

Эмпаглифлозин у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2-го типа. (Результаты пилотного проспективного рандомизированного исследования)

© А.Г. ОВЧИННИКОВ^{1,2}, А.А. БОРИСОВ¹, К.Ю. ЖЕРЕБЧИКОВА^{1,3}, О.Ю. РЯБЦЕВА¹, А.Д. ГВОЗДЕВА¹, В.П. МАСЕНКО¹, Ф.Т. АГЕЕВ¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить влияние ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозина на переносимость нагрузки и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и сахарным диабетом 2-го типа (СД2т).

Материал и методы. В проспективное рандомизированное открытое исследование включено 80 пациентов с СНсФВ и СД2т, которые в соотношении 1:1 распределены в группы приема эмпаглифлозина 10 мг/сут и ранее принимаемой гипогликемической терапии (контрольную группу); период наблюдения составил 24 недели. Всем пациентам исходно и в конце исследования выполнили 6-минутный тест ходьбы, эхокардиографию в покое и при нагрузке и анализ крови на содержание N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP).

Результаты. Через 24 нед у пациентов группы эмпаглифлозина отмечено статистически значимое большее увеличение дистанции 6-минутного теста ходьбы, снижение максимального объема левого предсердия, давления наполнения левого желудочка (соотношения E/e' и скорости трикуспидальной недостаточности), увеличение диастолического (степени прироста скорости e' при нагрузке) и хронотропного (степени прироста частоты сердечных сокращений при нагрузке) резервов сердца по сравнению с показателями у пациентов контрольной группы. Кроме того, между группами выявлены статистически значимые различия влияния вида терапии на уровень NT-proBNP.

Заключение. У пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и сахарным диабетом 2-го типа эмпаглифлозин улучшал переносимость физической нагрузки, что ассоциировалось со снижением уровня давления наполнения левого желудочка и восстановлением ключевых резервов сердца: диастолического и хронотропного.

Ключевые слова: левый желудочек, диастолическая дисфункция, давление наполнения, диастолический стресс-тест, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сахарный диабет, эмпаглифлозин.

Информация об авторах:

Овчинников А.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-3285-6148>; e-mail: artcardio@mail.ru

Борисов А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2397-7186>

Жеребчикова К.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-0292-5907>

Рябцева О.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-3183-2251>

Гвоздева А.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-5684-9842>

Масенко В.П. — <https://orcid.org/0000-0003-3280-3521>

Агеев Ф.Т. — <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>

Автор, ответственный за переписку: Овчинников А.Г. — e-mail: artcardio@mail.ru

Как цитировать:

Овчинников А.Г., Борисов А.А., Жеребчикова К.Ю., Рябцева О.Ю., Гвоздева А.Д., Масенко В.П., Агеев Ф.Т. Эмпаглифлозин у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2-го типа. (Результаты пилотного проспективного рандомизированного исследования). *Кардиологический вестник*. 2021;16(3):60–73. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603160>

Empagliflozin in heart failure patients with preserved ejection fraction and diabetes mellitus type 2. (Results of a pilot prospective randomized trial)

© A.G. OVCHINNIKOV^{1,2}, A.A. BORISOV¹, K.YU. ZHEREBCHIKOVA^{1,3}, O.YU. RYABTSEVA¹, A.D. GVOZDEVA¹, V.P. MASENKO¹, F.T. AGEEV¹

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin on exercise tolerance and left ventricular (LV) diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and diabetes mellitus type 2 (T2DM).

Material and methods. The prospective single-center open-label study included 80 patients with HFpEF and T2DM. All patients were assigned to empagliflozin group (10 mg daily; $n=30$) or the control group ($n=30$). Follow-up period was 24 weeks. Echocardiography data (at rest and during exercise), 6-minute walk test distance (6MWD) and serum NT-proBNP were analyzed at baseline and in 6 months after randomization.

Results. After 24 weeks, the empagliflozin group was characterized by significantly greater 6MWD, less left atrial volume and LV filling pressure (E/e' ratio and tricuspid regurgitation velocity), higher LV diastolic reserve (e' velocity increment during exercise) and chronotropic (heart rate increment during exercise) reserves compared to the control group. In addition, significant between-group differences in serum NT-proBNP were found.

Conclusion. Empagliflozin improved exercise tolerance in patients with HFpEF and T2DM that was associated with less LV filling pressure and restoration of diastolic and chronotropic cardiac reserves.

Keywords: left ventricle, diastolic dysfunction, filling pressure, diastolic stress test, heart failure with preserved ejection fraction, diabetes mellitus, empagliflozin.

Information about the authors:

Ovchinnikov A.G. — <https://orcid.org/0000-0003-3285-6148>; e-mail: artcardio@mail.ru

Borisov A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2397-7186>

Zherebchikova K.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-0292-5907>

Ryabtseva O.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-3183-2251>

Gvozdeva A.D. — <https://orcid.org/0000-0002-5684-9842>

Masenko V.P. — <https://orcid.org/0000-0003-3280-3521>

Ageev F.T. — <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>

Corresponding author: Ovchinnikov A.G. — e-mail: artcardio@mail.ru

To cite this article:

Ovchinnikov AG, Borisov AA, Zherebchikova KYu, Ryabtseva OYu, Gvozdeva AD, Masenko VP, Ageev FT. Empagliflozin in heart failure patients with preserved ejection fraction and diabetes mellitus type 2. (Results of a pilot prospective randomized trial). *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(3):60–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211603160>

Введение

Большее 50% больных с сердечной недостаточностью имеют сохраненную фракцию выброса левого желудочка (СНсФВ). СНсФВ характеризуется высокими показателями заболеваемости и смертности, а также снижением функциональных возможностей и качества жизни [1]. При СНсФВ отсутствуют эффективные средства лечения, из-за чего поиск эффективной терапии этого состояния является одной из приоритетных задач современной кардиологии.

Согласно новой концепции развития СНсФВ, ключевое место в ее патогенезе играют сопутствующие внесердечные заболевания, инициирующие и поддерживающие в организме хронический низкоинтенсивный провоспалительный статус, который вызывает системную дисфункцию эндотелия коронарного микроциркуляторного русла с последующим снижением биодоступности оксида азота, развитием фиброза миокарда и прогрессированием диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) [2]. Одним из самых значимых внесердечных провоспалительных забо-

леваный является сахарный диабет 2-го типа (СД2т), который обнаруживается у каждого третьего пациента с СНсФВ [3]. Помимо поддержания провоспалительного статуса, СД2т через накопление в миокарде свободных радикалов кислорода и продуктов конечного гликирования оказывает самостоятельное повреждающее действие на миокард, что негативно сказывается на основных детерминантах наполнения ЛЖ: активном расслаблении и пассивной податливости миокарда [4]. СД2т является независимым фактором риска развития СНсФВ [5], а у больных, имеющих СНсФВ, значительно ухудшает ее течение [6].

С учетом негативного влияния СД2т на течение и прогноз СНсФВ и частого сочетания этих двух состояний оптимальным терапевтическим вмешательством окажется такое лечение, которое одновременно будет положительно влиять на гликемический статус и диастолическую функцию ЛЖ. И здесь большие перспективы связывают с ингибиторами натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (или глифлозинами). Глифлозины снижают содержание глюкозы в крови за счет блокады одноименного переносчика

глюкозы и уменьшения ее реабсорбции в проксимальных отделах нефрона, что приводит к глюкозурии, потере калорий и снижению уровня артериального давления (АД). Считается, что помимо гемодинамической разгрузки сердца глифлозины способны напрямую улучшать диастолическую функцию ЛЖ. В ряде экспериментальных исследований эмпаглифлозин ускорял процессы активного расслабления и уменьшал выраженность миокардиального воспаления, окислительного стресса, гипертрофии и фиброза миокарда [7–9].

Глифлозины существенно улучшают сердечно-сосудистый прогноз пациентов с СД2т. Так, в крупном испытании EMPA-REG прием эмпаглифлозина у больных с СД2т сопровождался снижением на 35% риска госпитализаций, связанных с СН, и риска сердечно-сосудистой смерти на 32% [10]. Однако пока нет данных о влиянии глифлозинов на течение и прогноз СД2т в условиях имеющейся СНсФВ. В испытании EMPA-REG лишь 10% участников имели СН без детализации ее фенотипа, однако если судить по частоте смертности и госпитализаций, участники EMPA-REG с СН в большей степени соответствовали фенотипу с сохраненной ФВ. В настоящем же исследовании мы тестировали гипотезу, согласно которой глифлозины могут улучшать переносимость нагрузки и диастолическую функцию ЛЖ у больных с СНсФВ и СД2т.

Цель исследования — оценить влияние ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозина на переносимость нагрузки и диастолическую функцию ЛЖ у больных СНсФВ и СД2т.

Материал и методы

Участники исследования

Для участия в настоящем рандомизированном контролируемом открытом одноцентровом исследовании мы отбирали амбулаторных пациентов в возрасте 40 лет и старше с компенсированным СД2т, стабильной СН, сохраненной ФВ ЛЖ (более 50%) и повышенным давлением наполнения (ДН) ЛЖ в покое (в виде диастолической дисфункции II–III степени) или при нагрузке (во время диастолического стресс-теста, ДСТ) [11].

