

Зміна «правил гри» в лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю: фокус на емпагліфлозин

О.О. Куцин, А.В. Кедик

Ужгородський національний університет

Інгібітори натрійзалежних котранспортерів глюкози 2-го типу (iH3KTT2) є препаратами, що «змінюють правила гри» в ендокринології, кардіології та нефрології. Емпагліфлозин, маючи виражені кардіоренальні органопротективні властивості незалежно від наявності ЦД 2-го типу, є, ймовірно, найуніверсальнішою молекулою серед iH3KTT2. У науковому огляді розглянуто механізми блокади емпагліфлозином одночасно H3KTT₂-каналів та NHE3-каналів як причини натрійуретичного ефекту препарату. Блокада NHE-каналів у клітинах міокарда зменшує навантаження клітин натрієм та кальцієм. Наголошено на здатності емпагліфлозину знижувати артеріальний тиск, селективно зменшувати об'єм інтерстиційної рідини, впливати на геометрію лівого шлуночка, гальмуючи його ремоделювання. Здійснено огляд першого великого дослідження EMPA-REG OUTCOME в пацієнтів з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями, у якому виявлено клінічно значущий вплив емпагліфлозину на великі серцево-судинні події, зниження ризику серцево-судинної смерті, смерті від будь-яких причин та госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Проаналізовано результати досліджень емпагліфлозину в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю з різною фракцією викиду лівого шлуночка та в пацієнтів із гострою серцевою недостатністю (EMPEROR-REDUCED, EMPEROR-PRESERVED та EMPULSE). Зосереджено увагу на тому, що емпагліфлозин на сьогодні має достатню доказову базу, щоб лікувати усі категорії пацієнтів з хронічною та гострою серцевою недостатністю і починати терапію ще до моменту виписування зі стаціонару.

Ключові слова: інгібітори натрійзалежних котранспортерів глюкози 2-го типу, емпагліфлозин, новий клас препаратів, реабсорбція глюкози, серцева недостатність, цукровий діабет.

Інгібітори натрійзалежних котранспортерів глюкози 2-го типу (iH3KTT2) – відносно новий клас пероральних антидіабетичних препаратів, що знижують гіперглікемію шляхом посилення виведення глюкози з сечею незалежно від секреції або дії інсуліну [1].

У 1835 році з кореня яблуні був виділений флоризин – прашур гліфлозинів. Через 100 років була виявлена його глюкозурична дія. За минуле десятиліття кілька iH3KTT2 були розроблені як похідні флоризину, зокрема дапагліфлозин, канагліфлозин, емпагліфлозин, ертугліфлозин, іпрагліфлозин, сотагліфлозин, ремогліфлозин етабонат, лузеогліфлозин і тофогліфлозин. Окрім структурних відмінностей, ці сполуки мають різний

період напіввиведення та неоднакову селективність щодо iH3KTT2. Тільки перші чотири препарати наразі схвалені для клінічного використання в Європі.

Майже вся відфільтрована глюкоза реабсорбується у проксимальних звивистих канальцях нефрона, головним чином через натрійзалежний котранспортер глюкози 2-го типу (H3KTT2), меншою мірою – через натрійзалежний котранспортер глюкози 1-го типу (H3KTT1). Встановлено, що при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу реабсорбція глюкози в ниркових канальцях підвищується [1]. Продемонстровано, що шляхом пригнічення H3KTT1 та H3KTT2 флоризин підвищує секрецію глюкози з сечею, нормалізує її рівень у плазмі

крові, не викликаючи гіпоглікемії. Недоліками флоризину були низька біодоступність при прийомі всередину і потенційна токсичність, через що його припинили розробляти як антидіабетичний препарат. Оскільки зазначені недоліки флоризину пов'язували в основному з неселективною дією, на основі його структури розроблено речовини з впливом переважно на НЗКТГ2.

Механізм дії іНЗКТГ2 охоплює інгібування каналів НЗКТГ2, розташованих у проксимальних звивистих каналцях нефронів, які відповідають майже за 90 % реабсорбції відфільтрованої у первинну сечу глюкози [1]. іНЗКТГ2 знижують нирковий поріг для виведення глюкози приблизно з 10 ммоль/л (180 мг/дл) до 2,2 ммоль/л (40 мг/дл) [1]. Внаслідок цього підвищується рівень глюкози в сечі, що веде до зниження рівня глюкози в крові. Це знижує глюкозотоксичність, що покращує функцію β -клітини підшлункової залози та підвищує чутливість клітин до дії інсуліну [1].

Особливі фармакологічні властивості молекули емплагліфлозину зумовлюють хороший клінічний ефект у пацієнтів із ЦД 2-го типу; зокрема, навіть невеликої концентрації, що становить 1,3 ммоль/л, достатньо для інгібування 50-відсоткової активності ферменту НЗКТГ2, причому селективність інгібування емплагліфлозином НЗКТГ2 в 5000 разів перевищує його вплив на НЗКТГ1, який відповідає за абсорбцію глюкози в кишечнику. Інгібування НЗКТГ1 може порушувати всмоктування глюкози в кишечнику (основний шлях надходження екзогенної глюкози в кров), а також викликати в деяких пацієнтів побічні шлунково-кишкові ефекти (діарею) [2].

іНЗКТГ2 мають подібні фармакокінетичні властивості, зокрема швидку абсорбцію при пероральному прийомі, тривалий період напіввиведення: для емплагліфлозину він становить 10–19 годин, що дозволяє приймати препарат 1 раз на добу в дозі 10 або 25 мг незалежно від їжі. На фармакокінетику іНЗКТГ2 не впливає прийом їжі, вони ефективно метаболізуються в печінці (шляхом глюкуронізації з утворенням неактивних метаболітів), не мають клінічно значущих лікарських взаємодій і незначною мірою виводяться нирками у формі вихідної речовини. Під час клінічних досліджень встановлено, що в пацієнтів з ЦД 2-го типу виведення глюкози нирками збільшувалося відразу після застосування першої дози емплагліфлозину, до того ж такий ефект тривав протягом 24 годин [1].

Ранні клінічні дослідження іНЗКТГ2 фокусувалися на зниженні рівня глюкози в плазмі та інших ефектів, пов'язаних з ЦД. Проте серцево-судинні ефекти іНЗКТГ2, що спостерігалися в кількох дослідженнях, дуже зацікавили з огляду на

їхні терапевтичні переваги, що виходять за межі контролю глікемії, і спонукали розробити серію рандомізованих клінічних випробувань, проведених протягом останніх 10 років. Несподівано та вперше в історії діабетології ці препарати продемонстрували переконливе зниження ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) загалом і більш помітний вплив на серцево-судинну смерть та госпіталізацію з приводу серцевої недостатності (СН). Вони також показали зниження ризику хронічної хвороби нирок (ХХН), зокрема в осіб без діабету.

Проведені до цього часу дослідження, що визначали механізми впливу іНЗКТГ2, показали різні результати. На сьогодні іНЗКТГ2 можна віднести до препаратів, що «змінюють правила гри». Оскільки кардіоренальний захист іНЗКТГ2 суттєво не відрізняється в пацієнтів з ЦД 2-го типу та без нього, припускають, що механізми цього захисного впливу неопосередковані зниженням рівня глюкози [1].

Механізм реабсорбції глюкози в нирках у здорових осіб. Нирки відіграють ключову роль у балансі метаболізму глюкози. У нормі нирки відновлюють за 20–25 % ендogenous отриманої глюкози шляхом глюконеогенезу, а також за фільтрацію та реабсорбцію з первинної сечі приблизно 180 г глюкози на добу [8]. Обсяг фільтрації глюкози підвищується з підвищенням концентрації глюкози у плазмі, а реабсорбція глюкози відбувається повною мірою, доки сеча не досягне граничного ступеня насичення, яке зазвичай виникає, коли глікемія становить близько 10–12 ммоль/л. Високий рівень глікемії призводить до глюкозурії, а максимальна ниркова здатність до реабсорбції становить приблизно 21 ммоль/л у здорових індивідуумів [1].

Натрійзалежні котранспортери глюкози є сімейством із шести ізоформ білків, які транспортують глюкозу, іони, вітаміни й амінокислоти. Серед них НЗКТГ2 є симпортером (тобто мембранним білком, що транспортує дві або більш як дві різні молекули в одному напрямку), що розташовується на апікальній мембрані клітин проксимальних звивистих каналців. НЗКТГ2-симпортери транспортують глюкозу та натрій разом у співвідношенні 1:1. Вони демонструють високу зв'язувальну здатність і високу здатність активно переміщувати глюкозу через апікальну поверхню, до того ж цей транспорт є активним (проти градієнта концентрації) [1]. На протилежній базальній поверхні клітини глюкоза залишає її та шляхом пасивної дифузії через транспортери GLUT1 і GLUT2 переміщується у міжклітинний простір, тоді як натрій виводиться з клітини активним способом через Na^+/K^+ -АТФазні канали [1].

У нирках здорових суб'єктів приблизно дві третини загальної реабсорбції натрію відбувається в проксимальному каналці в обмін на H^+ через натрій-водневий обмінний канал – $NHE3$. Останній є ізоформою, яка переважно експресується в клітинах нирок і шлунково-кишкового тракту. Обмінні канали $NHE3$ мають спільне із $H3KTT2$ -симпортерами розташування на мембрані, і їхня активність пов'язана через допоміжний мембраноасоційований білок 17 [1]. Наслідком спільного розташування 2 каналів є те, що підвищена активність одного може збільшити активність іншого і навпаки, тому $iH3KTT2$ може блокувати і $H3KTT2$ -канали і $NHE3$ -канали [1]. Доказом цього взаємного впливу є підвищення активності $NHE3$ -каналу під час гіперглікемії *in vitro* та в стані діабету *in vivo* [1]. Цікаво, що підвищення регуляції $NHE3$ через транскрипційні, трансляційні та посттрансляційні механізми також було описано в проксимальному каналці щурів, які страждають від СН [3]. З іншого боку, вимкнення роботи каналцевих $NHE3$ -каналів у мишей з ЦД 1-го типу знижувало експресію $H3KTT2$ -каналів та пригнічувало натрійурез, індукований $iH3KTT2$ [1]. Так само інгібування $H3KTT2$ -каналів пов'язане зі значним інгібуванням $NHE3$ -каналів, навіть за відсутності глюкози. Цей результат може пояснити значний $iH3KTT2$ -індукований натрійурез, як це було продемонстровано в проксимальних

каналцях щурів без діабету, яким вводили флоризин [1].

Ізоформа $H3KTT1$ -каналів, яка передусім міститься в шлунково-кишковому тракті та в сегментах S2 і S3 проксимальних звивистих каналців, може сильніше зв'язуватися з натрієм і глюкозою, але у менших об'ємах, ніж ізоформа $H3KTT2$. $H3KTT1$ -канал реабсорбує лише близько 10 % відфільтрованої глюкози зі співвідношенням глюкози та натрію 1:2 [1]. Блокування $H3KTT2$ -каналів може бути частково компенсовано активністю $H3KTT1$, який може забезпечити до 50 % реабсорбції глюкози, оскільки для кожної абсорбованої молекули глюкози потрібне всмоктування двох іонів натрію [1]. Принцип функціонування $H3KTT2$ -каналів та $NHE3$ каналів розглянуто на рис. 1.

Наукові праці з вимкненням активності $H3KTT1$ та $H3KTT2$ у мишей дозволили краще зрозуміти механізми та ефекти інгібування цих рецепторів і відкрили нові терапевтичні шляхи для людей [1]. Ці дослідження показали не тільки зниження рівня цукру в плазмі крові на ранніх стадіях, а й меншу втрату β -клітин підшлункової залози, зберігаючи таким чином запаси інсуліну підшлункової залози [1].

