наличие локального жирового депо в печени как эктопического компартмента белого жира может быть более значимым предиктором кардиоваскулярных заболеваний и нарушений углеводного обмена, чем абдоминальное ожирение, традиционно считающееся классическим фактором риска СД2 и ишемической болезни сердца [25]. Схожие данные опубликованы Т.И. Романцевой и др., много лет глубоко изучающей проблемы ожирения, которая подчеркивает

сопряженность наличия жировых отложений в печени с гиперинсулинемией, инсулинрезистентностью, окислительным стрессом, увеличением уровня триглицеридов, снижением содержания холестерина липопротеинов высокой плотности и адипонектина [26].

Было проведено несколько маломасштабных клинических исследований с целью оценки влияния ингибиторов SGLT2 на содержание жира в печени при СД2. По данным двух рандомизированных исследований печеночного стеатоза у пациентов с СД2, дапаглифлозин уменьшал протонную плотность жировой фракции печени, оцененную при помощи магнитно-резонансной томографии, но не оказывал существенного влияния на тканеспецифическую чувствительность к инсулину [27, 28]. В другом рандомизированном клиническом исследовании с плацебо-контролем через 24 недели лечения эмпаглифлозином в печени пациентов в 2,3 раза уменьшалось содержание жира на фоне хорошего контроля гликемии, снижения протоколов, ингибитор SGLT2 дапаглифлозин снижал выраженность уменьшения содержания циркулирующей мочевой кислоты и повышения концентрации адипонектина, несмотря на отсутствие изменений в чувствительности к инсулину [29, 30]. По данным исследования EMPA-REG OUTCOME ($n = 7020$), применение эмпаглифлозина в течение двух лет способствовало снижению уровня печеночных аминотрансфераз у лиц с СД2 и ССЗ, что потенциально ассоциируется с уменьшением жира в висцеральном жировом депо печени [31].

Золотым стандартом диагностики и оценки патоморфоза НАЖБП является биопсия печени [32]. В настоящее время имеется лишь несколько опубликованных результатов исследований с гистологическими конечными точками, посвященных изучению влияния ингибиторов SGLT2 на течение данного заболевания, однако количество пациентов в них было небольшим и, как правило, отсутствовала подходящая контрольная группа. Одно из этих наблюдений показало уменьшение выраженности стеатоза, вздутия живота и фиброза при применении эмпаглифлозина в сравнении с плацебо. Похожие результаты были частично воспроизведены в исследовании с канаглифлозином, но их интерпретация остается сложной без сравнения с контрольной группой [33]. Данные различных исследований, в том числе с гистологическими конечными точками, представлены в таблице.

В дальнейшем необходимы интервенционные исследования с гистологическими конечными точками, чтобы выяснить, могут ли ингибиторы SGLT2 ослаблять или предотвращать прогресси-

Эффекты ингибиторов SGLT2 при НАЖБП у пациентов с СД2 (доза / контроль / продолжительность)
Effects of SGLT2 inhibitors in NAFLD in patients with type 2 diabetes (dose / control / duration)

Показатель	Дапаглифло- зин [27]	Канаглифло- зин [34]	Эмпаглифло- зин [29]	Эмпаглифлозин [33]	Канаглифлозин [35]
	10 мг / Плацебо / 8 недель	300 мг / Плацебо / 24 недели	25 мг / Плацебо / 24 недели	25м г/ Плацебо / 24 недели	100 мг/ нет / 24 недели и > 1 года
Заболевание	СД2	СД2	СД2	СД2 и НАЖБП	СД2 и НАЖБП ≥ 3
Снижение массы тела / индекса массы тела	-0,8 кг/м ²	-3,4 кг	-2,7 кг	-0,7 кг/м ²	~1,5 кг/м ² (24 недели) ~0 кг/м ² (≥ 1 года)
Абсолютное снижение содержания жира в печени	-3,9 % p < 0,01	-4,6 % p = 0,09	-3,5 % p = 0,02	↓ 6/9* p = 0,03	↓ 6/7* (24 недели) ↓ 4/7* (≥ 1 года)
Лобулярное воспаление			↓ 2/9*	↓ 2/7* (24 недели) ↓ 3/7* (≥ 1 года)	↓ 2/9*
Баллонирование			↓ 7/9* p = 0,02	↓ 2/7* (24 недели) ↓ 1/7* (≥ 1 года)	↓ 7/9* p = 0,02
Фиброз			↓ 4/9* p = 0,008	↓ 2/7* (24 недели) ↓ 2/7* (≥ 1 года)	↓ 4/9* p = 0,008

* Число пациентов со снижением баллов / общее число пациентов.