К исследованию не допускались пациенты с уровнем гликированного гемоглобина более 9% или менее 6%; с хроническим трепетанием/фибрилляцией предсердий, с признаками ишемии миокарда во время нагрузочного теста, с клинически значимыми стенозами магистральных коронарных артерий, со значимым поражением клапанов сердца; блокадой левой ножки пучка Гиса, тяжелой почечной недостаточностью (скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²); гипертрофической кардиомиопатией, инфильтративными заболеваниями миокарда, констриктивным перикардитом или клинически значимым перикардальным выпотом), заболеваниями, связанными с изолированной недостаточностью правого желудочка (ПЖ). Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие; исследование проводилось в соответствии с основными положениями Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Института клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Исследование зарегистрировано на сайте clinicaltrials.gov (NCT03753087).

Ход исследования

Всего 114 последовательно выбранных пациентов с СНсФВ и СД2т обследованы за период с декабря 2018 по январь 2021 г. Из них 80 соответствовали критериям исследования и случайным образом распределены в соотношении 1:1 в группу приема эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут ($n=40$) и группу ранее принимаемых гипогликемических препаратов (контрольную группу, $n=40$) сроком на 24 нед. И исследователи, и пациенты проинформированы о назначенном лечении. Предшествующая кардиологическая и гипогликемическая терапия была стабильной на протяжении по меньшей мере 3 мес. Всем пациентам исходно и через 24 нед проводилось клинико-инструментальное обследование, включавшее в себя оценку клинического состояния (определение функционального класса СН, проведение 6-минутного теста ходьбы (6-MTX), эхокардиографию в покое и при нагрузке, анализ крови на определение биохимических показателей и уровня биомаркеров гемодинамического стресса и фиброза.

Эхокардиографическое исследование в покое

Эхокардиографическое исследование выполнено на ультразвуковых аппаратах Vivid S-70 и Vivid E95 фирмы GE Healthcare, США. Для повышения точности измерений усредняли значения, полученные в 3 и более последовательных сердечных циклах. В ходе исследования определяли структурные и функциональные показатели сердца, доплеровские показатели диастолической функции обоих желудочков [12].

Состояние диастолической функции ЛЖ оценивали с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока и кровотока в легочных венах, тканевого доплеровского исследования диастолического подьема основания ЛЖ, оценки индекса максимального объема левого предсердия (ЛП). Тяжесть ДД ЛЖ определяли на основании критериев Американского эхокардиографического общества от 2016 г. [11].

Сократимость ПЖ оценивали по амплитуде смещения плоскости кольца трикуспидального клапана в систоле в М-режиме (показатель TAPSE); в норме TAPSE равен 1,7 см и более [12]. О систолическом давлении в легочной артерии косвенно судили по максимальной скорости трикуспидальной регургитации (ТР).

С помощью особого метода двумерной эхокардиографии «слежения за крапинками» (sparkle tracing) мы оценили показатели деформации левых отделов сердца: общее продольное сжатие ЛЖ (GLS) и общее продольное растяжение/сжатие ЛП в различных фазах сердечного цикла. Анализ этих показателей проводили в режиме off-line с использованием специального программного пакета (версия Echo-Pac. 203, GE Healthcare, США); двумерные изображения настраивались с частотой смены кадров от 50 до 80 с⁻¹.

GLS измеряли как среднее систолическое продольное сжатие 17 сегментов стенки ЛЖ из трех апикальных позиций. Признаком нормальной систолической функции ЛЖ является GLS равная 16% и более [13].

Функция ЛП состоит из трех дискретных фаз: резервуарной (накопительной), кондуктивной (трубопроводной) и контрактильной (сократительной), каждая из которых принимает участие в наполнении ЛЖ. По мере прогрессирования ДД/роста ДН ЛЖ роль резервуарной и сократительной функций ЛП в наполнении ЛЖ снижаются, а роль кондуктивной функции, наоборот, возрастает [14].

При оценке кривых деформации ЛП базовую линию составляли по конечной диастоле [15]. Продольную деформацию левого предсердия рассчитывали, как среднее значение деформации 6 сегментов стенки ЛП, снятого в апикальной четырехкамерной позиции с раскрытием максимально-го объема ЛП, при этом определяли следующие показатели: общее продольное растяжение предсердия в резервуарной фазе (LAS_r) и общее продольное растяжение предсердия в кондуктивной фазе (LAS_{cd}), общее продольное сжатие предсердия в сократительной фазе (LAS_{ct} ; рис. 1). В норме среднее значение LAS_r составляет 39%; а LAS_{ct} — 18% [16]. Для диагностики ДД ЛЖ предложено использовать LAS_r менее 25% [17].

Диастолический стресс-тест

В ходе теста пациенты выполняли велоэргометрию, лежа на спине, с частотой педалирования 60 об/мин. Начальная нагрузка составляла 25 Вт с последующим ее увеличением на 25 Вт каждые 3 минуты до максимально переносимого уровня, появления симптомов, не позволяющих дальнейшее выполнение теста, или достижения целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС), составляющей 85% от максимальной ЧСС [18].

Во время теста мы следили за изменением ДН ЛЖ (соотношения E/e' и максимальной скоростью ТР), а также

за изменением сократимости левого (митральная скорость s') и правого (TAPSE) желудочков, активного расслабления ЛЖ (митральной скорости e'). В ходе ДСТ эти показатели регистрировали исходно, на высоте нагрузки, а также в восстановительном периоде (через 2—3 мин после прекращения нагрузки). ДСТ считался положительным, если во время теста митральное соотношение E/e' становилось выше 14, а скорость ТР превышала 2,8 м/с [11].

Биомаркеры

В настоящей работе мы анализировали уровень маркера гемодинамического стресса N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и маркеров фиброза, имеющих принципиальное значение при СНсФВ: рогового фактора дифференциации 15 (GDF-15), галектина-3, растворимого ST2.

Образцы крови брали исходно, а также через 24 нед приема исследуемых препаратов. Забор крови осуществлялся после пребывания больного в горизонтальном положении не менее 30 минут. Полученные образцы венозной крови подвергнуты центрифугированию с целью отделения сыворотки, затем были заморожены и хранились при температуре минус 70 °С. Исследование всех биомаркеров проводили с использованием иммуноферментного анализа (ELISA).

Основные объекты наблюдения

Основным объектом наблюдения (первичной конечной точкой) служило изменение дистанции 6-МТХ через 24 нед. Вторичные объекты наблюдения включали изменение продолжительности велоэргометрии во время ДСТ, митрального соотношения E/e' (как в покое, так и во время нагрузки), индекса объема ЛП и уровня NT-proBNP через 24 нед.

Статистическая обработка результатов

Для оценки размера выборки, необходимого для достижения адекватной статистической мощности исследования, мы ориентировались на дистанцию 6-МТХ. Предполагая, что клинически значимая разница составит примерно 40—45 м [19], а стандартное отклонение — 25% [20], нами определен размер выборки 80 пациентов (по 40 человек в каждой группе) для достижения мощности 80% (при двусторонней $\alpha=0,05$).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием статистической программы MedCalc (версия 19.6). Количественные показатели представлены как среднее значение в группе (стандартное отклонение) за исключением лабораторных показателей, где данные представлены как медиана (межквартильный разброс). При сравнении двух независимых групп по количественному нормально распределенному признаку использовали t -критерий Стьюдента для независимых выборок; при сравнении двух независимых групп по количественному признаку, имевшему хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, использовали критерий Манна—Уитни; при сравнении двух независимых групп по качественному — порядковому или номинальному признаку использовали критерий χ^2 . При анализе связи количественных нормально распределенных признаков применяли параметрический метод (метод Пирсона). Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5% ($p<0,05$).

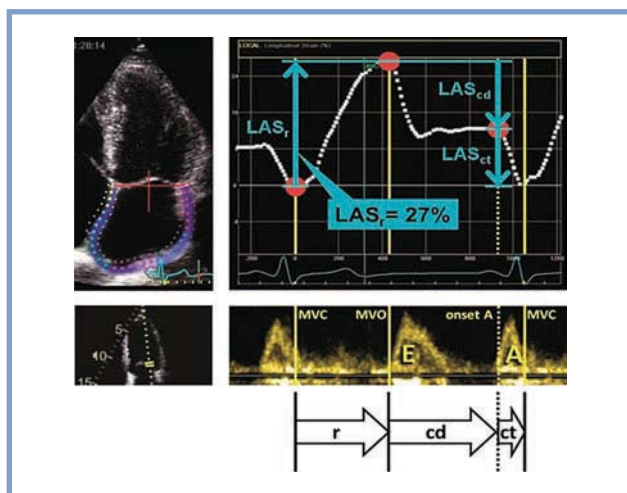


Рис. 1. Измерение показателей деформации левого предсердия.

Левая панель: пример обвода контура ЛП в режиме speckle-tracking для последующего измерения показателей деформации. LAS_r представляет собой разницу между началом наполнения и конечной диастолой (закрытием и открытием митрального клапана); LAS_{cd} рассчитывается как разница между началом сокращения предсердий и началом наполнения; LAS_{ct} рассчитывается как разница между конечной диастолой и началом наполнения предсердий. LAS_{cd} — общее продольное сжатие предсердия в кондуктивной фазе; LAS_{ct} — общее продольное сжатие предсердия в сократительной фазе; LAS_r — общее продольное растяжение предсердия в резервуарной фазе; MVC — открытие митрального клапана; MVO — закрытие митрального клапана; E и A — раннедиастолическая и предсердносистолеская скорости трансмитрального кровотока.

Fig. 1. Left atrium deformation.