Прямий вплив $iH3KTT2$ на гомеостаз натрію в міокарді. Попри незначну експресію $H3KTT2$ у клітинах міокарда, його інгібування відчутно

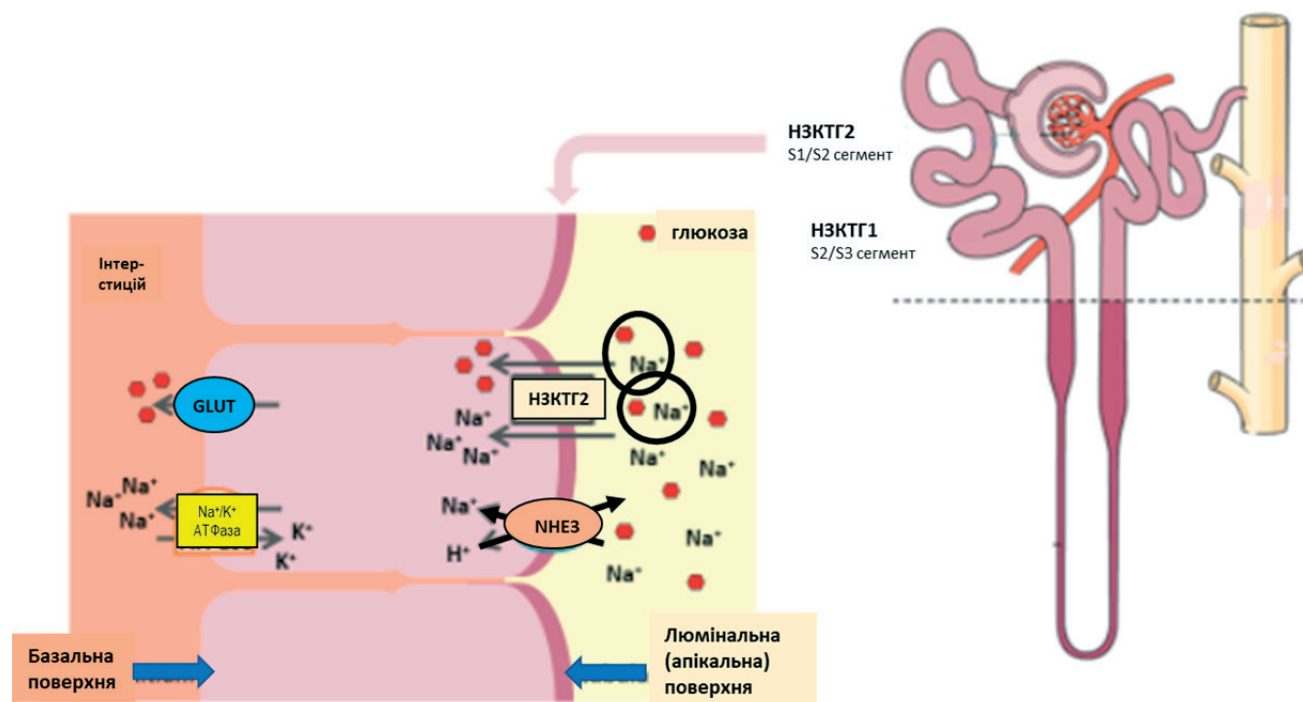


Рис. 1. Схематичне зображення реабсорбції глюкози в нирках. Na^+ – катіони натрію; K^+ – катіони калію; H^+ – аніони водню; GLUT – транспортери глюкози через базальну поверхню епітелію каналців; $NHE3$ – ізоформа натрій-водневих антипортерів.

впливає на гомеостаз натрію у серцевому м'язі через значущий вплив ІНЗКТГ2 на транспортери іонів [1].

Вміст натрію в кардіоміocyтах відіграє вирішальну роль у синхронізації електричних та механічних процесів, впливає на скоротливість серця та мітохондріальні процеси окиснення-відновлення. Тому не дивно, що порушення регуляції Na^+ балансу перебуває в центрі розвитку та прогресування СН [1].

Гомеостаз Na^+ у кардіоміocyтах тісно пов'язаний із гомеостазом Ca^{2+} через активність багатьох іонних каналів, зокрема сарколемного $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ насоса (НКН), який обмінює 3 іони Na^+ на 1 іон Ca^{2+} , і мітохондріального $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ насоса (мНКН). Їхня активність тісно пов'язана з концентрацією кальцію. Фізіологічно НКН у сарколемі переважно видаляє кальцій із внутрішньоклітинного простору в позаклітинний, за винятком ранньої фази потенціалу дії, коли, незалежно від $[\text{Na}^+]$ і $[\text{Ca}^{2+}]$ трансмембранного градієнта, НКН транспортує Ca^{2+} у зворотному напрямку в цитозоль. мНКН в основному відповідає за мітохондріальне вивільнення Ca^{2+} в цитозоль [4].

При СН концентрація Na^+ у цитозолі кардіоміocyтів значно підвищується внаслідок дисбалансу між входженням та виведенням іонів. Цитозольна концентрація Ca^{2+} також вторинно підвищується внаслідок посиленого витоку з мітохондрій через мНКН [1]. Зниження внутрішньомітохондріальної концентрації Ca^{2+} пригнічує Ca^{2+} -залежну регуляцію дегідрогеназ у циклі трикарбонових кислот. Результатом є зниження продукції НАДН, та, відповідно, менше вироблення АТФ і зниження утворення НАДФН із порушенням мітохондріального антиоксидантного захисту клітин. Цитозольне перевантаження як Na^+ , так і Ca^{2+} активує Ca^{2+} /кальмодулінзалежну кінразу II (СаМКІІ) та серин/треонін-протеїнкінази, які відіграють центральну роль у регуляції багатьох Na^+ та Ca^{2+} каналів/транспортерів. Активація Ca^{2+} /СаМКІІ помітно посилюється при СН і бере участь в аритмогенезі та несприятливому ремоделюванні міокарда [1].

Загалом порушення регуляції обміну Na^+ і Ca^{2+} , яке зазвичай відбувається при СН, сприяє систолічній, діастолічній та мітохондріальній дисфункції, появи аритмій та ремоделюванню лівого шлуночка (ЛШ) [1]. Підвищена концентрація Na^+ у міокарді пацієнта з СН пов'язана з трьома факторами: посиленням пізнього натрієвого потоку, що відповідає за значне входження Na^+ у кардіоміocyти, надмірною активністю та надлишковим утворенням NHE_1 -каналів у кардіоміocyтах, які забезпечують вихід одного іону H^+ в обмін на вхід одного іону Na^+ , та посиленням експресії й активності

натрій-кальцієвого насосу [1]. Перевантаження натрієм може бути також опосередковано зниженою здатністю виводити іони Na^+ через Na^+/K^+ -АТФазний насос [1].

Як виявлено в доклінічних випробуваннях, вищезазначені зміни можуть бути частково скориговані ІНЗКТГ2. Інгібування NHE_1 -каналів емплагліфлозином при гіперглікемічних умовах приводило до різкого зниження цитоплазматичних концентрацій Na^+ і Ca^{2+} , збільшувало мітохондріальне насичення Ca^{2+} і покращувало скоротливість міокарда у щурів і кроликів [1]. У дослідженнях *in vitro* гліфлозини знижували концентрацію натрію у мишачих та людських кардіоміocyтах, можливо, шляхом прямого інгібування NHE_1 [1]. Інгібіторна дія ІНЗКТГ2 на пізній натрієвий потік у кардіоміocyтах нещодавно була продемонстрована на мишачій моделі із СН [1]. Механізми посилення навантаження кардіоміocyтів іонами Na^+ та Ca^{2+} при ЦД та здатність емплагліфлозину знижувати це іонне навантаження відображені на *рис. 2*.

Показано, що емплагліфлозин протидіє патологічному навантаженню кардіоміocyтів Ca^{2+} при СН шляхом зниження активності СаМКІІ [1]. Зменшення перевантаження кардіоміocyтів Na^+ при СН на тлі лікування ІНЗКТГ2 зменшує виробництво активних форм кисню і попереджує утворення вільних радикалів [1]. Результат дії вищезазначених механізмів приводить до покращення систолічної та діастолічної функції і зниженням ризику аритмії.

Вплив на загальновідомі серцево-судинні та ниркові фактори ризику при прийомі ІНЗКТГ2.

Попередні дослідження антигіперглікемічного або різноспрямованого лікування діабету показали, що, навіть якщо знижувалася кількість серцево-судинних подій, то це виникало лише після кількох років лікування [1]. Натомість раннє розділення кривих Каплана – Майєра у клінічних випробуваннях з емплагліфлозином щодо профілактики серцево-судинних подій свідчить про швидкий ефект щодо зниження рівня смертності [1]. З огляду на швидкі результати у попередженні виникнення серцево-судинних подій, такі ефекти навряд чи можна пояснити лише профілактикою/покращенням загальновідомих факторів ризику. Проте вплив емплагліфлозину на фактори ризику не варто ігнорувати.

Збільшення екскреції глюкози та помірний осмотичний діурез індукують цілу низку системних ефектів, зокрема модифікованих серцево-судинних факторів ризику: зниження артеріального тиску (АТ), зменшення маси тіла переважно за рахунок зменшення жирової тканини, альбумінурії, рівня сечової кислоти, ризику гіпоглікемії,

збільшення чутливості м'язової тканини до інсуліну тощо.

Зниження артеріального тиску. Показано, що інгібування НЗКТГ2 збільшує на 67 % виживання щурів зі спровокованою гіпертензією та змінює добовий ритм АТ з профілю стійкого тиску протягом дня (non-dipper) на профіль зі спадом АТ вночі (dipper) у дослідженнях на тваринах і людях [1]. Метааналіз різних клінічних випробувань задокументував незалежно від дози іНЗКТГ2 зниження АТ порівняно з низькою дозою гідрохлоротиазиду: для систолічного АТ воно становило 3,62 мм рт. ст., для діастолічного – 1,70 мм рт. ст. [1]. Зниження АТ, ймовірно, виникає внаслідок стимуляції осмотичного діурезу та помірного натрійурезу через вищу каналцеву концентрацію глюкози та екскрецію натрію з сечею відповідно [1]. Підраховано, що ці ефекти викликають негативний водний та натрієвий баланс ~700 мл і ~100 мекв протягом перших 48–72 годин терапії [1]. Оскільки внутрішньосудинний об'єм помірно зменшується, це може свідчити про те, що терапія іНЗКТГ2 активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Активність реніну плазми підвищується в перші 3–6 місяців лікування, але залишається незмінною при довгостроковій терапії, подібно до активності альдостерону [1].

Серед можливих механізмів антигіпертензивного ефекту гліфлозинів розглядають такі: 1) осмотичний діурез; 2) зниження маси тіла; 3) збіль-

шення концентрації натрію в просвіті каналця в ділянці *macula densa*, що може бути для клітин юктагломерулярного апарату сигналом до зниження продукції реніну; 4) можливий непрямий ефект оксиду азоту, що вивільняється у відповідь на зменшення оксидативного стресу при покращенні глікемічного контролю [1]. Однак важко встановити зв'язок між незначним антигіпертензивним ефектом емпагліфлозину та його роллю у зниженні серцево-судинного ризику. Результати метааналізів пацієнтів із ЦД 2-го типу, які отримували гліфлозини, показали відсутність зв'язку між показниками АТ та серцево-судинними подіями та відсутність зниження ризику інсульту [1].

Продемонстровано, що іНЗКТГ2 дуже ефективні у профілактиці діабетичної нефропатії, навіть більше, ніж інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА) [1]. Однак, навіть у випадку ренопротекції, незначне зниження АТ на фоні іНЗКТГ, свідчить про те, що у захисті нирок переважно беруть участь інші ефекти гліфлозинів [1]. Крім того, інтенсивний контроль АТ не запобігає розвитку термінальної стадії ХХН у пацієнтів із ЦД 2-го типу [1].