рование НАЖБП до поздних стадий заболевания. В литературе нами не найдено исследований, посвященных оценке применения ингибиторов SGLT2 у пациентов с ХСНсФВ в сочетании с НАЖБП с позиций гепатопротекции, что представляет особый научный и практический интерес не только в рамках уже ставшей классической парадигмы кардиоренометаболической протекции, но и более комплексной – кардиореногепатометаболической. Также не обнаружено работ по изучению эффектов глифлозинов в лечении НАЖБП у пациентов без СД2.

Портрет пациента с ХСН сегодня таков: пожилая женщина с рядом сопутствующих заболеваний, самыми актуальными из которых являются ХБП, железодефицитная анемия и СД [36]. Наиболее часто встречающаяся форма анемии при ХСН — «анемия хронических заболеваний», которая часто сочетается с ренальным компонентом. В патогенезе «анемии хронических заболеваний» лежит вялотекущее воспаление и неспособность организма адекватно использовать запасы железа [37]. Железодефицитная анемия и ферродефицит с позиций современных знаний рассматриваются как значимые модифицируемые факторы риска неблагоприятного течения ХСН [38]. Синтез эритропоэтина, протекающий преимущественно в печени и почках, находится под

постоянным контролем фактора транскрипции HIF, который представлен двумя изоформами – HIF-1α и HIF-2α, индуцируемыми, прежде всего, гипоксией и, в меньшей степени, уровнем гликемии [39]. В то время как HIF-1α действует опосредованно, регулируя экспрессию генов гликолитических ферментов и осуществляя переход клетки на выгодный в условиях гипоксии гликолиз или активно подавляя митохондриальную функцию с целью снижения потребления кислорода [40], основная функция HIF-2α состоит в стимуляции эритропоэза и обмена железа [41].

Еще одним важнейшим участником клеточного ответа на гипоксию является фермент сиртуин-1, основная функция которого заключается в регуляции метаболизма глюкозы в условиях гипогликемии и поддержании клеточного гомеостаза [42]. Как и факторы, индуцируемые гипоксией, сиртуин-1 находится под контролем гипоксии и уровня гликемии [43]. В апостериорном анализе исследования EMPA-REG OUTCOME убедительно продемонстрировано увеличение гематокрита на фоне приема глифлозинов в среднем на 3 %, что коррелировало с уменьшением объема плазмы на 7 % и, возможно, отражало плейотропный механизм действия препарата, увеличивающего транспортировку кислорода эритроцитами, улучшающего оксигенацию тканей и запускающего

кардиопротекцию [44, 45]. Установлена связь между повышением гематокрита и снижением смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов, получавших эмпаглифлозин, по сравнению с плацебо, при этом увеличение гематокрита являлось единственной наиболее значимой переменной для прогнозирования уменьшения риска смерти от сердечно-сосудистых причин, а также числа госпитализаций по поводу ХСН [46].

Повышение гематокрита нельзя объяснить гемоконцентрацией на фоне диуретического эффекта ингибиторов SGLT2, поскольку увеличение объема мочи на данной терапии достигает пика через 24 часа после начала приема препарата и возвращается к исходному уровню к концу первой недели, в то время как гематокрит продолжает повышаться на протяжении первых трех месяцев [47]. Также рост гематокрита был одинаковым как в группе СД2, где степень глюкозурии и, соответственно, выраженность осмотического диуреза выше, так и у пациентов без диабетической гипергликемии [8]. Важно, что данные изменения реологии крови не сопровождаются увеличением риска тромбоэмболических осложнений у всех изученных категорий больных, в том числе с различными фенотипами ХСН [48]. Увеличение гематокрита объясняется повышением пула эритроцитов за счет стимуляции ингибиторами SGLT2 синтеза эритропоэтина в почках [49]. Помимо стимуляции эритропоэза, возможно, играют роль уменьшение воспаления и, в целом, благоприятные метаболические эффекты, что создает возможности для утилизации имеющихся запасов железа [50].