Left panel: left atrium contouring in speckle-tracking mode for subsequent measurement of deformation. LAS_r is a difference between filling onset and end diastole (closing and opening of the mitral valve); LAS_{cd} is a difference between atrial contraction onset and filling onset; LAS_{ct} is a difference between end diastole and atrial filling onset. LAS_{cd} — total longitudinal atrial contraction in conduit phase; LAS_{ct} — total longitudinal atrial contraction in contractile phase; LAS_r — total longitudinal atrial distension in reservoir phase; MVO — mitral valve opening; MVC — mitral valve closure; E and A — early diastolic and atrial systolic transmittal blood flow velocities.

Таблица 1. Исходные характеристики участников исследования

Table 1. Baseline characteristics of study patients

Показатель	Все пациенты, n=80	Группа эмпаглифлозина, n=40	Контрольная группа, n=40	p(2)—(3)
	(1)	(2)	(3)	
Клинические показатели, n (%):				
Возраст, лет	66±7	66±7	67±7	0,65
Мужчины	31 (39)	18 (45)	13 (33)	0,25
Избыточная масса тела/ожирение	76 (95)	37 (93)	39 (98)	0,31
Артериальная гипертензия	80 (100)	40 (100)	40 (100)	1,0
Пароксизмальная МА	23 (29)	12 (30)	11 (28)	0,81
Ишемическая болезнь сердца	46 (58)	24 (60)	22 (55)	0,65
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (5)	2 (5)	2 (5)	1,0
Реваскуляризация миокарда	36 (45)	19 (47,5)	17 (42,5)	0,66
Сахарный диабет	80 (100)	40 (100)	40 (100)	1,0
Хроническая болезнь почек	38 (48)	18 (45)	20 (50)	0,66
Терапия, n (%):				
Ингибиторы АПФ/БАР	80 (100)	40 (100)	40 (100)	1,0
β-адреноблокаторы	64 (80)	33 (83)	31 (77)	0,58
Диуретики	40 (50)	20 (50)	20 (50)	1,0
Спиронолактон	27 (34)	15 (38)	12 (30)	0,48
Статины	80 (100)	40 (100)	40 (100)	1,0
Метформин	80 (100)	40 (100)	40 (100)	1,0
Ингибиторы ДПП-4	31 (39)	16 (40)	15 (38)	0,82
Сульфонилмочевина	19 (24)	9 (23)	10 (25)	0,79
Инсулины	13 (16)	7 (18)	6 (15)	0,76

Примечание. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БАР — блокатор ангиотензиновых рецепторов; ДПП — дипептидилпептидаза; МА — мерцательная аритмия; СН — сердечная недостаточность.

Результаты

Исходная характеристика пациентов

Средний возраст пациентов составил 66±7 лет, 69% из 114 пациентов — женщины. Группы сопоставимы по демографическим характеристикам и получаемой терапии (табл. 1). Большинство (95%) участников исследования имели избыточную массу тела или ожирение и сопутствующие заболевания: все пациенты имели артериальную гипертензию (у 60% отмечена концентрическая гипертрофия ЛЖ), 58% — ишемическую болезнь сердца, 48% — хроническую болезнь почек, что весьма характерно для больных с СНсФВ [3]. Все пациенты принимали блокаторы РААС и статины, большинство — бета-адреноблокаторы, 50% — диуретики (см. табл. 1). У большинства (61%) пациентов выявлена ДД ЛЖ II—III степени, которая ассоциируется с повышенным ДН ЛЖ в покое; у остальных (39%) пациентов выявлена ДД I степени, которая ассоциируется с нормальным ДН ЛЖ в покое [11]. За время исследования ни один участник исследования не остался без наблюдения.

Клинические показатели

Через 24 нед терапии у пациентов группы эмпаглифлозина отмечалось статистически значимое увеличение дистанции 6-МТХ — первичной конечной точки исследования ($p=0,0012$), в то время как у пациентов контрольной группы дистанция 6-МТХ незначительно уменьшилась, различия между группами оказались статистически значимыми ($p=0,002$; рис. 2).

Между группами не было статистически значимых различий в динамике уровня АД, однако у пациентов группы

эмпаглифлозина отмечалось статистически значимое снижение уровня систолического АД (табл. 2). В обеих группах не зарегистрирован ни один случай артериальной гипотонии. За время исследования ЧСС у пациентов обеих групп существенно не изменилась (см. табл. 2). Между группами выявлено статистически значимое различие во влиянии вида терапии на индекс массы тела (ИМТ) в пользу его большего снижения у пациентов группы эмпаглифлозина ($p=0,050$; см. табл. 2).

Биохимические показатели

У 2 пациентов группы эмпаглифлозина отмечалась незначительно выраженная инфекция мочевыводящих путей, быстро купированная уросептиками и не потребовавшая отмены исследуемого препарата. В обеих группах не зарегистрирован ни один случай гипогликемии. Добавление к терапии эмпаглифлозина сопровождалось статистически значимым снижением уровня глюкозы крови ($p=0,03$), мочевой кислоты ($p<0,0001$) и незначительным снижением уровня гликированного гемоглобина ($p=0,15$), при этом различия между группой эмпаглифлозина и контрольной группой по влиянию вида терапии на все эти показатели оказались статистически значимыми (см. табл. 2). За время исследования биохимические показатели функции печени и почек в обеих группах существенно не изменились (результаты не представлены).

Состояние диастолической функции левого желудочка и его давления наполнения

Через 24 нед у пациентов группы эмпаглифлозина отмечалось статистически значимое снижение соотношения

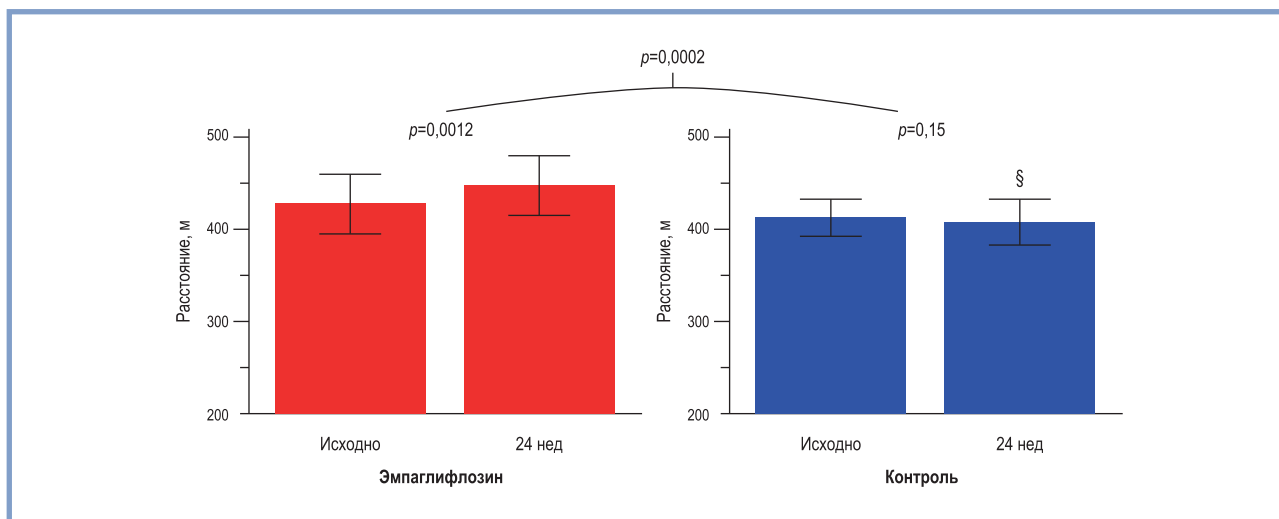


Рис. 2. Изменение дистанции 6-минутного теста ходьбы за 24 недели у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2-го типа.

§ — $p < 0,05$; §§ — $p < 0,01$ по сравнению с аналогичной величиной в группе эмпаглифлозина.

Fig. 2. Changes in 6-minute walk test distance after 24 weeks in patients with heart failure with preserved ejection fraction and diabetes mellitus type 2.

§ — $p < 0,05$; §§ — $p < 0,01$ compared to the same value in the empagliflozin group.

E/e' и скорости ТР (в обоих случаях $p < 0,001$) — двух основных показателей, тесно связанных с ДН ЛЖ. В то же время у пациентов контрольной группы соотношение E/e' и скорость ТР увеличились (соответственно $p = 0,060$ и $p = 0,008$), в результате чего различия между группами по влиянию вида терапии на эти показатели оказались статистически значимыми (в обоих случаях $p < 0,0001$; см. табл. 2). Выявлена статистически значимая связь между изменением соотношения E/e' , достигнутым в ходе лечения, и изменением дистанции 6-МТХ ($r = 0,36$; $p = 0,010$) и продолжительности нагрузки ($r = 0,28$; $p = 0,029$).

Снижение соотношения E/e' у пациентов группы эмпаглифлозина достигнуто как за счет снижения скорости E ($p = 0,017$), так и в результате повышения митральной скорости e' ($p < 0,0001$; см. табл. 2). У пациентов контрольной группы митральная скорость e' , наоборот, снизилась ($p = 0,054$), различия между группами по влиянию вида терапии на этот показатель оказались статистически значимыми ($p = 0,012$).

Между группами эмпаглифлозина и контроля выявлено различие во влиянии вида терапии на разницу продолжительности волны А трансмитрального кровотока и Аг кровотока в легочных венах ($A_{dur} - Ag_{dur}$) — показатель, тесно связанный с конечным диастолическим давлением в ЛЖ. Так, у пациентов группы эмпаглифлозина показатель $A_{dur} - Ag_{dur}$ статистически значимо не изменился, в то время как у пациентов контрольной группы он статистически значимо уменьшился ($p = 0,0012$), различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,025$; см. табл. 2).