Відмінність від традиційних діуретиків. Здатність селективно зменшувати об'єм інтерстиційної рідини може бути унікальною особливістю іНЗКТГ2, на противагу іншим діуретикам (рис. 2), які зменшують внутрішньосудинний об'єм та при-

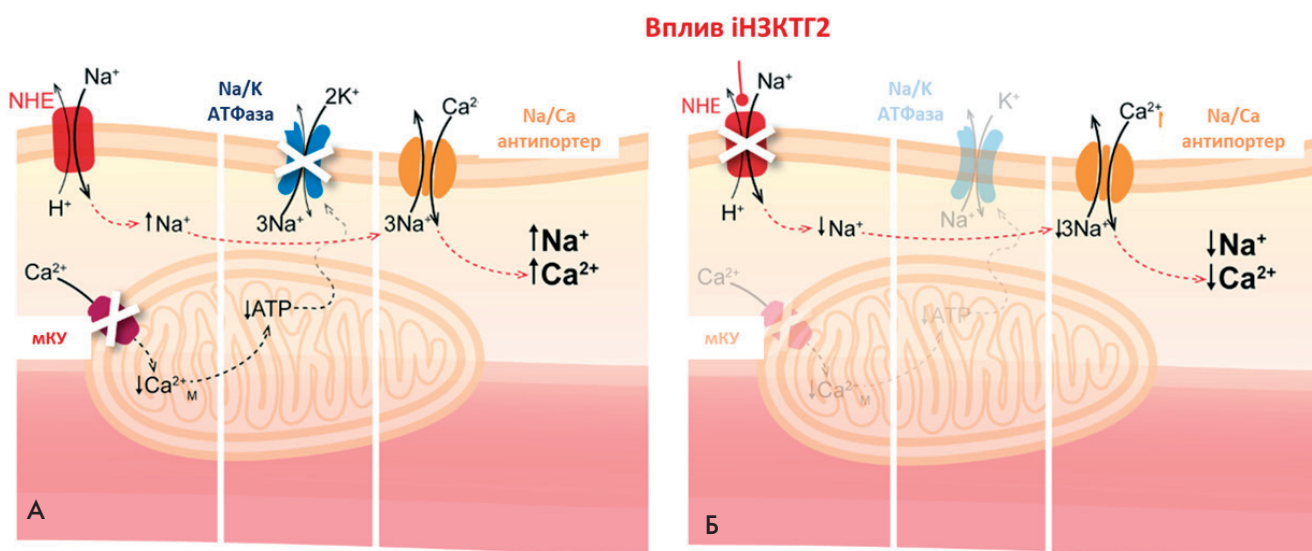


Рис. 2. Зміна у роботі іонних транспортерів кардіоміоцитів при ЦД (А) та при застосуванні емпагліфлозину (Б). А – СН, асоційована з діабетом, характеризується посиленням експресії NHE у міокарді. Це може призвести до підвищення рівня натрію та кальцію в цитоплазмі, що може робити внесок у розвиток СН. Б – Останні дані свідчать про те, що іНЗКТГ2 блокують NHE, відповідно знижуючи цитоплазматичний натрій і кальцій, забезпечуючи захист серця. Ca^{2+}_m – мітохондріальний кальцій; мКУ – мітохондріальний кальцієвий уніпортер.

зводять до нейрогуморальної стимуляції [5]. Ця теза потребує подальшого підтвердження. Інша відмінність між ІНЗКТГ2 та традиційними діуретиками пов'язана з їхнім впливом на рівень сечової кислоти. ІНЗКТГ2 мають урикозуричну дію, тоді як петльові діуретики асоціюються з підвищенням рівня сечової кислоти; це може опосередковувати відмінності щодо впливу цих різних груп препаратів на серцево-судинні події.

В осіб із застійною СН є виражений інтерстиційний набряк (рис. 3А). ІНЗКТГ2 можуть вибірково зменшувати інтерстиційний набряк з мінімальними змінами об'єму крові (рис. 3Б), тоді як петльові діуретики впливають як на інтерстиційний набряк, так і на внутрішньосудинний об'єм (рис. 3В).

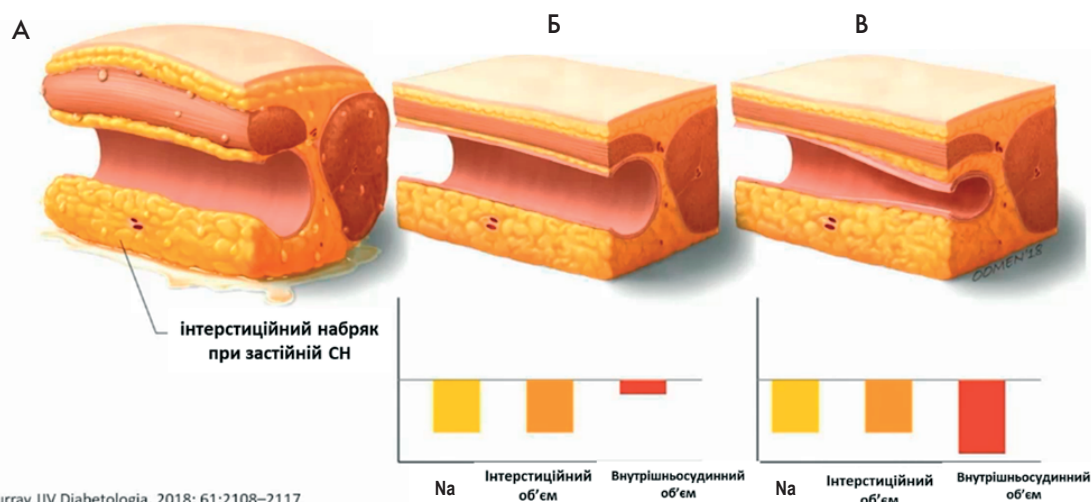
Вплив емплагліфлозину на функцію та розміри лівого шлуночка. У кардіоміоцитах при СН знижується біодоступність оксиду азоту (NO) та активність розчинної гуанілатциклази як результат зниження продукції циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та зниження активності α -субодиниць G-білків. Рівень NO, активність гуанілатциклази, концентрація цГМФ, активність α -субодиниць G-білків та активність протеїнкінази А в пацієнтів з хронічною СН зростають на тлі застосування емплагліфлозину. При наявності СН зростає жорсткість міокарда. Скоротлива здатність кардіоміоцитів покращується під впливом емплагліфлозину, який через підвищення активності G-білка покращує фосфорилування тайтину та кардіотропоніну І. Продemonстровано, що емплагліфлозин значуще зменшує запалення в міокарді та оксидативний стрес (окислення α -субодиниць

G-білків), покращує функцію ендотелію та кардіоміоцитів (рис. 4) [6].

Дослідження EMPA-TROPISM (ATRU-4) проводили, щоб оцінити, як емплагліфлозин впливає на функцію та розміри ЛШ, його функціональну місткість та якість життя пацієнтів із СН зі зниженою систолічною функцією ЛШ (СНзНСФ) у пацієнтів без ЦД. У цьому подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні брали участь 84 недіабетиків із СНзНСФ, які були рандомізовані у групу емплагліфлозину або плацебо у дозі 10 мг/добу щоденно протягом 6 місяців. Первинною кінцевою точкою була зміна кінцево-діастолічного об'єму (КДО) та кінцевосистолічного об'єму (КСО) ЛШ, які оцінювали за допомогою магнітно-резонансної томографії серця. Вторинними кінцевими точками були зміна маси ЛШ, фракції викиду (ФВ) ЛШ, пікового споживання кисню під час серцево-легеневих тестів, тест із 6-хвилинною ходьбою, оцінка якості життя.

Емплагліфлозин був пов'язаний зі значним зменшенням КДО ($-(25,1 \pm 26,0)$ мл у групі емплагліфлозину проти $-(1,5 \pm 25,4)$ мл у групі плацебо; $p < 0,001$) та КСО ЛШ ($-(26,6 \pm 20,5)$ мл проти $-(0,5 \pm 21,9)$ мл у групах емплагліфлозину та плацебо відповідно; $p < 0,001$). Емплагліфлозин був пов'язаний зі зменшенням маси ЛШ ($-(17,8 \pm 31,9)$ г проти $(4,1 \pm 13,4)$ г відповідно у групах емплагліфлозину та плацебо; $p < 0,001$) і сферичності ЛШ, а також покращенням ФВ ЛШ ($(6,0 \pm 4,2)$ % проти $-(0,1 \pm 3,9)$ %; $p < 0,001$; рис. 5) [7].

У пацієнтів, які отримували емплагліфлозин, суттєво покращувалися пікове споживання кисню ($(1,1 \pm 2,6)$ мл/хв/кг проти $-(0,5 \pm 1,9)$ мл/хв/кг у



Verma S, McMurray JJV. *Diabetologia*. 2018; 61:2108–2117

Рис. 3. Гіпотеза щодо регуляції об'єму рідини на основі математичних моделей: А – інтерстиційний набряк при СН; Б – ІНЗКТГ2 можуть вибірково зменшувати інтерстиційний набряк; В – традиційні діуретики зменшують інтерстиційний набряк і внутрішньосудинний об'єм (адаптовано за Verma S., McMurray J.J. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108-17).

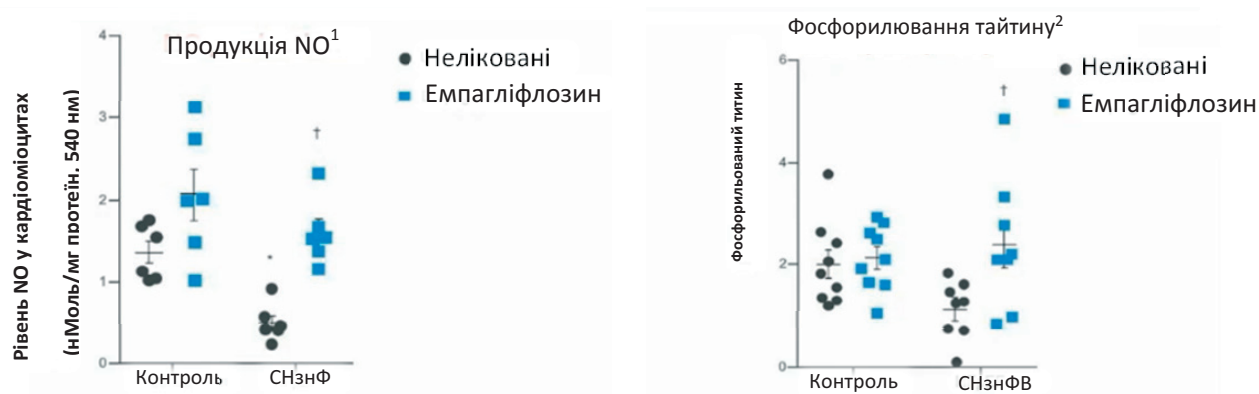


Рис. 4. Вплив емпагліфлозину на скоротливу здатність міокарда (адаптовано за Koliijn D. et al., *Cardiovasc Res.* 2021;117:495). ¹ Емпагліфлозин значно збільшував продукцію NO міокардом. ² Лікування емпагліфлозином покращило фосфорилування тайтину.