В субанализе исследования EMPEROR-Reduced, посвященного эффективности эмпаглифлозина в зависимости от статуса анемии у пациентов с ХСНнФВ, показано, что среди лиц без анемии на исходном уровне (1511 в группе плацебо и 1502 в группе эмпаглифлозина) число пациентов с впервые развившимся заболеванием составило 341 (22,6 %) в группе плацебо и 184 (12,3 %) в группе эмпаглифлозина, что соответствует ОР 0,49 (95 % ДИ 0,41–0,59, $p < 0,001$). Кроме того, на 17 % снижалась потребность в препаратах железа, препаратах эритропоэтина или переливаниях крови. В совокупности эти данные подтверждают клинически значимый эффект эмпаглифлозина для коррекции анемии. В то же время в случаях абсолютного дефицита железа ингибиторы SGLT2 могут быть менее эффективными в повышении гематокрита и коррекции анемии, этим можно объяснить, почему у некоторых пациентов анемия на фоне приема глифлозинов в исследовании EMPEROR-Reduced не была скорректирована. Принципиально важным является

то, что в этом исследовании эмпаглифлозин улучшал сердечно-сосудистые и почечные исходы независимо от статуса анемии [51]. Аналогичные данные получены для больных ХСНнФВ и для дапаглифлозина [52], субанализы исследований у пациентов с ФВ > 40 % пока не опубликованы.

Главенствующая роль в сохранении целостности и выживаемости кардиомиоцитов, предупреждении ремоделирования миокарда после повреждения принадлежит активации процессов аутофагии [53]. Уникальная особенность ингибиторов SGLT2, отличающая их от других классов гипогликемических препаратов, состоит в способности индуцировать «мимикрию голодания» на клеточном и молекулярном уровне, что достигается путем выведения значительного количества глюкозы с мочой, отчасти уменьшением жировой массы, а также активацией катаболизма [54]. В ряде исследований продемонстрировано, что ингибиторы SGLT2 вызывают активацию сиртуина-1, регулятора огромного спектра генов, ответственных за энергетический и клеточный гомеостаз [55, 56]. Именно активность сиртуина-1 приводит к усилению глюконеогенеза и кетогенеза как метаболической реализации «мимикрии голодания» [54].

Заключение

Положительное влияние ингибиторов SGLT2 основано на плеiotропном влиянии на многогранную патофизиологию ХСН, СД2, АГ, ожирения, НАЖБП, анемии, действующих содружественно и усугубляющих прогноз пациента [57], что еще раз подчеркивает уникальную роль этого класса препаратов в современной кардиологии, в том числе у пациентов с ХСН. В недалеком будущем нам предстоит узнать результаты исследований применения глифлозинов у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, резистентностью к диуретикам, острым инфарктом миокарда, независимо от их диабетического статуса (DAPA ACT HF-TIMI 68, DICTATE-AHF, DAPA-RESIST, DAPA-MI), что, высоко вероятно, откроет новые исторические горизонты в терапии пациентов с ССЗ.

Список литературы / References

1. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. ж.* 2020;25(11):4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020. Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal*

- of *Cardiology*. 2020;25(11):4083. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
2. Redfield M.M. Heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2016;375(19):1868–1877. doi: 10.1056/NEJMc1511175
3. Dunlay S.M., Roger V.L., Redfield M.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017;14(10):591–602. doi: 10.1038/nrcardio.2017.65
4. Цыганкова О.В., Веретюк В.В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы. *Рос. кардиол. ж.* 2021;26(4):4436. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4436
- Tsygankova O.V., Veretyuk V.V. Phenotypic clusters in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: new data and perspectives. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4436. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4436
5. Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Маре-ев В.Ю. Возможности положительной модификации кардиометаболического профиля при совместном назначении ангиотензиновых рецепторов-неприлизина ингибитора и эмпаглифлозина у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология*. 2020;60(5):146–152. doi: 10.18087/cardio.2020.5.n840
- Tsygankova O.V., Veretyuk V.V., Mareev V.Yu. Modification of the of the cardiometabolic profile using combined therapy of the angiotensin receptor-nepri-lysin inhibitor and empagliflozin in comorbid patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;60(5):146–152. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2020.5.n840
6. Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G., Chioncel O., Crespo Leiro M., Drozd J., Fruhwald F., Gullestad L., Logeart D., Fabbri G., ... Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur. J. Heart Fail.* 2013;15(7):808–817. doi: 10.1093/eurjhf/hft050
7. Pabel S., Hamdan N., Singh J., Sossalla S. Potential mechanisms of SGLT2 inhibitors for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Front. Physiol.* 2021;12:752370. doi: 10.3389/fphys.2021.752370
8. McMurray J., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Martinez F.A., Ponikowski P., Sabatine M.S., Anand I.S., Bělohávek J., ... 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
9. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., ... ESC Scientific Document Group. 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
10. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D.E., Hansen T.B., ... ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2020;41(2):255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
11. Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Bocchi E., Böhm M., Brunner-La Rocca H.P., Choi D.J., Chopra V., Chuquiere-Valenzuela E., ... EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2021;385(16):1451–1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
12. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., ... DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2022;387(12):1089–1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286
13. Tridetti J., Nguyen Trung M.L., Ancion A., Lancellotti P. The PARAGON-HF trial. *Rev. Med. Liege*. 2020;75(2):130–135. [In French].
14. Packer M., Butler J., Zannad F., Filippatos G., Ferreira J.P., Pocock S.J., Carson P., Anand I., Doehner W., Haass M., ... Anker S.D. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-preserved trial. *Circulation*. 2021;144(16):1284–1294. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824
15. Madaan T., Akhtar M., Najmi A.K. Sodium glucose CoTransporter 2 (SGLT2) inhibitors: Current status and future perspective. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016;93:244–252. doi: 10.1016/j.ejps.2016.08.025
16. Gladden J.D., Linke W.A., Redfield M. Heart failure with preserved ejection fraction. *Pflugers. Arch.* 2014;466(6):1037–1053. doi: 10.1007/s00424-014-1480-8
17. Kosiborod M.N., Jhund P.S., Docherty K.F., Diez M., Petrie M.C., Verma S., Nicolau J.C., Merkely B., Kitakaze M., DeMets D.L., ... McMurray J.J.V. 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):90–99. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138
18. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M., Deswal A., Drazner M.H., Dunlay S.M., Evers L.R., ... Yancy C.W. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the