Различия между группами эмпаглифлозина и контроля во влиянии на ДН ЛЖ сопровождалось различным воздействием на характер наполнения: у пациентов группы эмпаглифлозина отмечалось смещение к типу наполнения с замедленным расслаблением (что проявлялось в виде тенденции к снижению соотношения E/A ; $p = 0,068$), у пациентов контрольной группы, наоборот, отмечалось смещение в сторону псевдонормализации и рестрикции (что проявлялось в виде тенденции к повышению соотношения

E/A ; $p = 0,087$), различия между группами по влиянию вида терапии на соотношение E/A были статистически значимыми ($p = 0,029$; см. табл. 2).

Структурные и функциональные показатели левого предсердия

Прием эмпаглифлозина сопровождался статистически значимым уменьшением максимального объема ЛП ($p = 0,0006$); в контрольной же группе этот показатель существенно не изменился ($p = 0,006$; см. табл. 2).

Прием эмпаглифлозина также сопровождался улучшением функциональных показателей деформации ЛП: увеличением его общего продольного растяжения в резервуарной фазе (соответственно LAS_r) и общего продольного растяжения в сократительной фазе (LAS_{cd} ; см. табл. 2). В контрольной же группе, наоборот, отмечалось уменьшение этих показателей, в результате чего различия между группами в динамике показателей оказались статистически значимыми (см. табл. 2). При этом изменение функции ЛП ассоциировалось с изменением ДН ЛЖ, и чем большего снижения соотношения E/e' в ходе исследования удавалось достичь, тем больше возрастал показатель LAS_r ($r = -0,30$; $p = 0,025$). В обеих группах отсутствовали значимые изменения общего продольного растяжения ЛП в кондуктивной фазе (LAS_{cd} ; см. табл. 2).

Структурные показатели желудочков сердца и состояние их систолической функции

Через 24 нед между группами эмпаглифлозина и контроля отсутствовали статистически значимые различия во влиянии вида терапии на показатели сократимости ЛЖ (ФВ, митральной скорости s' и GLS) и индекс массы миокарда ЛЖ (см. табл. 2), однако у пациентов группы эмпаглифлозина выявлено статистически значимое уменьшение конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ ($p = 0,029$; см. табл. 2). Через 24 нед у исследуемых группы эмпаглифлозина отмечалось статистически значимое увеличение TAPSE, в то время как у пациентов контрольной группы,

Таблица 2. Изменение клинических и эхокардиографических показателей и биомаркеров через 24 недели

Table 2. Biomarkers, clinical and echocardiography parameters after 24 weeks

Показатель	Эмпаглифлозин			Контроль			p для различия между группами по лечебному эффекту
	Исходное значение	Лечебный эффект (95% ДИ)	p для лечебного эффекта	Исходное значение	Лечебный эффект (95% ДИ)	p для лечебного эффекта	
Клинические показатели:							
ЧСС, мин ⁻¹	67±11	2 (-1; 5)	0,18	69±9	-1 (-4; 2)	0,49	0,16
САД, мм рт.ст.	133±15	-7 (-12; -2)	0,0004	136±10	-2 (-6; 2)	0,28	0,089
ДАД, мм рт.ст.	80±10	-3 (-6; 0,3)	0,077	84±7	1 (-3; 4)	0,76	0,18
6-MTX, м	427±82	20 (7; 31)	0,0012	410±53	-5 (-12; 2)	0,15	0,0002
ИМТ, кг/м ²	32,7±5,6	-0,4 (-1,0; 0,1)	0,10	35,6±5,5	0,3 (-0,3; 0,9)	0,26	0,050
Эхокардиографические показатели:							
e', см/с	6,6±1,4	0,6 (0,2; 1,1)	0,001	6,1±1,1	-0,5 (-0,9; 0,01)	0,054	0,012
E, см/с	75±15	-6 (-10; -1)	0,017	77±21	1 (-6; 8)	0,76	0,11
E/A	0,95±0,26	-0,06 (-0,12; 0,01)	0,068	0,84±0,20	0,13 (-0,02; 0,28)	0,087	0,029
E/e'	11,7±4,0	-1,6 (-2,1; -1,2)	<0,0001	12,9±4,0	1,1 (-0,1; 2,2)	0,060	<0,0001
A dur—Ag dur, мс	4±17	4 (-8; 17)	0,46	11±18	-11,3 (-18; -5)	0,0012	0,025
TR, м/с	2,71±0,29	-0,29 (-0,43; -0,14)	0,0004	2,59±0,26	0,16 (0,05; 0,28)	0,008	<0,0001
Индекс ОЛП, мл/м ²	37,8±8,1	-2,9 (-4,4; -1,4)	0,0006	42,3±7,2	0,9 (-1,3; 3,1)	0,40	0,006
LAS _{ср} , %	22,5±5,6	1,4 (0,2; 2,7)	0,029	20,6±3,9	-0,7 (-1,4; 0,01)	0,053	0,0033
LAS _{сд} , %	10,9±3,5	0,2 (-1,1; 1,4)	0,81	9,7±2,6	-0,1 (-0,8; 0,6)	0,81	0,73
LAS _{ср} , %	11,8±3,8	1,1 (0,1; 2,1)	0,041	10,9±2,2	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,0051	0,002
КДР ЛЖ, мм	48,3±4,0	-1,3 (-2,4; -0,1)	0,029	47,3±4,3	-1,0 (-2,3; 0,4)	0,16	0,70
Индекс ММ ЛЖ, г/м ²	108±22	-4,0 (-9,8; 1,7)	0,16	114±14	-4,4 (-8,5; 0,3)	0,068	0,92
ФВ ЛЖ, %	62,6±4,5	0,1 (-1,6; 1,9)	0,89	62,1±5,1	2,5 (0,6; 4,4)	0,013	0,070
GLS, %	19,1±2,9	0,1 (-0,7; 0,9)	0,81	18,6±3,6	-0,4 (-0,9; 0,2)	0,21	0,35
Скорость s', см/с	7,7±0,9	0,0 (-0,4; 0,4)	0,99	7,6±1,1	-0,1 (-0,4; 0,2)	0,47	0,68
TAPSE, см	1,98±0,16	0,16 (0,06; 0,26)	0,003	2,30±0,24	-0,21 (-0,34; -0,09)	0,0016	<0,0001
Лабораторные показатели:							
Глюкоза, ммоль/л	7,2 (6,1; 8,4)	-0,8 (-1,5; -0,3)	0,03	7,1 (6,0; 8,6)	0,1 (-1,5; 1,7)	0,48	0,01
HbA1c, %	6,3 (5,8; 7,0)	-0,2 (-0,6; 0,1)	0,15	6,4 (5,9; 7,2)	0,2 (-0,4; 0,6)	0,35	0,042
Креатинин, мкмоль/л	73 (64; 87)	3 (-2; 7)	0,22	69 (60; 86)	2 (-2; 7)	0,27	0,82
Мочевая кислота, мкмоль/л	353 (289; 419)	-60 (-94; -14)	<0,0001	342 (270; 426)	7 (-20; 36)	0,42	<0,0001
Биомаркеры:							
NT-proBNP, пг/мл	202 (91—264)	-19 (-77; 42)	0,81	276 (184—300)	48 (15; 84)	0,0022	0,047
Галектин-3, нг/мл	14,1 (11,6—16,9)	1,2 (-0,1; 3,4)	0,084	16,2 (11,1—18,7)	0,3 (-0,4; 0,8)	0,36	0,34
GDF-15, пг/мл	1330 (1045—2013)	236 (-6; 476)	0,060	1200 (878—1637)	26 (-33; 85)	0,32	0,13
sST2, нг/мл	25,6 (13,1—28,3)	-1,2 (-5,3; -0,1)	0,036	25,4 (24,2; 26,8)	-0,1 (-4,9; 1,4)	0,91	0,091

Примечание. Данные представлены как среднее и стандартное отклонение за исключением биомаркеров, где данные представлены как медиана (межквартильный размах). ДАД — диастолическое артериальное давление; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; КДР — конечный диастолический размер; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ММ — масса миокарда; САД — систолическое артериальное давление; TR — трикуспидальная регургитация; ФВ — фракция выброса; ЧСС — частота сердечных сокращений; 6-MTX — 6-минутный тест ходьбы; A — максимальная скорость наполнения желудочка в систолу предсердий; A dur — продолжительность наполнения ЛЖ в систолу предсердий; Ag dur — продолжительность обратного диастолического кровотока в легочных венах; DT — время замедления раннего диастолического кровотока; E — максимальная скорость раннего диастолического наполнения; e' — максимальная скорость подъема основания сердца в раннюю диастолу; NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового пептида; GDF-15 — ростовой фактор дифференциации-15; GLS — общее продольное сжатие левого желудочка; LAS_{сд} — общее продольное растяжение левого предсердия в кондуктивную фазу; LAS_{ср} — общее продольное растяжение левого предсердия в сократительную фазу; LAS_{ср} — общее продольное растяжение левого предсердия в резервуарную фазу; sST2 — растворимый фактор ST2; s' — максимальная скорость систолического смещения основания сердца; TAPSE — амплитуда смещения плоскости кольца трикуспидального клапана во время систолы.