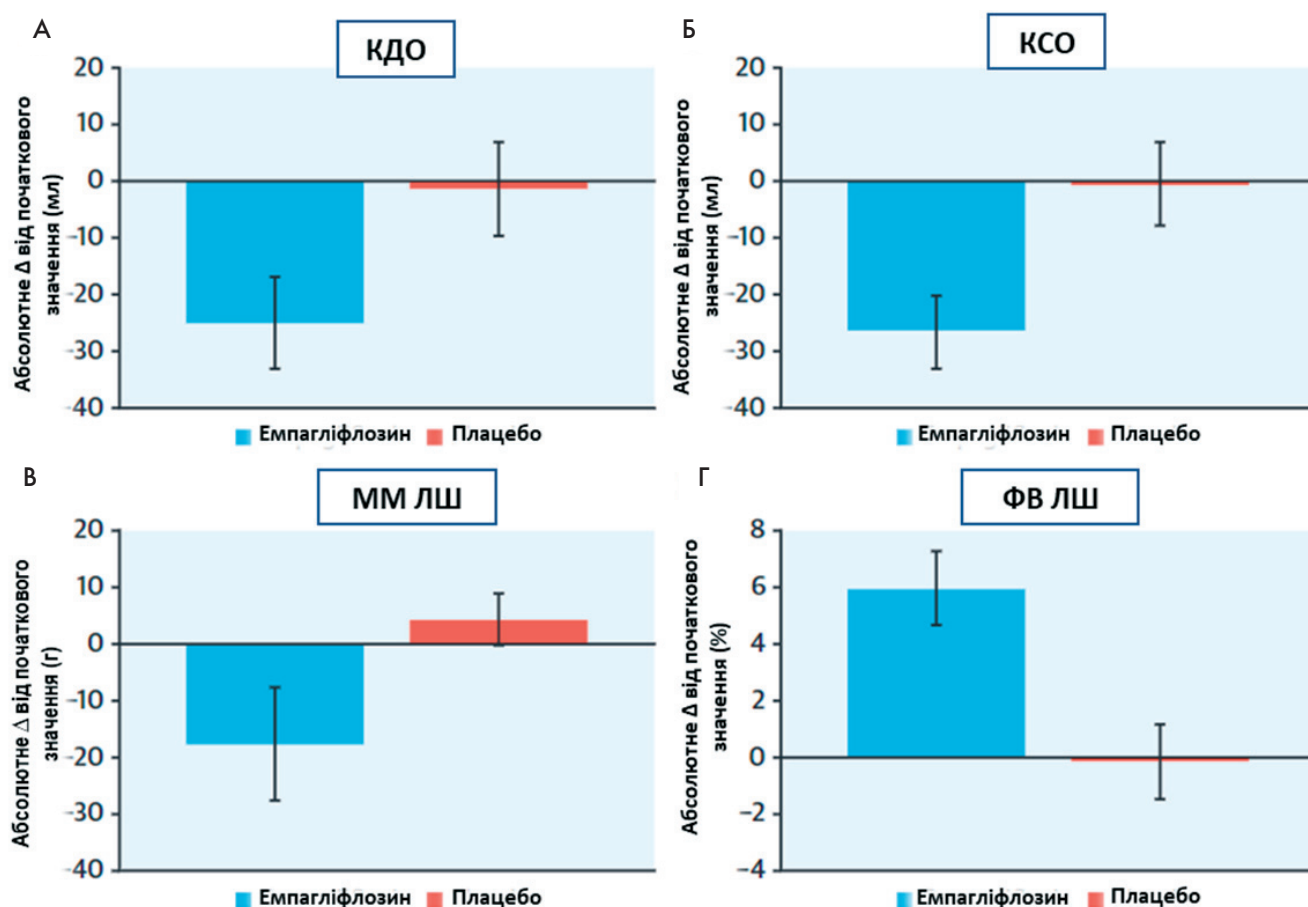


Рис. 5. Зміни об'ємів ЛШ, гіпертрофії ЛШ, систолічної функції ЛШ при застосуванні емпагліфлозину порівняно з плацебо (показники визначені із застосуванням магнітно-резонансної томографії серця) (адаптовано за Santos-Gallego CG, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(3):243). Емпагліфлозин асоціюється з більш вираженим зниженням як КДО (А), так і КСО (Б), приводить до регресу маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) (В) та значущого покращення фракції викиду ЛШ (Г) через 6 місяців порівняно з вихідним рівнем.

групах емплагліфлозину та плацебо відповідно; $p=0,017$), крива ефективності поглинання кисню (111 ± 267 проти -145 ± 318 відповідно; $p<0,001$), а також результати тесту з 6-хвилинною ходьбою ((81 ± 64) м проти $-(35\pm 68)$ м відповідно; $p<0,001$) та якість життя (за Опитувальником Канзас-Сіті для пацієнтів з кардіоміопатією (KCCQ-TSS): 21 ± 18 проти 2 ± 15 ; $p<0,001$). Застосування емплагліфлозину у пацієнтів без ЦД із СНзНФ асоціюється зі зворотним ремоделюванням ЛШ, зниженням об'ємів ЛШ, зворотним розвитком гіпертрофії ЛШ, покращанням систолічної функції ЛШ та зменшенням сферичності ЛШ, а отже й меншою вираженістю архітектурного ремоделювання ЛШ порівняно із застосуванням плацебо. Результати дослідження переконливо підтверджують ефективність іНЗКТГ2 в лікуванні пацієнтів із СНзНФ незалежно від їхнього глікемічного статусу.

У попередньому дослідженні EMPA-HEART оцінювали вплив емплагліфлозину на структуру серця у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Дослідження продемонструвало регрес маси ЛШ, але було обмежене популяцією пацієнтів з ЦД без СН [8]. У дослідженні DEFINE-HF оцінювали вплив дапагліфлозину на біомаркери, симптоми та функціональний статус у пацієнтів із СНзНФ. Вивчали виключно вплив дапагліфлозину на системні біомаркери, і більшість пацієнтів були з ЦД [9]. Дослідження REFORM було подібне за своїм дизайном на дослідження EMPA-TROPISM: оцінювали вплив дапагліфлозину на ремоделювання ЛШ у пацієнтів із СН та ЦД. В ньому не виявлено жодних змін у ремоделюванні ЛШ на фоні прийому дапагліфлозину, можливо через те, що половина пацієнтів у дослідженні REFORM мала I функціональний клас (ФК) СН, вищу систолічну функцію ЛШ (близько 46 %) та менш дилатований ЛШ, порівняно з пацієнтами у дослідженні EMPA-TROPISM [10].

Механізм(и) серцевої користі іНЗКТГ2 недостатньо вивчені. Дослідження на свинях показало, що іНЗКТГ2 індукують перемикання метаболізму міокарда від утилізації глюкози до використання жирних кислот, кетонів тіл та амінокислот з розгалуженим ланцюгом, що збільшують енергетичне забезпечення міокарда [6]. Такий самий метаболічний зсув при застосуванні емплагліфлозину виявлено і в дослідженні зі щурами [11]. Вищезазначена гіпотеза пізніше була підтримана фактом покращання скоротливості міокарда в пацієнтів із СНзНФ після інфузії кетонів [12].

Розвантаження шлуночків на тлі зниження переднавантаження ЛШ внаслідок діуретичного та натрійуретичного ефекту іНЗКТГ2 може зменшити застійні явища та потенційно пояснити змен-

шення об'ємів ЛШ, що спостерігалось у дослідженні EMPA-TROPISM. Фактично, попередній аналіз результату EMPA-REG OUTCOME дослідження [7] засвідчив, що зміни маркерів об'єму плазми були найважливішими медіаторами покращання прогнозу пацієнтів із СН. Це також підтверджують знахідки зниження тиску в легеневій артерії в пацієнтів, що приймають іНЗКТГ2 [13]. Знижуючи жорсткість артерій [14], іНЗКТГ2 можуть зменшити післянавантаження. Інші гіпотези охоплюють протизапальну/антиоксидантну дію іНЗКТГ2 [15], збільшення продукції еритропоєтину з подальшим посиленням оксигенації та інгібування натрій-водневого обміну [16].

Еволюція розширення показань для застосування емплагліфлозину. У пацієнтів із СНзНФ іНЗКТГ2 можуть бути новим класом фундаментальної терапії, таким як ІАПФ, БРА, інгібітори рецепторів ангіотензину і неприлізину (ІРАН), бета-блокатори (ББ) та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) (рис. 6).

Дослідження EMPA-REG-OUTCOME та підтвердження його результатів надалі у клінічних випробуваннях змінюють ставлення до іНЗКТГ2: від цукрознижувальних препаратів до засобів, які забезпечують кардіоренальний захист. Настанови Європейського товариства кардіологів уперше у 2019 році рекомендували застосовувати іНЗКТГ2 (емпа- чи дапагліфлозин) або агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) як препарати, що мають перевагу перед метформіном у пацієнтів з ЦД, які мають встановлені серцево-судинні захворювання або багато факторів ризику. Сталася повна зміна кардинально змінилася парадигма лікування хворих з ЦД: пріоритет надають серцево-судинному захисту, а не компенсації ЦД [17].

Клінічні дослідження з іНЗКТГ2 у пацієнтів із СНзНФ (EMPEROR-REDUCED, DAPA-HF), із СН зі збереженою фракцією викиду ЛШ (EMPEROR-PRESERVED), із гострою чи декомпенсованою хронічною СН (EMPULSE, SOLOIST-HF) розширили показання для призначення емплагліфлозину на усіх хворих із СН, як із ЦД, так і без нього.

Субаналізи EMPA-REG-OUTCOME, EMPEROR-REDUCED, EMPEROR-PRESERVED та окреме дослідження EMPA-KIDNEY дозволяють розглядати емплагліфлозин як нову молекулу для нефропротекції в пацієнтів з ХХН і зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥ 20 мл/хв/1,73 м² [17].

Результати рандомізованих досліджень та їхніх субаналізів дозволяють рекомендувати емплагліфлозин для більшої частини клінічних ситуацій: встановлене атеросклеротичне ССЗ або висо-



Рис. 6. Еволюція показань для застосування іНЗКТГ2 у веденні пацієнтів із СН.

кий ризик атеросклеротичного ССЗ; хронічна СН з будь-якою фракцією викиду ЛШ, гостра або декомпенсована хронічна СН, ХХН, ризик ампутації нижніх кінцівок, ризик перелому кісток, ризик раку сечового міхура [17].

В EMPA-REG OUTCOME вивчали ефективність та безпечність емпагліфлозину в дозі 10 мг або 25 мг порівняно з плацебо, додатково до стандарту медичної допомоги в пацієнтів із ЦД 2-го типу та встановленими атеросклеротичними ССЗ. У клінічному випробуванні взяли участь 7020 осіб із ЦД 2-го типу з високим ризиком серцево-судинних подій – усі учасники мали ССЗ [18]. У дослідженні EMPA-REG OUTCOME у пацієнтів, що приймали емпагліфлозин, виявили відносне зниження ризику (ВЗР), порівняно з плацебо, а саме: 3-компонентної точки великих серцево-судинних подій (3P-MACE) – на 14 % (HR 0,86; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,74–0,99; $p=0,04$), серцево-судинної смерті – на 38 % (HR 0,62; 95 % ДІ 0,49–0,77; $p<0,001$), частоти госпіталізації з приводу СН – на 35 % (HR 0,65; 95 % ДІ 0,50–0,85; $p=0,002$) загальної смертності – на 32 % (HR 0,68; 95 % ДІ 0,57–0,82, $p<0,001$) [18]. У дослідженні не виявлено суттєвих відмінностей між емпагліфлозином і плацебо щодо частоти виникнення інфаркту міокарда (4,8 і 5,4 % відповідно) чи захворюваності на інсульт (3,5 і 3,0 % відповідно) [19]. Ці висновки були розширені після проведення субаналізу EMPA-REG OUTCOME, у якому пацієнтів було розділено на тих, хто на момент включення у дослідження мав встановлений діагноз СН або не мав [20]. Емпагліфлозин знижував порівняно з плацебо частоту госпіталізацій з приводу СН в пацієнтів із серцево-судинним ризиком від низь-

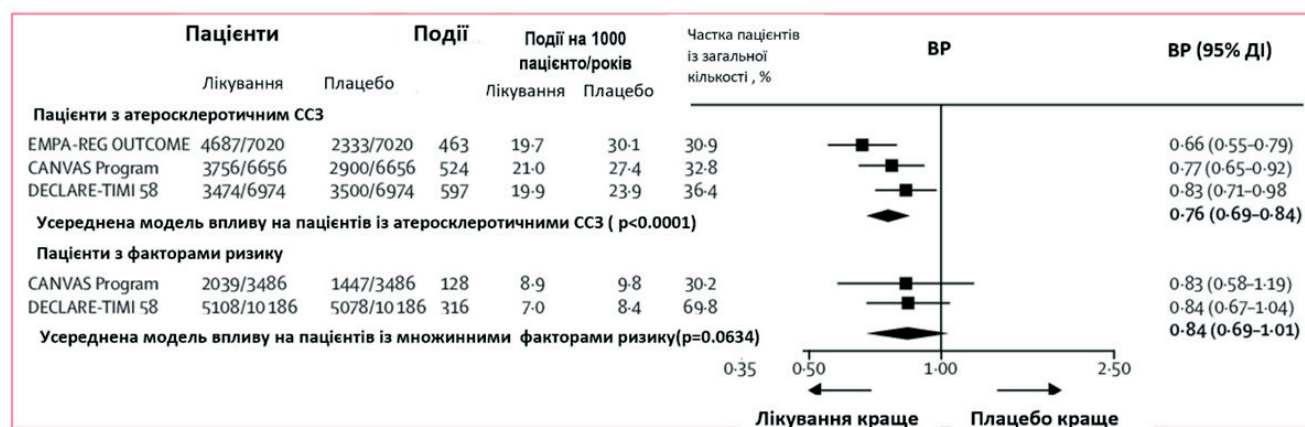
кого до середнього (ризик госпіталізацій з приводу СН за 5 років становив 10 %), із високим серцево-судинним ризиком (ризик госпіталізацій за 5 років 10–20 %) і з дуже високим ризиком (ризик госпіталізацій за 5 років 20 %). Ризик серцево-судинної смерті подібно знижувався в осіб з ЦД 2-го типу як із СН на момент відбору у дослідження (HR 0,67 [0,47–0,97]), так і без неї (HR 0,63 [0,48–0,84]) [20]. У EMPA-REG всі учасники мали встановлене ССЗ на початку дослідження; у дослідженнях CANVAS таких учасників було 65,6 %, а 34,4 % мали кілька факторів ризику; у дослідженні DECLARE-TIMI-58 40,6 % учасників мали встановлене ССЗ, а 59,4 % – множинні фактори ризику. Результати метааналізу трьох вищезазначених базових досліджень іНЗКТГ щодо впливу на великі несприятливі серцево-судинні події, госпіталізації з приводу СН та серцево-судинну смерть наведено на рис. 7.