Management of Heart Failure: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063

19. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., ... ESC Scientific Document Group. 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

20. Wheeler D.C., Stefánsson B.V., Jongs N., Chertow G.M., Greene T., Hou F.F., McMurray J.J.V., Correa-Rotter R., Rossing P., Toto R.D., Sjöström C.D., Langkilde A.M., Heerspink H.J.L.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(1):22–31. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7

21. Franklin J.M., Patorno E., Desai R.J., Glynn R.J., Martin D., Quinto K., Pawar A., Bessette L.G., Lee H., Garry E.M., Gautam N., Schneeweiss S. Emulating randomized clinical trials with nonrandomized real-world evidence studies: First results from the RCT DUPLICATE initiative. *Circulation*. 2021;143(10):1002–1013. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051718

22. Wong A.K., AlZadjali M.A., Choy A.M., Lang C.C. Insulin resistance: A potential new target for therapy in patients with heart failure. *Cardiovasc. Ther.* 2008;26(3):203–213. doi: 10.1111/j.1755-5922.2008.00053.x

23. Scheen A.J. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: A common comorbidity associated with severe complications. *Diabetes Metab.* 2019;45(3):213–223. doi: 10.1016/j.diabet.2019.01.008

24. Цыганкова О.В., Бадин А.Р., Старичков А.А., Ложкина Н.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени – болезнь цивилизации или синдром современности? *Рос. мед. ж. Медицинское обозрение*. 2018;2(3):23–28.

Tsygankova O.V., Badin A.R., Starichkov A.A., Lozhkina N.G. Non-alcoholic fatty liver disease – a disease of civilization or a syndrome of modernity? *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Medical Journal of the Russian Federation. Medical Review*. 2018;2(3):23–28. [In Russian].

25. Perseghin G. Viewpoints on the way to a consensus session: where does insulin resistance start? *Diabetes Care*. 2009;32 (Suppl. 2):164–167. doi: 10.2337/dc09-S303

26. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, прогностические факторы, клиническая значимость. *Альм.*

клин. мед. 2015;1(1):75–86. doi: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86

Romantsova T.I., Ostrovskaya E.V. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2015;1(1):75–86. [In Russian]. doi: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86

27. Latva-Rasku A., Honka M.J., Kullberg J., Mononen N., Lehtimäki T., Saltevo J., Kirjavainen A.K., Saunavaara V., Iozzo P., Johansson L., ... Nuutila P. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-week treatment in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care*. 2019;42(5):931–937. doi: 10.2337/dc18-1569

28. Aso Y., Kato K., Sakurai S., Kishi H., Shimizu M., Jojima T., Iijima T., Maejima Y., Shimomura K., Usui I. Impact of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on serum levels of soluble dipeptidyl peptidase-4 in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2019;73(5):e13335. doi: 10.1111/ijcp.13335