Таблица 3. Изменение эхокардиографических показателей при нагрузке через 24 недели
Table 3. Changes in echocardiography parameters during exercise after 24 weeks

Показатель	Эмпаглифлозин				Контроль					
	Покой	Δ покой-пик¹ (95% ДИ)	Покой	Величина <i>p</i> для различия с исходным Δ покой-пик	Покой	Δ покой-пик¹ (95% ДИ)	Покой	Величина <i>p</i> для различия с исходным Δ покой-пик	Величина <i>p</i> для различия между группами по лечебному эффекту²	
ЧСС, мин⁻¹	67±11	36 (32; 41)	69±8	44 (38; 50)	69±9	31 (26; 35)	68±11	31 (27; 36) ^{§§}	0,72	0,013
ТР, м/с	2,7±0,3	0,7 (0,5; 0,9)	2,4±0,3**	1,1 (0,9; 1,2)	2,6±0,5	0,8 (0,7; 1,0)	2,7±0,3	0,9 (0,8; 1,1)	0,31	0,041
E/e'	11,7±4,0	3,8 (2,8; 4,8)	10,1±3,5**	2,8 (2,0; 3,6)	12,9±4,0	3,0 (2,1; 3,9)	14,0±5,9 ^{§§}	2,4 (1,8; 3,0)	0,32	0,31
E, см/с	75±15	51 (45; 58)	69±12*	56 (48; 64)	75±16	48 (41; 56)	73±23	50 (44; 56)	0,99	0,55
e', см/с	6,6±1,3	2,4 (1,8; 3,0)	7,2±1,7**	3,6 (2,9; 4,2)	6,1±1,1	2,7 (2,2; 3,2)	5,7±1,4 ^{§§}	2,9 (2,4; 3,5)	0,79	0,0033
s', см/с	7,7±0,9	2,2 (1,7; 2,8)	7,8±1,2	2,4 (1,9; 3,0)	7,6±1,1	1,8 (1,2; 2,4)	7,5±1,5	2,1 (1,5; 2,8)	0,26	0,77
TAPSE, см	2,0±0,2	0,5 (0,3; 0,7)	2,2±0,4**	0,7 (0,5; 0,9)	2,3±0,2	0,5 (0,4; 0,6)	2,1±0,4**	0,5 (0,4; 0,7)	0,40	0,46

Примечание. Данные представлены как среднее и стандартное отклонение. ДИ — доверительный интервал; ТР — трикуспидальная регургитация; ЧСС — частота сердечных сокращений; E — максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; e' — максимальная скорость подъема основания сердца в ранней диастоле; s' — максимальная скорость систолического смещения основания сердца; TAPSE — амплитуда смещения плоскости кольца трикуспидального клапана в систоле; Δ — изменение показателя. ¹ — для всех показателей в обеих группах как во время исходного визита, так и через 24 недели величина того или иного показателя на высоте нагрузки статистически значимо отличалась от величины в покое (во всех случаях $p < 0,0001$). ² — под лечебным эффектом подразумевается изменение степени прироста показателя при нагрузке за время исследования (изменение Δ покой-пик). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с исходным. § — $p < 0,05$; §§ — $p < 0,01$ по сравнению с группой эмпаглифлозина.

наоборот, этот показатель статистически значимо уменьшился (в обоих случаях $p < 0,01$), различие между группами статистически значимое ($p < 0,0001$; см. табл. 2).

Состояние резервов сердца: данные диастолического стресс-теста

По данным В. Pieske и соавт. (2019), пациенты с СНсФВ обычно прекращают нагрузку раньше обычного, не достигая и 100 Вт [18]. Исходно участники настоящего исследования выполнили нагрузку 71,7±23,5 Вт. Основной причиной прекращения нагрузки у них стало появление одышки и/или усталости, что сопровождалось существенным повышением ДН ЛЖ: соотношения E/e' на 3,3 единицы и скорости ТР на 0,80 м/с (в обоих случаях $p < 0,0001$). При этом выявлена статистически значимая обратная корреляция между продолжительностью нагрузки, с одной стороны, и исходным соотношением E/e' ($r = -0,48$; $p = 0,001$) и приростом этого соотношения ($r = -0,38$; $p = 0,006$), с другой. Исходная продолжительность нагрузки также коррелировала со степенью прироста скорости e' при нагрузке ($r = 0,51$, $p < 0,001$), но не со скоростью e' в состоянии покоя ($r = 0,16$, $p = 0,24$).

Через 24 нед продолжительность нагрузки статистически значимо увеличилась у пациентов обеих групп: у пациентов группы эмпаглифлозина — на 85 с (95% ДИ от 34 до 136 с; $p = 0,002$) и у пациентов контрольной группы — на 28 с (95% ДИ от 9 до 47 с; $p = 0,006$), тем не менее прирост продолжительности нагрузки в группе эмпаглифлозина был статистически значимо большим по сравнению с группой контроля: разница составила 67 с в пользу группы эмпаглифлозина (при 95% ДИ от 13 до 121 с; $p = 0,017$).

Лишь в группе эмпаглифлозина отмечалось статистически значимое снижение ДН ЛЖ (соотношения E/e'), причем как в покое (подробнее см. выше), так и на высоте нагрузки (в обоих случаях $p < 0,0001$ по сравнению с исходной величиной), а также статистически значимое уменьшение прироста соотношения E/e' во время нагрузки ($p = 0,0023$; табл. 3, рис. 3). В контрольной группе соотношение E/e' ни в покое, ни на высоте нагрузки существенно не изменилось, в результате чего к концу исследования различия между группами по соотношению E/e' как в покое, так на высоте нагрузки стали статистически значимыми (в обоих случаях $p < 0,05$; см. рис. 3).

Снижение ДН ЛЖ в группе эмпаглифлозина сопровождалось восстановлением его диастолического резерва, о чем свидетельствовало значительное увеличение прироста скорости e' при нагрузке (с 2,4 м/с исходно до 3,6 м/с к концу исследования; $p < 0,0001$), в то же время в контрольной группе прирост скорости e' при нагрузке почти не изменился (повысился с 2,7 до 2,9 см/с; $p = 0,79$), различия между группами во влиянии вида терапии на диастолический резерв ЛЖ достигли статистической значимости ($p = 0,003$; см. табл. 3, рис. 3).

Прием эмпаглифлозина сопровождался восстановлением хронотропного резерва, что проявлялось в виде значительного прироста ЧСС во время нагрузки (с 36 до 44 мин⁻¹; $p = 0,0013$); в контрольной группе прирост ЧСС во время нагрузки не изменился (как было, так и осталось +31 мин⁻¹; $p = 0,72$), в результате различие между группами во влиянии на хронотропный резерв оказалось статистически значимым $p = 0,013$; см. табл. 3).

Выявлена корреляция между изменением продолжительности нагрузки, с одной стороны, и изменением состояния хронотропного и диастолического резервов, с другой (рис. 4).

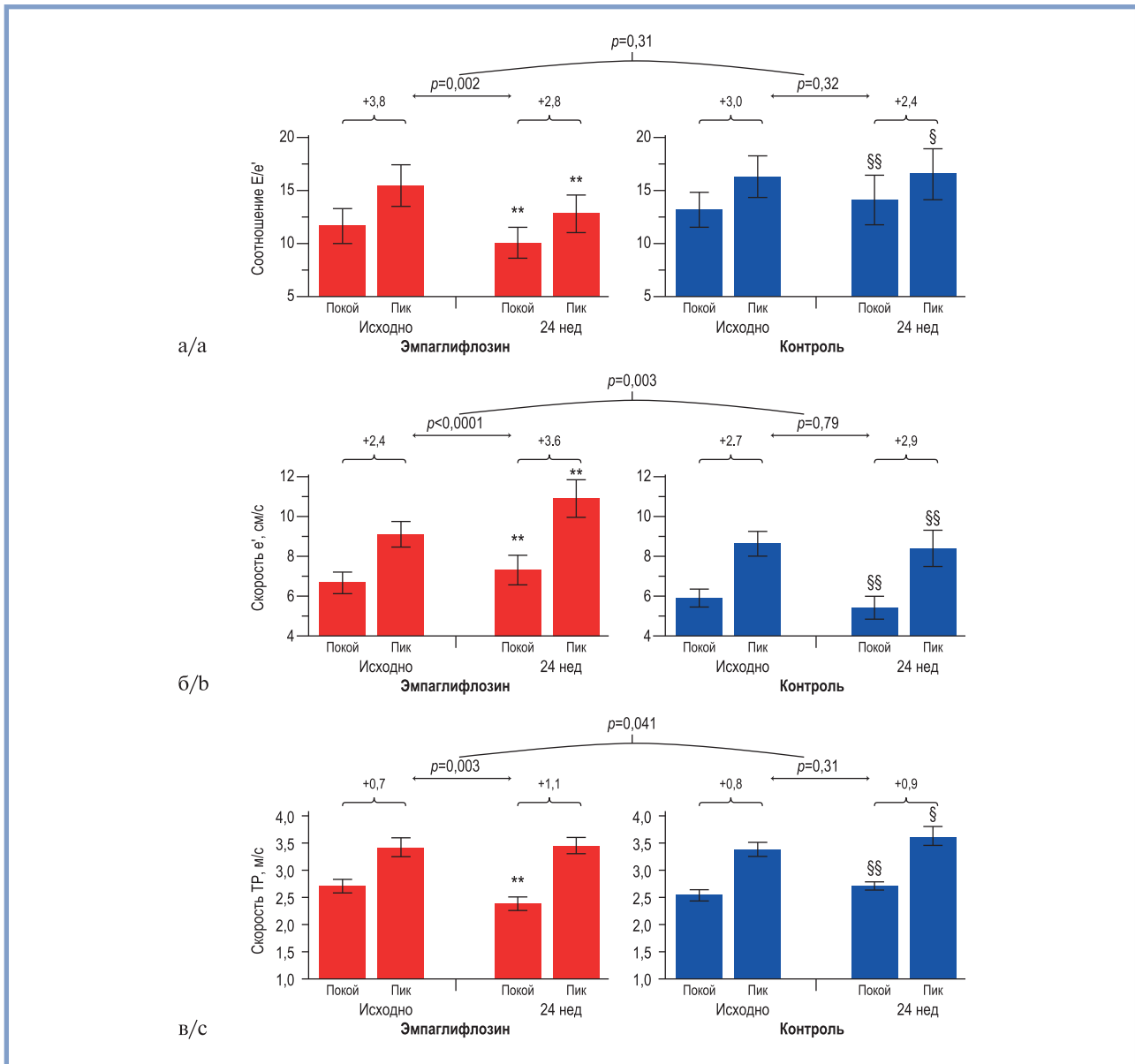


Рис. 3. Изменение давления наполнения левого желудочка при нагрузке у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2-го типа (по данным диастолического стресс-теста).