Емпагліфлозин у лікуванні серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. ІНЗКТГ2 знижують ризик госпіталізації з приводу СН у пацієнтів незалежно від наявності ЦД. Потрібні були додаткові докази щодо впливу цих препаратів у пацієнтів із широким спектром СН, зокрема і в пацієнтів з помітно зниженою фракцією викиду. З цією метою проведено клінічне випробування EMPEROR-REDUCED [21]. У цьому подвійному сліпому дослідженні було рандомізовано 3730 пацієнтів із СН II, III або IV ФК та фракцією викиду 40 % або менше для отримання емпагліфлозину (10 мг один раз на день) або плацебо додатково до рекомендованої терапії СН. Комбінована первинна кінцева подія містила в собі серцево-судинну смерть або госпіталізацію з при-

А



Б



В

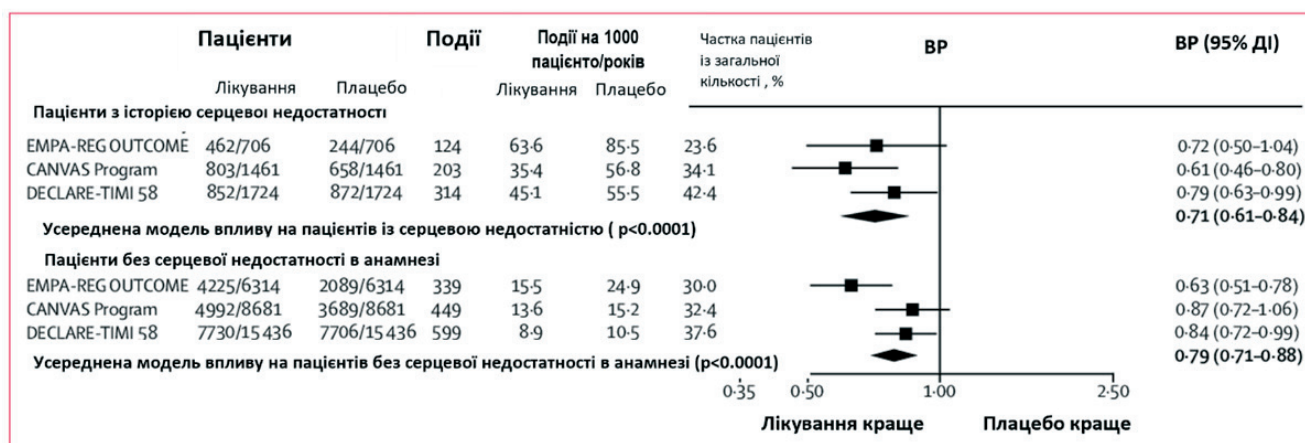


Рис. 7. Метааналіз базових досліджень емплагліфлозину, дапагліфлозину та канагліфлозину щодо впливу: А – на великі несприятливі серцево-судинні події (комбінація інфаркту міокарда, інсульту, серцево-судинної смерті) стратифіковані за наявністю встановленого ССЗ; Б – на частоту госпіталізації з приводу СН та серцево-судинну смерть, стратифікованих за наявністю встановленого ССЗ; В – на частоту госпіталізації з приводу СН та серцево-судинну смерть, стратифікованих за наявністю СН.

воду погіршення перебігу СН. Ізольована первинна кінцева точка – час до першого епізоду підтвердженої серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу СН. Медіана тривалості лікування становила 15,7 місяця, протягом яких первинна кінцева подія відбулася у 361 (19,4 %) із 1863 пацієнтів у групі емплагліфлозину та у 462 (24,7 %) із 1867 пацієнтів у групі плацебо (відношення ризику смерті від ССЗ або госпіталізації через СН (співвідношення ризиків 0,75; 95 % ДІ 0,65–0,86; $p < 0,001$). Вплив емплагліфлозину на первинну кінцеву подію був послідовним у пацієнтів незалежно від наявності чи відсутності ЦД. Загальна кількість госпіталізацій через СН була нижчою в групі емплагліфлозину, ніж у групі плацебо – 388 проти 553 (співвідношення ризиків 0,70; 95 % ДІ 0,58–0,85; $p < 0,001$). Нахил зміни розрахункової ШКФ (рШКФ), що відображав зниження рШКФ протягом року, був меншим у групі емплагліфлозину, ніж у групі плацебо (–0,55 проти –2,28 мл/хв/1,73 м²/рік, $p < 0,001$), а пацієнти, які отримували емплагліфлозин, мали менший ризик серйозних ниркових подій. Отже, в пацієнтів, які отримували рекомендовану терапію СН, ті, хто був у групі емплагліфлозину, мали менший ризик серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу СН, ніж ті, хто перебував у групі плацебо, незалежно від наявності або відсутності ЦД [21].

Крім того, під час попередньо проведених досліджень пацієнти з групи емплагліфлозину мали на 20–40 % вищі шанси на поліпшення ФК за NYHA і мали на 20–40 % нижчі шанси на погір-

шення ФК за NYHA. Вплив емплагліфлозину на зміну ФК за NYHA був очевидним при кожному запланованому оцінюванні протягом першого року подальшого спостереження. Статистична значущість як для поліпшення, так і для погіршення ФК NYHA була очевидна вже через 28 днів (раннє розходження кривих) після рандомізації і зберігалася протягом 52 тижнів (рис. 8) [21].

Серед пацієнтів із СНзНФВ було проведено систематичний метааналіз, використовуючи MEDLINE/EMBASE та Кокранівський центральний реєстр для рандомізованих контрольованих досліджень, опублікованих за період з січня 1987 року до січня 2020 року включно [22]. У цей аналіз були включені ІАПФ, БРА, ББ, АМР, дигоксин, гідралазин, ізосорбиду динітрат, івабрадин, ІРАН, іНЗКТГ2, верицигуат та омекамтив-мекарбіл. За первинну кінцеву подію обрано смерть від будь-яких причин. Проведено оцінку подовження тривалості життя у 2 популяціях із СН (BIOSTAT-CHF [Біологічне дослідження для індивідуального лікування хронічної серцевої недостатності] та ASIAN-HF [Азійський реєстр раптової серцевої смерті при серцевій недостатності]).

Було визначено 75 релевантних клінічних випробувань [22], що відповідали вищезазначеним критеріям, у яких сумарно було залучено 95 444 учасники. Комбінація ІРАН, ББ, АМР та іНЗКТГ2 була найефективнішою у зниженні смертності від усіх причин (HR 0,39; 95 % ДІ 0,31–0,49); далі за ефективністю була комбінація ІРАН, ББ, АМР та верицигуату (HR 0,41; 95 % ДІ 0,32–0,53); потім –

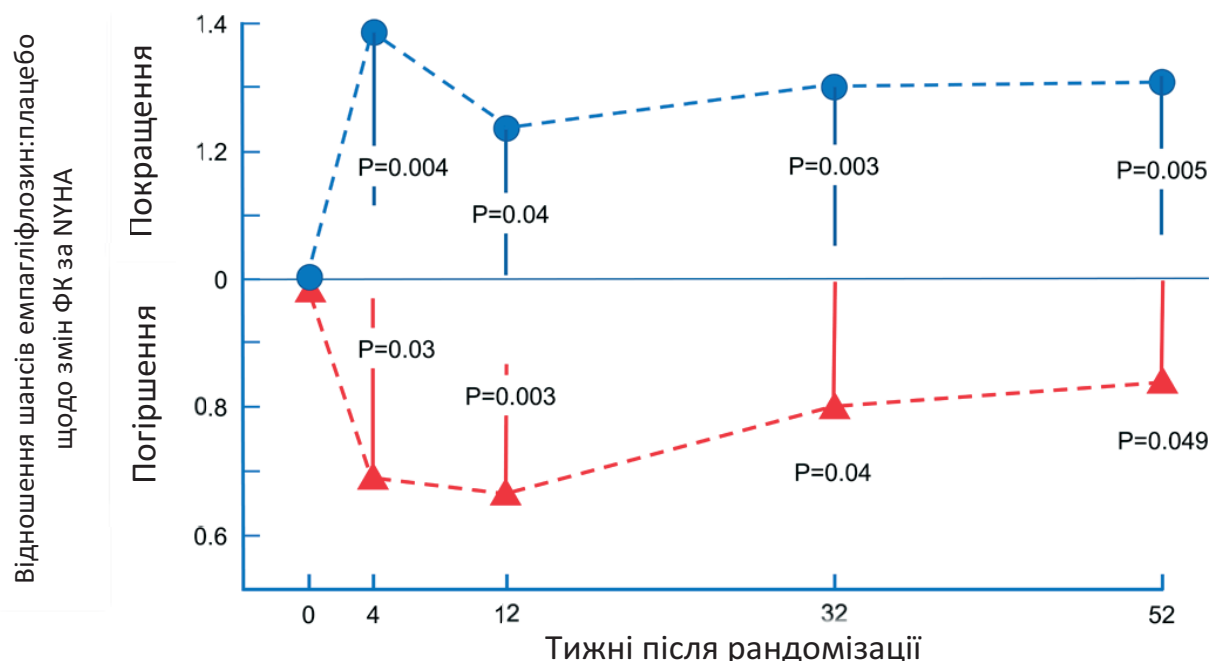


Рис. 8. Вплив емплагліфлозину на ФК СН за NYHA.

комбінація ІРАН, ББ та АМР (HR 0,44; 95 % ДІ 0,36–0,54). Результати були подібними для комбінації подій серцево-судинної смерті або першої госпіталізації з приводу СН (HR 0,36; 95 % ДІ 0,29–0,46 для ІРАН, ББ, АМР та іНЗКТГ2; HR 0,44; 95 % ДІ 0,35–0,56 для ІРАН, ББ, АМР та омекамтиту-мекарбілу; HR 0,43; 95 % ДІ 0,34–0,55 для ІРАН, ББ, АМР та верицигуату) (рис. 9). Розрахована додаткова кількість здобутих років життя для 70-річного пацієнта на комбінації іНЗКТГ2, ІРАН, ББ та АМР становила 5,0 років (2,5–7,5 року) порівняно з відсутністю лікування.

Ранній початок терапії емплагліфлозином.