29. Kahl S., Gancheva S., Straßburger K., Herder C., Machann J., Katsuyama H., Kabisch S., Henkel E., Kopf S., Lagerpusch M., ... Roden M. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: A randomized, double-blind, phase 4, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2020;43(2):298–305. doi: 10.2337/dc19-0641

30. Filipovic B., Lukic S., Mijac D., Marjanovic-Halilji M., Vojnovic M., Bogdanovic J., Glisic T., Filipovic N., Al Kiswani J., Djokovic A., ... Starcevic A. The new therapeutic approaches in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:13219. doi: 10.3390/ijms222413219

31. Sattar N., Fitchett D., Hantel S., George J.T., Zinman B. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Diabetologia*. 2018;61(10):2155–2163. doi: 10.1007/s00125-018-4702-3

32. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2016;26(2):24–42. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42

Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova Ye.N., Buyeverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O., Tsukanov V.V., Mammayev S.N., Mayev I.V., Palgova L.K. Diagnos-

- tics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. [In Russian]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
33. Lai L.L., Vethakkan S.R., Mustapha N.R., Mahadeva S., Chan W.K. Empagliflozin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dig. Dis. Sci.* 2020;65:623–631. doi: 10.1007/s10620-019-5477-1
34. Cusi K., Bril F., Barb D., Polidori D., Sha S., Ghosh A., Farrell K., Sunny N.E., Kalavalapalli S., Petrus J., ... Henry R.R. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2019;21(4):812–821. doi: 10.1111/dom.13584
35. Ferguson D., Finck B.N. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021;17:484–495. doi: 10.1038/s41574-021-00507-z
36. van Deursen V.M., Urso R., Laroche C., Damman K., Dahlström U., Tavazzi L., Maggioni A.P., Voors A.A. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur. J. Heart Failure*. 2014;16(1):103–111. doi: 10.1002/ehfj.30
37. Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Беленков Ю.Н. Анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия: сравнительная характеристика показателей феррокинетики и их связь с воспалением у больных ХСН в пожилом и старческом возрасте. *Кардиология*. 2018;58(8S):58–64. doi: 10.18087/cardio.2472
- Solomakhina N.I., Nakhodnova E.S., Belenkov Yu.N. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: Comparative characteristics of ferrokinetic parameters and their relationship with inflammation in late middle-aged and elderly patients with CHF. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018;58(8S):58–64. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2472
38. Siddiqui S.W., Ashok T., Patni N., Fatima M., Lamis A., Anne K.K. Anemia and heart failure: A narrative review. *Cureus*. 2022;14(7):e27167. doi: 10.7759/cureus.27167
39. Tomc J., Debeljak N. Molecular insights into the oxygen-sensing pathway and erythropoietin expression regulation in erythropoiesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(13):7074. doi: 10.3390/ijms22137074
40. Thomas L.W., Ashcroft M. Exploring the molecular interface between hypoxia-inducible factor signalling and mitochondria. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019;76(9):1759–1777. doi: 10.1007/s00018-019-03039-y
41. Li Q.Y., Liu F., Tang X., Fu H., Mao J. Renoprotective role of hypoxia-inducible factors and the mechanism. *Kidney Dis. (Basel)*. 2021;8(1):44–56. doi: 10.1159/000520141
42. Zhang C., Zhong T., Li Y., Li X., Yuan X., Liu L., Wu W., Wu J., Wu Y., Liang R., ... Zhong J. The hepatic AMPK-TET1-SIRT1 axis regulates glucose homeostasis. *eLife*. 2021;10:e70672. doi: 10.7554/eLife.70672
43. Meng X., Tan J., Li M., Song S., Miao Y., Zhang Q. Sirt1: Role under the condition of ischemia/hypoxia. *Cell Mol. Neurobiol.* 2017;37(1):17–28. doi: 10.1007/s10571-016-0355-2
44. Packer M. Critical examination of mechanisms underlying the reduction in heart failure events with SGLT2 inhibitors: identification of a molecular link between their actions to stimulate erythrocytosis and to alleviate cellular stress. *Cardiovasc. Res.* 2021;117(1):74–84. doi: 10.1093/cvr/cvaa064
45. 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
46. Inzucchi S.E., Zinman B., Fitchett D., Wanner C., Ferrannini E., Schumacher M., Schmoor C., Ohneberg K., Johansen O.E., George J.T., ... Lachin J.M. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):356–363. doi: 10.2337/dc17-1096
47. Sano M., Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation*. 2019;139(17):1985–1987. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881
48. Guo M., Ding J., Li J., Wang J., Zhang T., Liu C., Huang W., Long Y., Gao C., Xu Y. SGLT2 inhibitors and risk of stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2018;20(8):977–1982. doi: 10.1111/dom.13295
49. Mazer C.D., Hare G.M.T., Connelly P.W., Gilbert R.E., Shehata N., Quan A., Teoh H., Leiter L.A., Zinman B., Jüni P., ... Verma S. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation*. 2020;141(8):704–707. doi: 10.1161/circulationaha.119.044235
50. Sukhanov S., Higashi Y., Yoshida T., Mummidhi S., Aroor A.R., Russell J.J., Bender S.B., de Marco V.G., Chandrasekar B. The SGLT2 inhibitor Empagliflozin attenuates interleukin-17A-induced human aortic smooth muscle cell proliferation and migration by targeting TRAF3IP2/ROS/NLRP3/Caspase-1-dependent IL-1 β and IL-18 secretion. *Cell. Signal*. 2021;77:109825. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109825
51. Ferreira J.P., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Iwata T., Salsali A., Zeller C., Pocock S.J., Zanad F., Packer M. Impact of anaemia and the effect of empagliflozin in heart failure with reduced ejection