а — изменение степени прироста соотношения E/e'; б — изменение диастолического резерва (степени прироста скорости e'); в — изменение уровня давления в легочной артерии (степени прироста скорости ТР). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с величиной в начале исследования; § — $p < 0,05$; §§ — $p < 0,01$ по сравнению с аналогичной величиной в группе эмпаглифлозина; ТР — трикуспидальная регургитация.

Fig. 3. Change in left ventricular filling pressure during exercise in patients with heart failure with preserved ejection fraction and diabetes mellitus type 2 (diastolic stress test data).

а — changes in E/e' ratio increment; б — changes in diastolic reserve (e' velocity increment); в — changes in pulmonary artery pressure (increment of tricuspid regurgitation velocity). * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$ compared to baseline value; § — $p < 0.05$; §§ — $p < 0.01$ compared to the same value in the empagliflozin group; TR — tricuspid regurgitation.

Через 24 нед у пациентов группы эмпаглифлозина скорость ТР в покое статистически значимо снизилась (подробнее см. выше), однако при этом степень прироста скорости ТР при нагрузке существенно возросла (с 0,7 м/с во время исходного визита до 1,1 м/с к концу исследования; $p=0,003$; см. табл. 3; см. рис. 4). У исследуемых контрольной группы степень прироста скорости ТР при нагрузке за время исследования существенно не изменилась (было +0,7 м/с, стало +0,8 м/с; $p=0,31$), в результате различие между группами во влиянии вида терапии на сте-

пень прироста скорости ТР оказалось статистически значимым ($p=0,041$). Несмотря на существенное увеличение степени прироста скорости ТР у пациентов группы эмпаглифлозина через 24 нед, скорость ТР на высоте нагрузки к концу исследования (как и в покое) была статистически значимо ниже, чем у пациентов контрольной группы: соответственно $3,45 \pm 0,36$ и $3,68 \pm 0,42$ м/с ($p=0,033$).

В группе эмпаглифлозина отмечалось улучшение резерва сократимости ПЖ, что проявилось в виде статистически значимого увеличения степени прироста показателя TAPSE

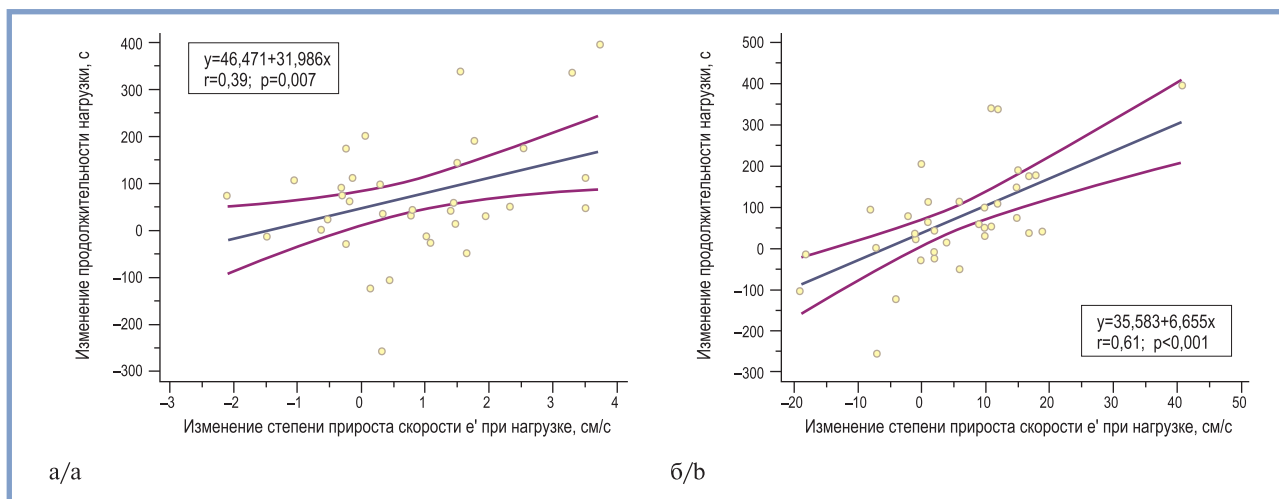


Рис. 4. Корреляционная связь между изменением продолжительности нагрузки и изменением состояния диастолического и хронотропного резервов, достигнутыми за время исследования у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2-го типа.

a — изменение степени прироста скорости e' при нагрузке; б — изменение степени прироста ЧСС при нагрузке.

Fig. 4. Correlation between exercise tolerance and changes in diastolic and chronotropic reserves throughout the study in heart failure patients with preserved ejection fraction and diabetes mellitus type 2.

a — changes in e' velocity increment during exercise; b — changes in heart rate increment during exercise.

при нагрузке ($p=0,041$), что, впрочем, не привело к статистически значимому различию во влиянии вида терапии на этот резерв между группами сравнения (см. табл. 3). Несмотря на статистически значимое снижение скорости E в покое в группе эмпаглифлозина (см. выше), степень прироста этой скорости при нагрузке не изменилась (см. табл. 3). За время исследования резерв сократимости ЛЖ (степень прироста скорости s') в обеих группах существенно не изменился (см. табл. 3).

Биомаркеры

Через 24 нед у пациентов группы эмпаглифлозина содержание NT-proBNP существенно не изменилось ($p=0,81$), в то время как у пациентов контрольной группы содержание пептида статистически значимо увеличилось ($p=0,0022$), различия между группами во влиянии вида терапии на уровень NT-proBNP оказались статистически значимыми ($p=0,045$; см. табл. 2).

Мы отдельно оценили влияние эмпаглифлозина в подгруппах с различным содержанием NT-proBNP (больше медианы, равное и меньше медианы). Оказалось, что прием эмпаглифлозина сопровождался статистически значимо большим влиянием на уровень NT-proBNP в подгруппе верхнего квантиля пептида по сравнению с подгруппой нижнего квантиля (различия 107 пг/мл при 95% ДИ от 12 до 205 пг/мл; $p=0,023$).

В ходе исследования выявлена умеренная корреляция между степенью изменения ДН ЛЖ (соотношения E/e'), и степенью изменения уровня NT-proBNP крови, достигнутых за время исследования ($r=0,49$; $p=0,001$).

Через 24 нед у пациентов обеих групп отсутствовали значимые изменения биомаркеров фиброза за исключением статистически значимого снижения уровня sST2 у исследуемых группы эмпаглифлозина ($p=0,036$), при этом различие между группами во влиянии на этот показатель практически достигло уровня статистической значимости ($p=0,091$; см. табл. 2).

Обсуждение

В настоящем рандомизированном проспективном исследовании нами показано, что добавление к стандартной гипогликемической терапии ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозина в суточной дозе 10 мг улучшает переносимость физической нагрузки пациентами с СНсФВ и СД2т, что связано со снижением ДН ЛЖ и восстановлением ключевых резервов сердца. Таким образом, пациенты с СНсФВ и СД2т могут быть подходящими кандидатами для терапии эмпаглифлозином.

Основным положительным эффектом эмпаглифлозина было увеличение дистанции 6-МТХ (что рассматривалось нами как основной объект наблюдения) и увеличение продолжительности велоэргометрической нагрузки. В отличие от нашего исследования, в недавнем рандомизированном исследовании EMPERIAL-Preserved применение эмпаглифлозина в дозе 10 мг в сутки у пациентов с СНсФВ (как с СД2т, так и без него) не привело к увеличению дистанции 6-МТХ и уменьшению выраженности симптомов СН [21]. Возможно, основной причиной отсутствия улучшения переносимости нагрузки в этом испытании явился вдвое меньший период наблюдения по сравнению с настоящим исследованием (12 нед и 24 нед соответственно), из-за чего могло просто не хватить времени для реализации клинических эффектов эмпаглифлозина.

В основе улучшения переносимости нагрузки пациентами группы эмпаглифлозина, безусловно, лежало снижение ДН ЛЖ, причем не только в покое, но и на высоте нагрузки. На это указывает и обнаружение корреляции между изменением соотношения E/e' , достигнутым в ходе лечения, и изменением переносимости нагрузки, где большему снижению соотношения E/e' соответствовал больший прирост велонагрузки и проходимой за 6 мин дистанции.