Першим кроком при СНзНСФ є одночасний початок прийому ББ та іНЗКТГ2 [23]. На підставі даних рандомізованих контрольованих досліджень виникає запитання, який із основних препаратів треба застосувати для першого кроку. Найбільш небезпечним ускладненням СНзНСФ є раптова серцева смерть, а найбільш ефективним і швидкодіючим засобом запобігання такій смерті є бета-адренергічна блокада, ймовірно тому, що ББ впливають на шлуночкові тахіаритмії, пов'язані з катехоламінами [24]. Крім того, серед чотирьох

основних класів лікарських засобів ББ найімовірніше будуть мати сприятливий вплив на ремоделювання ЛШ під час тривалого лікування, забезпечуючи важливе відновлення зниженої фракції викиду [25]. Для ініціації терапії ББ лікарі повинні переконатися, що пацієнти перебувають у стані еуволемії, а тому, якщо виникає затримка рідини (про що свідчить збільшення маси тіла), то негайно збільшується доза діуретиків, які приймаються одночасно з ББ. Досягнення та підтримка клінічної еуволемії, навіть якщо у пацієнта є серйозні симптоми СН, дозволяє уникнути раннього загострення СН на тлі початку терапії ББ [26]. Через схильність ББ затримувати рідину перевагу має стратегія поєднання ББ і іНЗКТГ2 як перший крок узгодженої дії препаратів. Внаслідок впливу на транспорт натрію та глюкози у проксимальному відділі ниркових каналців іНЗКТГ2 сприяють короточасному осмотичному діурезу [27], що може посилювати здатність цього класу препаратів зменшувати ймовірність погіршення перебігу СН, яке може виникнути швидко після початку лікування ББ [28]. Цей ранній ефект може допомогти мінімізувати ризики затримки рідини на

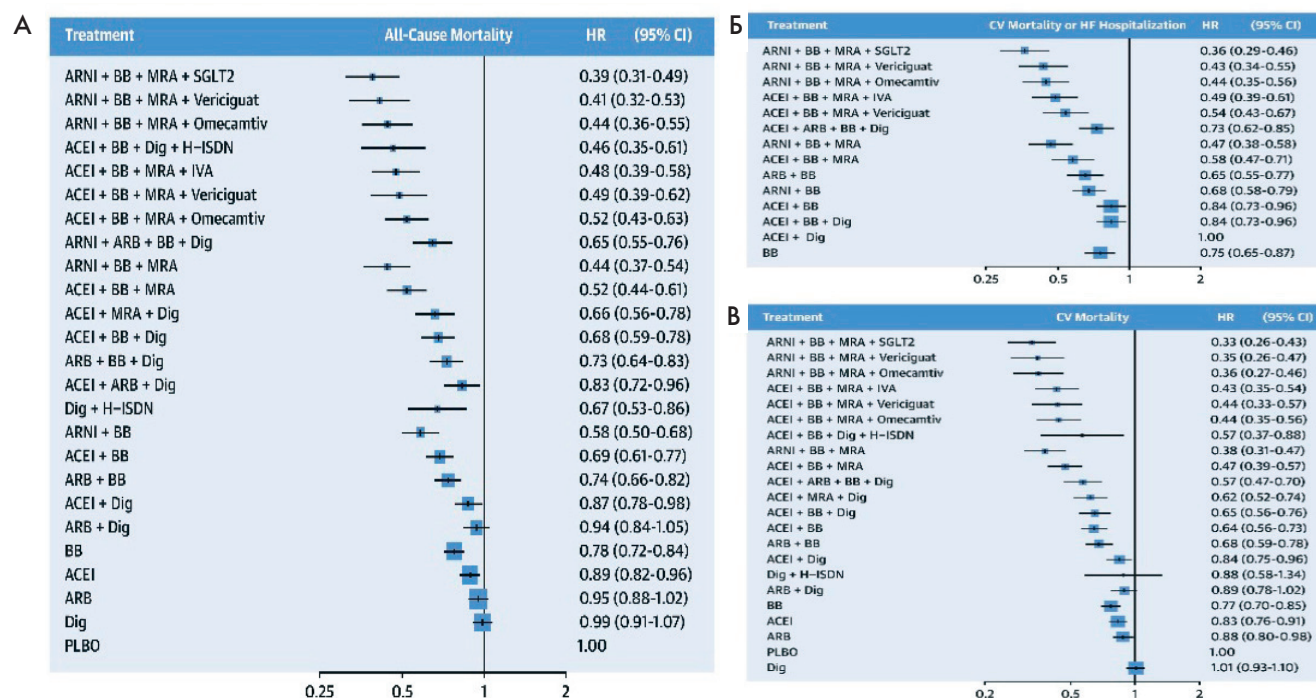


Рис. 9. Ефективність різних комбінацій лікарських засобів щодо зниження смертності з приводу СН (адаптовано за Tromp J. et al., *J Am Coll Cardiol HF*. 2022;10(2):73-84). А – вплив на смертність від усіх причин; Б – вплив на серцево-судинну смертність або госпіталізацію з приводу СН; В – чистий вплив на серцево-судинну смертність. ARNI – сакубітріл/валсартан; BB – бета-блокатор; MRA – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; SGLT2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; Dig – дигоксин; ARB – антагоніст рецепторів до ангіотензину II; ACEI – інгібітори АПФ; IVA – івабрадин; H-ISDN – гідралазин або ізосорбиду динітрат.

Таблиця

Рання ініціація емпагліфозину

Група препаратів	Дні 1–7	Дні 7–14	Дні 14–28	Дні 21–42
ІРАН/ІАПФ	Розпочати (у низькій дозі)	Розпочати або продовжувати і титрувати при переносимості	Титрувати при переносимості	Титрувати при переносимості
ББ	Розпочати (у низькій дозі)	Титрувати при переносимості	Титрувати при переносимості	Титрувати при переносимості
АМР	Розпочати (у низькій дозі)	Розпочати або продовжувати і титрувати при переносимості	Продовжувати і титрувати при переносимості	Продовжувати і титрувати при переносимості
Емпагліфозин або дапагліфозин	Розпочати	Продовжувати	Продовжувати	Продовжувати

старті терапії ББ. Емпагліфозин також має різочий нефропротекторний ефект, про що свідчить уповільнення зниження ШКФ при довготривалій терапії [29]. Цей сприятливий вплив на функцію нирок особливо важливий, оскільки деякі інші основні препарати (наприклад, БРА та АМР) часто погіршують функцію нирок у пацієнтів із СНзНСФ [30]. Важливо, що одночасний початок лікування ББ та іНЗКТГ2 не потребує спеціального моніторингу безпеки або лабораторних досліджень. Як наслідок, здатність пацієнтів переносити комбінацію ББ та іНЗКТГ2, як правило, можна повністю оцінити протягом 2 тижнів після початку амбулаторного лікування обома класами препаратів.

Ці спостереження стали передумовою для пропозиції новітньої, заснованої на доказах стратегії швидкого узгодження, яка дозволяє досягти ініціації усіх чотирьох основних класів препаратів протягом 4 тижнів (рис. 10).

Альтернативні стратегії швидкого узгодження інших груп препаратів також можливі, як і навіть одночасна ініціація усіх 4 груп препаратів (рекомендовано для пацієнтів з інфарктом міокарда). іНЗКТГ2 дапагліфозин і емпагліфозин, додані до терапії іАПФ/ІРАН/ББ/МРА, зменшують ризик серцево-судинної смерті та запобігають погіршенню перебігу СН у пацієнтів із СНзНФВ [28]. Емпагліфозин або дапагліфозин, за відсутності протипоказань або індивідуальної непереносимості.

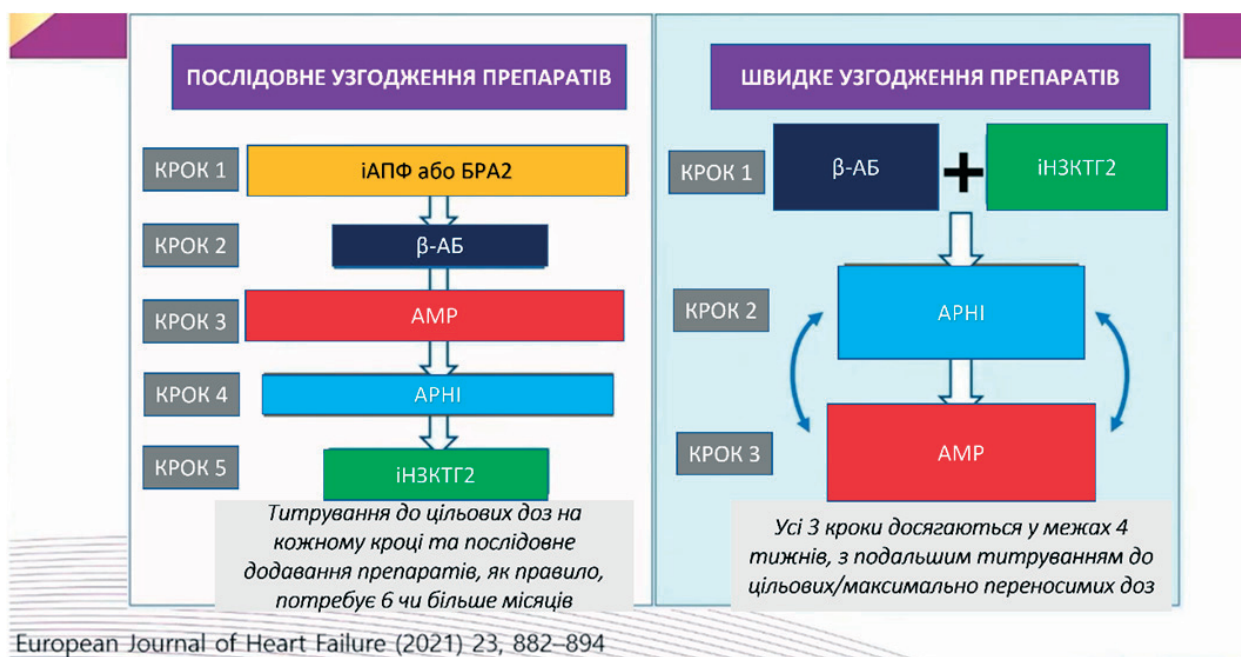


Рис. 10. Варіанти послідовного повільного та пришвидшеного узгодження квадротерапії при СНзНФВ.

симості, рекомендовані всім пацієнтам із СНзНФВ, які вже отримували лікування ІАПФ/ІРАН, ББ та МРА, незалежно від того, чи є у них ЦД чи ні (таблиця).

Стратегію одночасної або швидкої послідовності для чотирикомпонентної терапії в пацієнтів із СНзНФВ варто персоналізувати залежно від характеристик пацієнта. Препарати з чотирьох вищезазначених груп можуть бути швидко узгоджені, розпочинаючи прийом кожної нової групи з інтервалом у кілька днів або, як альтернатива, прийом препаратів з кожної з 4 груп може бути розпочатий одночасно у наївних пацієнтів. Через відсутність досвіду, коли квадротерапія вводиться одночасно або швидко, необхідно ретельно моніторити показники електролітів, функції нирок і АТ. Залежно від переносимості цільова доза може бути досягнута або не досягнута, або за певних обставин може знадобитися зниження дози, щоб забезпечити добру переносимість кожного препарату [28].