fraction: findings from EMPEROR-Reduced. *Heart Failure*. 2022;24(4):708–715. doi: 10.1002/ehf.2409

52. Docherty K.F., Curtain J.P., Anand I.S., Bengtsson O., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Langkilde A.M., Martinez F.A., Ponikowski P., ... DAPA-HF Investigators and Committees. Effect of dapagliflozin on anaemia in DAPA-HF. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23(4):617–628. doi: 10.1002/ehf.2132

53. Luo G., Jian Z., Zhu Y., Zhu Y., Chen B., Ma R., Tang F., Xiao Y. Sirt1 promotes autophagy and inhibits apoptosis to protect cardiomyocytes from hypoxic stress. *Int. J. Mol. Med.* 2019;43(5):2033–2043. doi: 10.3892/ijmm.2019.4125

54. Packer M. Cardioprotective effects of sirtuin-1 and its downstream effectors: potential role in mediating the heart failure benefits of SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibitors. *Circ. Heart Fail.* 2020;13(9):e007197. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007197

55. Umino H., Hasegawa K., Minakuchi H., Murooka H., Kawaguchi T., Kanda T., Tokuyama H., Wak-

ino S., Itoh H. High basolateral glucose increases sodium-glucose cotransporter 2 and reduces sirtuin-1 in renal tubules through glucose transporter-2 detection. *Sci. Rep.* 2018;8(1):6791. doi: 10.1038/s41598-018-25054-y

56. Swe M.T., Thongnak L., Jaikumkao K., Pongchaidecha A., Chatsudthipong V., Lungkaphin A. Dapagliflozin not only improves hepatic injury and pancreatic endoplasmic reticulum stress, but also induces hepatic gluconeogenic enzymes expression in obese rats. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2019;133(23):2415–2430. doi: 10.1042/CS20190863

57. Mentz R.J., Kelly J.P., von Lueder T.G., Vora A.A., Lam C.S., Cowie M.R., Kjeldsen S.E., Janikowski E.A., Atar D., Butler J., ... O'Connor C.M. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(21):2281–2293. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.036

Сведения об авторах:

Оксана Васильевна Цыганкова, д.м.н., ORCID: 0000-0003-0207-7063, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Ольга Владимировна Тимошенко, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6584-2060, e-mail: lentis@yandex.ru

Ольга Викторовна Тузовская, ORCID: 0000-0002-4312-7621, e-mail: o.nazarenko@alumni.nsu.ru

Людмила Дмитриевна Латынцева, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1913-5231, e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Константин Юрьевич Николаев, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Information about the authors:

Oksana V. Tsygankova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0207-7063, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Olga V. Timoshchenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6584-2060, e-mail: lentis@yandex.ru

Olga V. Tuzovskaya, ORCID: 0000-0002-4312-7621, e-mail: o.nazarenko@alumni.nsu.ru

Lyudmila D. Latyntseva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1913-5231,

e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Konstantin Yu. Nikolaev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4601-6203,

e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.10.2022

После доработки 08.11.2022

Принята к публикации 11.11.2022

Received 21.10.2022

Revision received 08.11.2022

Accepted 11.11.2022