В настоящем исследовании прием эмпаглифлозина сопровождался улучшением характера наполнения ЛЖ, что проявилось в виде смещения наполнения к типу

с замедленным расслаблением (то есть к ДД I степени). Подобное улучшение характера наполнения ЛЖ могло произойти как в результате снижения ДН (и соответствующего «рассекречивания» замедления расслабления), так и за счет улучшения процесса активного расслабления ЛЖ. По всей видимости, в улучшении характера наполнения ЛЖ задействованы оба механизма, поскольку у пациентов группы эмпаглифлозина отмечалось статистически значимое повышение скорости e' — эхокардиографического показателя, точно отражающего процесс активного расслабления. Следует отметить, что увеличение скорости e' у пациентов группы эмпаглифлозина произошло, несмотря на уменьшение гемодинамической растягивающей силы ЛЖ, в ранней диастоле (в лице среднего ДН ЛЖ), что обычно, наоборот, приводит к уменьшению скорости e' . С учетом этого выявленная динамика скорости e' у исследуемых группы эмпаглифлозина может указывать на способность препарата улучшать процессы активного расслабления ЛЖ, что косвенно подтверждается увеличением диастолического резерва.

Переносимость нагрузки зависит не столько от скорости расслабления ЛЖ в покое, сколько от способности процесса расслабления ускоряться при нагрузке (то есть от диастолического резерва) [22]. Именно на это указывает тот факт, что у наших пациентов исходная продолжительность нагрузки коррелировала со степенью прироста скорости e' при нагрузке, но не со скоростью e' в состоянии покоя. Бессимптомные пациенты и пациенты с СНсФВ почти не различаются по величине скорости e' в покое, но существенно различаются по состоянию диастолического резерва, который, начиная с ранних стадий СНсФВ, становится заметно ослабленным [23]. В настоящем исследовании эмпаглифлозин не только положительно влиял на скорость e' в покое, но и существенно улучшал диастолический резерв.

В группе эмпаглифлозина отмечалось не только уменьшение объема ЛП (маркера ДН ЛЖ), но и улучшение его функциональных свойств, что проявилось в виде статистически значимого повышения показателей деформации миокарда предсердия LAS_r и LAS_{ct} . Улучшение функциональных показателей ЛП при приеме эмпаглифлозина, по всей видимости, связано со снижением ДН ЛЖ (среднего давления в ЛП), о чем свидетельствовало обнаружение корреляционной зависимости между изменением показателя LAS_r и изменением соотношения E/e' , достигнутыми в ходе исследования. При этом нельзя сбрасывать со счетов и непосредственное влияние эмпаглифлозина на стенку ЛП, особенно с учетом его антифибротического потенциала (см. ниже). Считается, что именно фиброз ЛП играет ключевую роль в его дисфункции, при этом ухудшение эхокардиографических показателей деформации ЛП напрямую ассоциируется с выраженностью его фиброза (по данным магнитно-резонансного исследования) [24]. Улучшение структурно-функционального состояния ЛП представляется исключительно отрядным фактом, поскольку дисфункция ЛП играет ключевую роль в переходе от бессимптомного течения заболевания к СНсФВ, и именно дисфункция ЛП «запускает» компенсаторную реакцию организма в виде повышения ДН, направленную на обеспечение адекватного наполнения ЛЖ в условиях ослабления предсердной подкачки.

В ходе исследования у пациентов группы эмпаглифлозина выявлена любопытная динамика скорости ТР при нагрузке (отражающая динамику давления в легочной артерии): к концу исследования средняя величина скорости ТР

в покое и на высоте нагрузки статистически значимо снизилась, тем не менее это сопровождалось увеличением степени прироста скорости ТР при нагрузке (хотя и до меньшего уровня по сравнению с исходным). Подобное увеличение прироста давления в легочной артерии при нагрузке, по всей видимости, связано не с ростом ДН ЛЖ (которое, наоборот, в ходе исследования значительно снизилось), а с улучшением сократимости ПЖ, о чем свидетельствует существенное увеличение показателя TAPSE в покое, а также статистически значимое повышение степени его прироста при нагрузке (то есть улучшение сократительного резерва).

На сегодняшний день получены данные о внутриклеточных механизмах диастолических эффектов глифлозинов. S. Pabel и соавт. в эксперименте на крысах с искусственно вызванным СД2т, а также в исследовании с биопсийным материалом, полученным от больных с СН, показали, что эмпаглифлозин снижает жесткость миокарда, предположительно через нормализацию фосфорилирования ключевых белков саркомера: титина, тропонина I и миозин-связывающего белка C [25]. Схожие данные получены в исследовании D. Kollijn и соавт., в котором, как и в эксперименте на крысах с диабетом, так и в исследовании биопсийного материала больных с СНсФВ, эмпаглифлозин вызывал выраженный противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, связанные с уменьшением окисления изоформы I α фермента протеинкиназы G [26]. Известно, что протеинкиназа G — фермент, играющий ключевую роль в поддержании оптимальной жесткости кардиомиоцитов и нормального протекания процессов активного расслабления.

Различие между группами эмпаглифлозина и контроля во влиянии вида терапии на диастолическую функцию и ДН ЛЖ привело к статистически значимому различному влиянию на содержание NT-проBNP, главным образом, за счет роста содержания пептида у пациентов контрольной группы и отсутствия существенного изменения содержания пептида у пациентов группы эмпаглифлозина. Поскольку на фоне приема эмпаглифлозина отмечалось существенное снижение ДН ЛЖ и соответственно диастолическое напряжение в стенке ЛЖ (которое является основным стимулом синтеза этого пептида), отсутствие значимого изменения содержания пептида у пациентов группы эмпаглифлозина, возможно, связано с тем, что участники исследования исходно имели достаточно низкий уровень пептида (медиана составила 218 пг/мл). Это, в свою очередь, можно объяснить с нескольких позиций. Во-первых, многие (49%) наши пациенты исходно имели ДД ЛЖ I степени, для которой характерно нормальное ДН в покое. Во-вторых, все наши пациенты имели резистентность к действию инсулина и подавляющее большинство — избыточную массу тела и ожирение — состояния, при которых увеличивается плотность рецепторов С-типа, ответственных за удаление из кровотока натрийуретических пептидов [27]. В-третьих, более 50% участников исследования имели концентрическую гипертрофию ЛЖ, при которой влияние ДН на диастолическое напряжение нивелируется утолщенными стенками и небольшим размером полости желудочка. Не случайно в последних европейских рекомендациях по диагностике СНсФВ уровень NT-проBNP больше не является обязательным диагностическим критерием и рассматривается лишь как один из возможных критериев [18].

Вместе с тем, поскольку у 25% участников исследования уровень NT-проBNP был в пределах нормальных значений (менее 125 пг/мл), добиваться у них снижения уров-

ня этого биомаркера не было никакого резона. Другое дело пациенты с исходно повышенным уровнем NT-proBNP, что обычно свидетельствует о повышении ДН ЛЖ в состоянии покоя, которое является «полноценным» субстратом для медикаментозного воздействия. И действительно, у пациентов группы эмпаглифлозина с уровнем NT-proBNP выше медианы ДН ЛЖ исходно было выше, а прием препарата сопровождался статистически значимо большим влиянием на уровень NT-proBNP по сравнению с пациентами с исходным уровнем пептида, равным и меньше медианы.

В отличие от пациентов группы лечения эмпаглифлозином, у которых уровень NT-proBNP существенно не изменился, у исследуемых контрольной группы содержание пептида значительно увеличилось, что может указывать на способность эмпаглифлозина сдерживать прогрессию ДД ЛЖ. По крайней мере, схожие результаты получены в испытании J. Januzzi и соавт., в котором прием другого ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа канаглифлозина в течение 2 лет у бессимптомных пожилых больных с СД2т препятствовал «естественному» повышению исходно невысокого уровня NT-proBNP [28].

В настоящем исследовании нами обнаружена уникальная способность эмпаглифлозина восстанавливать хронотропный резерв, что проявлялось в виде значительного прироста ЧСС во время нагрузки. Кроме того, выявлена корреляция между изменением продолжительности нагрузки, с одной стороны, с другой — изменением состояния хронотропного и диастолического резервов, то есть двух основных резервов сердца, обеспечивающих нормальную переносимость нагрузки [29]. У многих пациентов с СНсФВ этот резерв значительно ослаблен, и в относительно недавнем метаанализе показано, что при СНсФВ наибольшее значение в ограничении переносимости нагрузки как раз имеет ослабление хронотропного резерва (наряду с повышением ДН ЛЖ) [29]. Данный эффект эмпаглифлозина может частично отвечать за достигнутое в ходе исследования улучшение переносимости нагрузки. Механизм, посредством которого эмпаглифлозин может улучшать хронотропный резерв, не ясен. Поскольку ранее обнаружена связь между степенью снижения хронотропного резерва и выраженностью эндотелиальной дисфункции и системного воспаления [30], можно предположить, что в реализации этого эффекта эмпаглифлозина задействованы его дополнительные (плейотропные) свойства, например, противовоспалительный и антифибротический эффекты. В настоящем исследовании прием препарата сопровождался статистически значимым снижением уровня одного из ключевых маркеров фиброза sST2, что привело практически к статистически значимому различию между группами сравнения во влиянии на содержание этого биомаркера.

Противовоспалительный и антифибротический эффекты глифлозинов продемонстрированы в многочисленных экспериментальных исследованиях. Так, у грызунов с экспериментально вызванным СД2т эмпаглифлозин уменьшал фиброз миокарда через снижение выраженности окислительного стресса и воспаления [8, 31], подавлял профибротические эффекты сигнального пути регулируемой сывороткой и глюкокортикоидами киназы-1 (SGK-1) в миокарде, что сопровождалось улучшением диастолической функции ЛЖ [9]. Эмпаглифлозин может подавлять фиброз миокарда и через ингибирование внутриклеточного сигнального профибротического пути трансформирующего фактора роста-β Smad [32].