Емпагліфлозин у лікуванні серцевої недостатності з проміжною і збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Рандомізоване сліпе плацебо-контрольоване дослідження EMPEROR-Preserved проведено за участю 5988 пацієнтів із симптомами хронічної СН (II–IV ФК за NYHA), підвищеним рівнем натрійуретичного пептиду і збереженою фракцією викиду (ФВ ЛШ > 40 %), щоб оцінити ефективність та безпечність застосування емпагліфлозину в дозі 10 мг 1 раз на добу як доповнення до стандартної терапії [31]. Отримано зниження на 21 % первинної комбінованій кінцевой точки, до якої від-

носили час до першого випадку смерті від ССЗ або підтвердженої госпіталізації з приводу СН. Цей результат здебільшого був зумовлений зниженням кількості госпіталізацій з приводу СН. Пацієнти, які отримували емпагліфлозин, ризик першої госпіталізації зменшився на 29 % порівняно з пацієнтами, що отримували плацебо (259 та 352 пацієнти відповідно), ризику загальної кількості (першої або повторної) госпіталізацій з приводу СН – на 27 % (407 та 541 подія відповідно). Емпагліфлозин також зменшив нахил змін рШКФ через уповільнення швидкості зниження рШКФ/рік: 1,25 мл/(хв·1,73 м²) на рік у пацієнтів на емпагліфлозині та 2,62 мл/(хв·1,73 м²) на рік у пацієнтів на плацебо. Слід зазначити, що користь від прийому емпагліфлозину подібна незалежно від наявності ЦД на початку дослідження. У підгрупі 1983 пацієнтів із ФВ ЛШ 41–49 % у EMPEROR-Preserved емпагліфлозин знизив ризик первинної комбінованої кінцевої точки. Цей самий ефект спостерігали і в підгрупі хворих із СН з ФВ 50–60 %. Емпагліфлозин менше впливав на первинну кінцеву точку та на загальну кількість госпіталізацій, якщо ФВ ЛШ становила понад 62,5 %.

Користь емпагліфлозину для усіх категорій пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. В об'єднаному аналізі досліджень EMPEROR-Preserved і EMPEROR-Reduced за участю 9718 пацієнтів із СН (якого й назвали EMPEROR-POOLED) виявили, що емпагліфлозин знижує ризик госпіталізації через СН у широкому діапазоні ФВ. Зокрема емпагліфлозин скоротив як час до першої госпіталізації з приводу СН, так і загальну

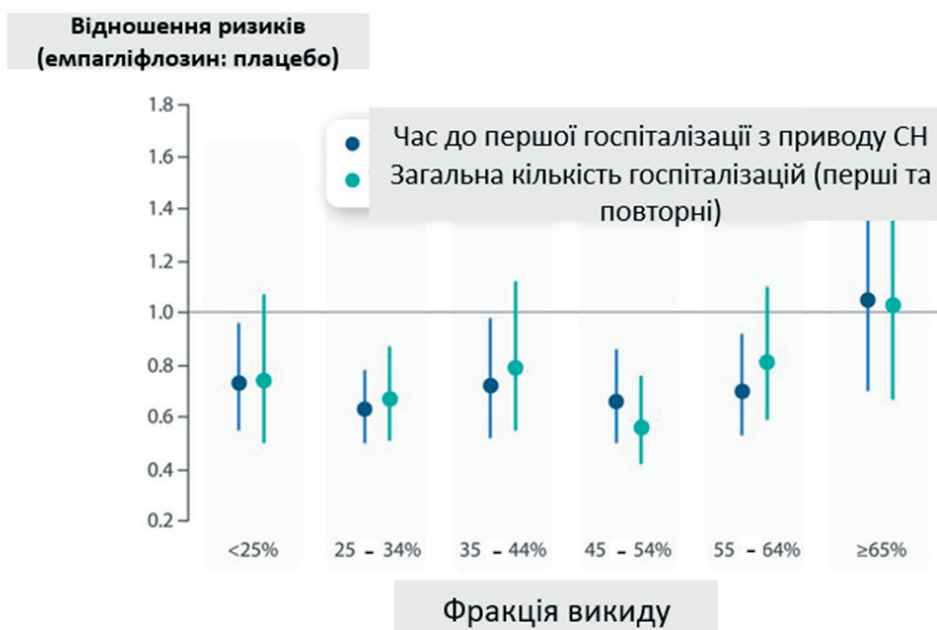


Рис. 11. Вираженість ефекту емпагліфлозину залежно від ФВ ЛШ в пацієнтів із СН. Адаптовано за Milton Packer (Eur Heart J. 2022;43(5):416–24. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab798>).

(першу та повторну) кількість госпіталізацій з приводу СН на подібний рівень (на 25–35 %) у пацієнтів із ФВ 25–65 % (рис. 11) [32].

Вплив на первинну кінцеву точку був подібним у чоловіків і жінок. Дослідження впливу емплагліфлозину на стан здоров'я за допомогою анкети KCCQ-CSS послідовно узгоджувалося з впливом препарату на пацієнтів з різною ФВ ЛШ. У дослідженнях із кандесартаном, спіронолактоном і сакубітрилом/валсартаном дослідники повідомили про лінійну залежність між ФВ та величиною ефекту лікування [32]. Для кожного з цих препаратів найбільш виражене зниження ризику спостерігали в пацієнтів із ФВ ЛШ 30 % або менше; проміжне зниження ризику спостерігали в пацієнтів із ФВ ЛШ від > 30 до 50–55 %. На відміну від цих результатів, ФВ ЛШ не впливала на величину відповіді на емплагліфлозин у більшості пацієнтів із СН, з аналогічним відносним зниженням ризику госпіталізації з приводу СН у пацієнтів із ФВ ЛШ < 30 %, 30–40 %, 40–50 %, або 50–65 %.

Були повідомлення, що чоловіки та жінки по-різному реагують на лікування спіронолактоном і сакубітрилом/валсартаном [32], реакція ж на емплагліфлозин у дослідженнях EMPEROR-Reduced і EMPEROR-Preserved не відрізнялася між чоловіками та жінками.

Закономірність послідовного впливу емплагліфлозину на ризик госпіталізації з приводу СН у більшості пацієнтів та ослаблення впливу на цей показник при найвищій ФВ ЛШ був виявлений лише після ретельного ретроспективного аналізу. Висновок про слабшу відповідь пацієнтів із ФВ ЛШ ≥ 65 % на терапію емплагліфлозином підтверджується не лише моделлю впливу емплагліфлозину на госпіталізацію при СН, а й моделлю впливу препарату на якість життя, за даними анкети KCCQ-TSS.

Проспективних рандомізованих клінічних досліджень, які б залучали виключно пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ ЛШ (СНпзФВ; ФВ ЛШ становить 41–49 %), проведено не було. Усі дані щодо СНпзФВ отримані з ретроспективних аналізів або субаналізів попередніх досліджень щодо СН, у яких частина пацієнтів мали ФВ ЛШ 41–49 %, а зараз вони класифікуються як пацієнти із СНпзФВ. 3-поміж пацієнтів із ФВ ЛШ 41–49 % пацієнти з ФВ ЛШ у нижній частині цього діапазону, здається, реагують на медикаментозне лікування так само, як і пацієнти з СНзНСФ. Отже, може розумно лікувати цих пацієнтів за допомогою засобів, що використовуються для лікування СНзНСФ. Пацієнти з СНпзФВ повинні повторно вимірювати ФВ ЛШ, щоб визначити динаміку розвитку їхнього захворювання. І надалі потрібно

проводити проспективні дослідження, щоб уточнити рекомендації щодо лікування пацієнтів із СНпзФВ.

Госпіталізація з приводу гострої серцевої недостатності як ідеальна відправна точка для початку або оптимізації медикаментозної терапії, що рекомендована настановами з метою зниження високих показників смертності та повторних госпіталізацій [33]. Дослідження DAPA-HF та EMPEROR-Reduced передусім залучали пацієнтів зі стабільною, амбулаторною СН. У дослідження SOLOIST-WHF відбирали пацієнтів з ЦД 2-го типу, що були госпіталізовані через погіршення перебігу СН, та згідно з дизайном дослідження першу дозу сотагліфлозину або плацебо їм призначали до виписування зі стаціонару, після відміни внутрішньовенних діуретиків та стабілізації гемодинаміки або у ранній період після виписування (у середньому протягом 2 діб) [34]. Випробування продемонструвало клінічну користь сотагліфлозину незалежно від того, коли він був призначений (перед виписуванням чи у ранній період після нього). Результат сотагліфлозину може бути екстрапольований і на інші ІНЗКТГ2, зокрема емп- та дапагліфлозин, що показали свою користь при СНзНСФ (EMPEROR-Reduced [36] та DAPA-HF [35]) та при СНпзФВ (EMPEROR-Preserved [31]). Ці препарати не відмінялися під час госпіталізації з приводу погіршення перебігу СН, а їхня ефективність не залежала від супутньої терапії. Щоб визначити ефективність емплагліфлозину при гострій СН, проведено клінічні випробування окремо у таких пацієнтів.

Емплагліфлозин при гострій серцевій недостатності. Нещодавно завершилися дослідження щодо раннього початку терапії емплагліфлозином у пацієнтів, госпіталізованих з приводу гострої СН. У багатоцентровому плацебо-контрольованому пілотному дослідженні EMPA-RESPONSE-ANF рандомізували 80 пацієнтів протягом 24 годин після госпіталізації з приводу гострої СН (з ознаками та симптомами застою рідини) на прийом емплагліфлозину або плацебо у дозі 10 мг/добу протягом 30 днів. Емплагліфлозин виявився безпечним і добре переносився пацієнтами. Він мав незначний, ймовірно через розмір досліджуваної групи, вплив на симптоми, відповідь на діуретик, рівні натрійуретичного пептиду та тривалість перебування в лікарні та значно зменшив комбіновану кінцеву точку – погіршення СН у лікарні, повторну госпіталізацію з приводу СН або смерть через 60 днів – порівняно з плацебо ($p=0,014$) [37].

Ці результати були розширені та підтверджені в дослідженні EMPULSE [38]. У цьому дослідженні 530 пацієнтів, госпіталізованих з приводу гострої та декомпенсованої хронічної СН (33,0 % із впер-

ше встановленою гострою СН та 67,0 % з декомпенсованою хронічною СН), після стабілізації стану рандомізовано на прийом емплагліфозину або плацебо у дозі 10 мг один раз на добу додатково до стандартної терапії протягом 1–5 днів після госпіталізації, незалежно від ФВ ЛШ і статусу діабету. Первинною кінцевою точкою була клінічна користь через 90 днів, що складалася із сукупності випадків смерті, випадків СН (зокрема госпіталізації з приводу СН, екстрені візити з приводу СН та незаплановані амбулаторні візити), час до першої події СН та зміна від вихідного рівня в KCCQ-TSS [38]. У первинному аналізі кожного пацієнта в групі емплагліфозину порівнювали з кожним пацієнтом у групі плацебо в кожній страті (вперше виникла гостра або декомпенсована хронічна СН). Парні порівняння проводилися в ієрархічній послідовності з використанням часу до смерті, за яким слідувала кількість випадків СН, час до першої події СН та різниця ≥ 5 балів у зміні від вихідного рівня в ЗПБ (загальний підсумковий бал за KCCQ-TSS), що визначало тягар і частоту симптомів СН. Потім розраховували стратифікований «коефіцієнт перемог», поєднуючи кількість пере-

мог у групі емплагліфозину, поділену на кількість програшів між стратами. Пацієнти, які отримували емплагліфозин, порівняно з пацієнтами на плацебо з більшою ймовірністю досягали клінічної користі: відповідно 53,9 % проти 39,7 %. Пацієнти, які отримували емплагліфозин, мали на 36 % більше шансів отримати клінічну користь порівняно з плацебо (співвідношення перемог 1,36; 95 % ДІ 1,09–1,68; $p=0,0054$; рис. 12).