Основными ограничениями настоящего исследования являются отсутствие плацебо-контроля и одноцентровый и «неслепой» дизайн исследования, что, впрочем, вполне допустимо для пилотных исследований, направленных на подтверждение рабочей гипотезы.

Заключение

Таким образом, в настоящем рандомизированном проспективном исследовании прием эмпаглифлозина в дозе 10 мг в сутки в течение 6 месяцев привел к значительному улучшению переносимости физической нагрузки у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и сахарным диабетом 2-го типа, что ассоциировалось со снижением уровня давления наполнения левого желудочка, улучшением функции левого предсердия и восстановлением ключевых резервов сердца: диастолического, правожелудочкового сократительного, хронотропного. Различие между группой эмпаглифлозина и группой стандартной гипогликемической терапии во влиянии на давление наполнения левого желудочка привело к статистически значимому различному влиянию на содержание мозгового натрийуретического пептида.

Однако из-за ограничений настоящего исследования его результаты должны быть подтверждены в более крупных и плацебо-контролируемых рандомизированных испытаниях. На сегодняшний день доказано, что клинические и гемодинамические положительные эффекты эмпаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка «реализуются» в улучшении прогноза.

В испытании EMPEROR-Preserved прием эмпаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса ассоциировался со снижением риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации из-за обострения сердечной недостаточности на 21% ($p < 0,001$), при этом эффективность препарата не зависела от наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа [33]. Объединенный анализ результатов двух испытаний с ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 1-го и 2-го типов сотаглифлозином SOLOIST-WHF (с пациентами с сахарным диабетом 2-го типа и недавним обострением сердечной недостаточности) и SCORED (с пациентами с сахарным диабетом 2-го типа и хронической болезнью почек) показал, что среди 739 пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка прием сотаглифлозина сопровождался статистически значимым снижением комбинированного показателя риска сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций и внеплановых визитов в поликлинику из-за обострения сердечной недостаточности на 37% ($p < 0,009$) [34].

В скором времени будут представлены результаты еще одного крупного исследования по оценке влияния дапаглифлозина на риск развития неблагоприятных событий при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Минздрава России (протокол клинической апробации №2018-9-25).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, Hernandez AF, Fonarow GC; Get with the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65-75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770>
- Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263-271. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>
- Dhingra A, Garg A, Kaur S, Chopra S, Batra JS, Pandey A, Chaanin AH, Agarwal SK. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Current Heart Failure Reports*. 2014;11(4):354-365. <https://doi.org/10.1007/s11897-014-0223-7>
- Saunders J, Mathewkutty S, Drazner M, McGuire DK. Cardiomyopathy in type 2 diabetes: Update on pathophysiological mechanisms. *Herz*. 2008;33(3):184-190. <https://doi.org/10.1007/s00059-008-3115-3>
- van Melle JP, Bot M, de Jonge P, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Whoolley MA. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2084-2089. <https://doi.org/10.2337/dc10-0286>
- MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, McMurray JJ; CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *European Heart Journal*. 2008;29(11):1377-1385. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm153>
- Hammoudi N, Jeong D, Singh R, Farhat A, Komajda M, Mayoux E, Hajjar R, Lebeche D. Empagliflozin improves left ventricular diastolic dysfunction in a genetic model of type 2 diabetes. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017;31(3):233-246. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6734-1>
- Kusaka H, Koibuchi N, Hasegawa Y, Ogawa H, Kim-Mitsuyama S. Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15(1):157. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0473-7>
- Habibi J, Aroor AR, Sowers JR, Jia G, Hayden MR, Garro M, Barron B, Mayoux E, Rector RS, Whaley-Connell A, DeMarco VG. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2017;16(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0489-z>
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *European Heart Journal*. 2016;37(19):1526-1534. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv728>
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afalalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsov T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Köhncke C, Bekfani T, Carstensen T, Hassfeld S, Dorenkamp M, Otani K, Takigiku K, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, Tanabe K, Osmanoglou E, Kühnle Y, Dünge H-D, Nakatani S, Otsuji Y, Haverkamp W, Boldt L-H. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2015;16(4):364-372. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu219>
- Blume GG, McLeod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, Tsang TS. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *European Journal of Echocardiography*. 2011;12(6):421-430. <https://doi.org/10.1093/ejehoccard/jeq175>
- Badano LP, Kolia TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, D'Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T, Mertens L, Popescu BA, Sengupta PP, Lancellotti P, Thomas JD, Voigt JU; Industry representatives; Reviewers: This document was reviewed by members of the 2016-2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2018;19(6):591-600. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev042>
- Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(1):59-70.e8. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.09.007>
- Reddy YNV, Obokata M, Egbe A, Yang JH, Pislaru S, Lin G, Carter R, Borlaug BA. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(7):891-900. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1464>
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasana RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filipponi G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297-3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
- O'Keefe ST, Lye M, Donnellan C, Carmichael DN. Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients. *Heart*. 1998;80(4):377-382. <https://doi.org/10.1136/hrt.80.4.377>
- Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouleau JL, Bull DA, Mann DL, Deswal A, Stevenson LW, Givertz MM, Ofili EO, O'Connor CM, Felker GM, Goldsmith SR, Bart BA, McNulty SE, Ibarra JC, Lin G, Oh JK, Patel MR, Kim RJ, Tracy RP, Velazquez EJ, Anstrom KJ, Hernandez AF, Mascette AM, Braunwald E; RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268-1277. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2024>
- Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, Agostoni P, Butler J, Desai AS, Filipponi G, Gniot J, Fu M, Gullestad L, Howlett JG, Nicholls SJ, Redon J, Schenkenberger I, Silva-Cardoso J, Störk S, Wranciz JK, Savarese G, Brueckmann M, Jamal W, Nordaby M, Peil B, Ritter I, Ustyugova A, Zeller C, Salsali A, Anker SD. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *European Heart Journal*. 2021;42(6):700-710. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa943>
- Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ибрагимова Н.М., Барабанова Е.А., Юшук Е.Н., Агеев Ф.Т. Механизмы плохой переносимости физической нагрузки у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Часть I: Роль нарушений со стороны левых камер сердца. *Кардиология*. 2019;59(6S):4-16.
- Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Ibragimova NM, Barabanova EA, Yushchuk EN, Ageev FT. Mechanisms of exercise intolerance in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Part I: The role of impairments in the left heart chambers. *Kardiologia*. 2019;59(6S):4-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.n394>
- Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Borisov AA, Ibragimova NM, Yushchuk EN, Valery P, Masenko VP, Ageev FT. The contribution of left atrial dysfunction to exercise intolerance in early heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2019;21(suppl 1):1743. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez320>

24. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DE-CAAF study. *JAMA*. 2014;311(5):498-506. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3>
25. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, Bengel P, Kovács A, Schach C, Tirilomis P, Mustroph J, Renner A, Gummert J, Fischer T, Van Linthout S, Tschöpe C, Streckfuss-Bömeke K, Hasenfuss G, Maier LS, Hamdani N, Sossalla S. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(12):1690-1700. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1328>
26. Kolijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, Carrizzo A, Zhazykbayeva S, Kovács A, Fülöp GA, Falcão-Pires I, Reusch PH, Linthout SV, Papp Z, van Heerebeek L, Vecchione C, Maier LS, Ciccarelli M, Tschöpe C, Mügge A, Bagi Z, Sossalla S, Hamdani N. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G α oxidation. *Cardiovascular Research*. 2021;117(2):495-507. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa123>
27. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2014;176(3):611-617. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.007>
28. Januzzi JL Jr, Butler J, Jarolim P, Sattar N, Vijapurkar U, Desai M, Davies MJ. Effects of Canagliflozin on Cardiovascular Biomarkers in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):704-712. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.016>
29. Pandey A, Khera R, Park B, Haykowsky M, Borlaug BA, Lewis GD, Kitzman DW, Butler J, Berry JD. Relative impairments in hemodynamic exercise reserve parameters in heart failure with preserved ejection fraction: a study-level pooled analysis. *JACC. Heart Failure*. 2018;6(2):117-126. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.10.014>
30. Huang PH, Leu HB, Chen JW, Wu TC, Lu TM, Ding YA, Lin SJ. Comparison of endothelial vasodilator function, inflammatory markers, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with or without chronotropic incompetence to exercise test. *Heart*. 2006;92(5):609-614. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.064147>
31. Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, Sueta D, Toyama K, Uekawa K, Ma M, Nakagawa T, Kusaka H, Kim-Mitsuyama S. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovascular Diabetology*. 2014;13:148. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0148-1>
32. Li Y, Li WM, Gong YT, Li BX, Liu W, Han W, Dong D, Sheng L, Xue JY, Zhang L, Chu S, Yang BF. The effects of cilazapril and valsartan on the mRNA and protein expressions of atrial calpains and atrial structural remodeling in atrial fibrillation dogs. *Basic Research in Cardiology*. 2007;102(3):245-256. <https://doi.org/10.1007/s00395-007-0641-8>
33. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senani M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2021;10.1056/NEJMoa2107038. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
34. ACC 2021 Late-Breaking Clinical Trial: *Benefits of sodium glucose co-transporter-1/2 inhibition with sotagliflozin across the full spectrum of ejection fraction, including heart failure with preserved ejection fraction*. Presented by D Bhatt on May 17, 2021. Accessed September 01, 2021. <https://www.dicardiology.com/article/acc-2021-late-breaking-cardiology-study-results>

Поступила 26.08.2021

Received 26.08.2021

Принята к печати 31.08.2021

Accepted 31.08.2021