Результати були послідовними в різних підгрупах, включаючи групи з різною рШКФ та різною ФВ ЛШ; серйозні небажані події частіше спостерігали в пацієнтів, які отримували плацебо [38]. Як зниження смертності з будь-яких причин і зменшення подій СН, так і поліпшення якості життя сприяли збільшенню кількості перемог у групі емплагліфозину. Первинна кінцева точка є значущою, оскільки дозволяє ієрархічно оцінювати користь емплагліфозину через призму трьох основних цілей нагляду за пацієнтами: покращення виживання, зменшення випадків СН та покращення симптомів (за KCCQ-TSS). Цей ефект був послідовним у багатьох категоріях пацієнтів: зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ, гострою *de novo* СН

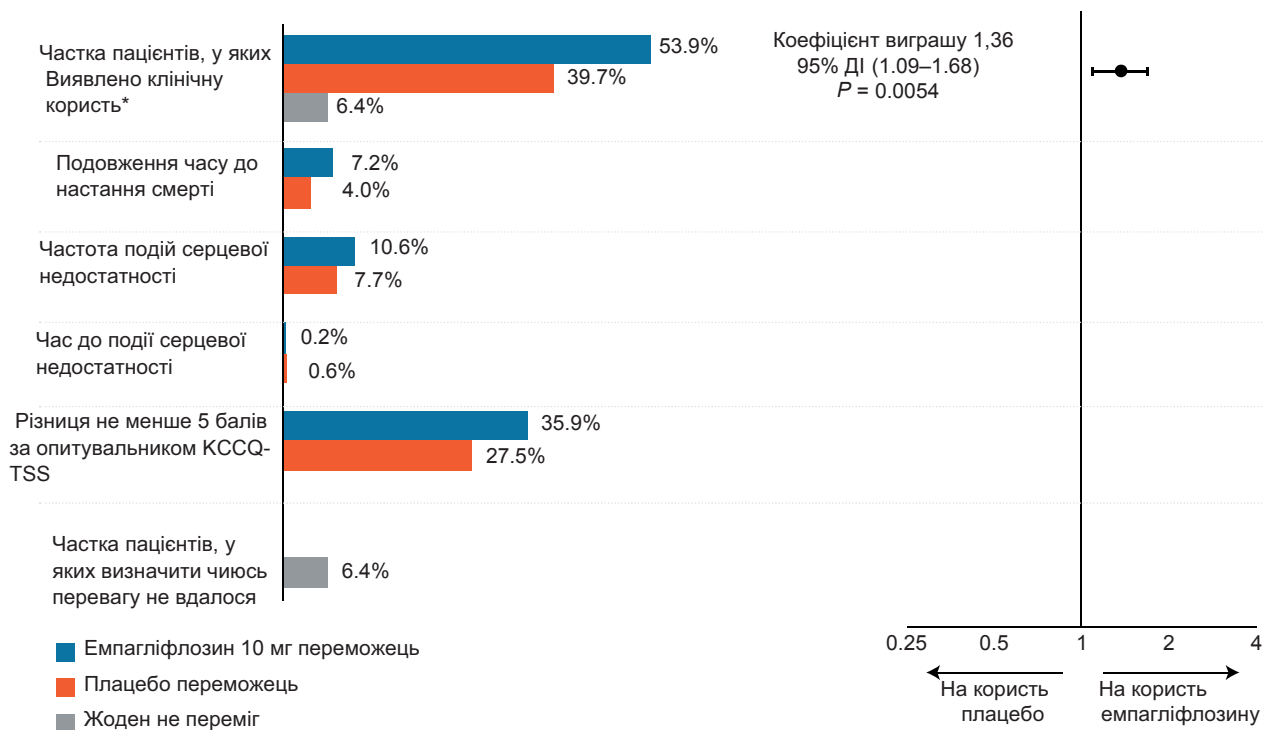


Рис. 12. Відсоток виграшів при попарному порівнянні щодо первинної комбінованої кінцевої точки та її окремих складових у дослідженні EMPULSE. Коефіцієнт стратифікованого виграшу розраховувався за допомогою непараметричного узагальненого попарного порівняння в межах страт з різним статусом СН; дані представлені як оцінка кінцевих точок при парному порівнянні з 95 % довірчою ймовірністю. Для окремих компонентів клінічної користі коефіцієнт виграшу не відображений на рисунку. * Клінічна користь визначалася як ієрархічна сукупність смерті, кількості епізодів СН, часу до першого епізоду та зміни опитувальника KCCQ-TSS від вихідного рівня після 90 днів лікування.

Препарати	Рекомендації	СНзНФВ (ФВ ≤40%)	СНпзФВ (ФВ 41-49%)	СНзбФВ (ФВ ≥50%)
ІРАН	ESC 2021	I	IIb	
	ACC/AHA/HFSA 2022	I	IIb	IIb*†
β-АБ	ESC 2021	I	IIb	
	ACC/AHA/HFSA 2022	I	IIb	
AMP	ESC 2021	I	IIb	
	ACC/AHA/HFSA 2022	I	IIb	IIb*
іНЗКТГ2	ESC 2021	I		
	ACC/AHA/HFSA 2022	I	IIa	

Рис. 13. Актуальні рекомендації щодо лікування СН (адаптовано за McDonagh et al. *Eur Heart J.* 2021, Heidenreich et al. *Circulation*, 2022). * – найвища користь у пацієнтів із ФВ ЛШ, що ближча до 50 %. ESC – Європейське товариство кардіологів; ACC/AHA/HFSA – Американський коледж кардіологів / Американська асоціація серця / Американське товариство із серцевої недостатності; β-АБ – бета-адреноблокатор.

або декомпенсованою хронічною СН, а також у пацієнтів з ЦД або без нього. Емпагліфлозин добре переносився без побоювань щодо небезпечності.

Отже, результати EMPULSE розширюють і доповнюють результати EMPEROR-Reduced та EMPEROR-Preserved, зосереджуючись на пацієнтах, госпіталізованих з приводу гострої СН або гострої декомпенсованої хронічної СН з різними показниками ФВ ЛШ.

Значну частину пацієнтів із гострою СН виписують із мінімальною втратою маси тіла або без неї і, що найважливіше, зі стійкими застійними явищами. Стійкі застійні явища перед виписуванням пов'язані з вищим ризиком повторної госпіталізації та смерті [39]. Тому лікування цих пацієнтів, зокрема діуретиками, потрібно оптимізувати на момент виписування, щоб у пацієнта не було застійних явищ. У тих, хто госпіталізований з гострою декомпенсацією хронічної СН, пероральний прийом оптимальної медичної терапії (ОМТ) треба продовжувати, за винятком можливого зниження дози або відміни певних препаратів, якщо є гемодинамічна нестабільність (симптоматична гіпотензія), серйозне порушення функції нирок або гіперкаліємія. Стабілізувавши гемодинаміку за допомогою внутрішньовенних препаратів, лікування слід оптимізувати ще до виписування пацієнта зі стаціонару [39]. Емпагліфлозин треба призначати пацієнтам з гострою СН або гострою декомпенсацією СН ще до виписування зі стаціонару, бо, на відміну від інших компонентів базової чотирикомпонентної терапії, не потребує титрування та контролю лабораторних показників.

Оптимізація лікування має три основні цілі. По-перше, зняття застійних явищ. По-друге, лікування супутніх захворювань, таких зокрема як дефіцит заліза, які впливають на результат після виписування [40]. По-третє, початок або відновлення пероральної ОМТ, що позитивно впливає на прогноз пацієнта. Дози можуть бути збільшені шляхом титрування перед виписуванням та/або у ранній період після виписування. Рекомендують проводити ранній контрольний візит через 12 тижнів після виписування, щоб оцінити переносимість препарату та початку (якщо цього не було зроблено раніше) та/або підвищення ефективності ОМТ.

Розширення показань до емпагліфлозину.

Отже, беручи до уваги результати EMPEROR-Reduced та EMPEROR-Preserved та EMPULSE, можна стверджувати, що емпагліфлозин є першим препаратом для лікування СН, який значуще знижує ризик серцево-судинної смерті та ризик госпіталізації з приводу СН незалежно від ФВ ЛШ; цей вплив спостерігають як у хворих з ЦД, так і без нього, як у пацієнтів з хронічною СН, так і в пацієнтів з гострою СН. Ґрунтуючись на успішних результатах клінічних випробувань емпагліфлозину у всіх категоріях пацієнтів із СН незалежно від ФВ ЛШ, іНЗКТГ2 у 2022 році вперше були рекомендовані Американським коледжем кардіологів (ACC), Американською асоціацією серця (AHA) та Американським товариством із серцевої недостатності (HFSA) при СНпзФВ та СНзбФВ як препарати з високим рівнем доказовості (IIa); такого рівня доказовості не мають ІРАН, ІАПФ, ББ та AMP (рис. 13).

Конфлікту інтересів немає, обидва автори не є співробітниками компанії «Берінгер Інгельхайм», стаття публікується за сприяння українського представництва «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ».

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження – А.К.; збір матеріалу, написання статті, редагування тексту – О.К., А.К.; підготовка ілюстративного матеріалу – А.К.; підготовка висновків – О.К.

Література

- Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, Di Salvo J, Epifani R, Marfella R, Docimo G, et al. An Overview of the Cardioresenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2022;23:3651. <https://doi.org/10.3390/ijms23073651>
- Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes. Metab.* 2012;14(1):650-57.
- Borges-Júnior FA, Silva Dos Santos D, Benetti A, Polidoro JZ, Wisnivesky ACT, Crajoins RO, Antônio EL, Jensen L, Caramelli B, Malnic G, Tucci PJ, Girardi ACC. Empagliflozin Inhibits Proximal Tubule NHE3 Activity, Preserves GFR, and Restores Euvolemia in Nondiabetic Rats with Induced Heart Failure. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(7):1616-29. doi: 10.1681/ASN.2020071029.
- Trum M, Riechel J, Wagner S. Cardioprotection by SGLT2 Inhibitors-Does It All Come Down to Na⁺? *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7976. doi: 10.3390/ijms22157976.
- Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-17. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7. Epub 2018. PMID: 30132036.
- Kolijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, Carrizzo A, Zhazykbayeva S, Kovács Á, Fülöp GÁ, 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 Gα oxidation. *Cardiovasc Res.* 2021;117(2):495-507. doi: 10.1093/cvr/cvaa123. PMID: 32396609.
- Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA et al.; EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(3):243-55. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.008.
- Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, Zuo F, Quan A, Farkouh ME, Fitchett DH, Goodman SG, Goldenberg RM, Al-Omran M, Gilbert RE, Bhatt DL, Leiter LA, Jüni P, Zinman B, Connelly KA. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardiLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2019;140(21):1693-702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
- Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, McGuire DK, Pitt B, Scirica BM, Austin B, Drazner MH, Fong MW, Givertz MM, Gordon RA, Jermyn R, Katz SD, Lamba S, Lanfear DE, LaRue SJ, Lindenfeld J, Malone M, Margulies K, Mentz RJ, Mutharasani RK, Pursley M, Umpierrez G, Kosiborod M. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation.* 2019;140(18):1463-1476. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929.
- Singh JSS, Mordi IR, Vickneson K, Fathi A, Donnan PT, Mohan M, Choy AMJ, Gandy S, George J, Khan F, Pearson ER, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial. *Diabetes Care.* 2020;43(6):1356-1359. doi: 10.2337/dc19-2187.
- Yurista SR, Silljé HHW, Oberdorf-Maass SU, Schouten EM, Pavez Giani MG, Hillebrands JL, van Goor H, van Veldhuisen DJ, de Boer RA, Westenbrink BD. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(7):862-873. doi: 10.1002/ehf.1473.
- Nielsen R, Møller N, Gormsen LC, Tolbod LP, Hansson NH, Sørensen J, Harms HJ, Frøkiær J, Eiskjaer H, Jespersen NR, Mellemkjaer S, Lassen TR, Pryds K, Bøtker HE, Wiggers H. Cardiovascular Effects of Treatment With the Ketone Body 3-Hydroxybutyrate in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation.* 2019;139(18):2129-2141. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036459.
- Mullens W, Martens P, Forouzan O, Dauw J, Vercammen J, Luwel E, Ceyssens W, Kockaerts V, Ameloot K, Dupont M. Effects of dapagliflozin on congestion assessed by remote pulmonary artery pressure monitoring. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2071-2073. doi: 10.1002/ehf.12850.
- Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(12):1180-93. doi: 10.1111/dom.12572.
- García-Ropero Á, Santos-Gallego CG, Badimon JJ. The anti-inflammatory effects of SGLT inhibitors. *Aging (Albany NY).* 2019;11(16):5866-5867. doi: 10.18632/aging.102175.
- Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, Jancev M, Hollmann MW, Weber NC, Coronel R, Zuurbier CJ. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia.* 2018;61(3):722-726. doi: 10.1007/s00125-017-4509-7.
- SGLT2 Inhibitors and Heart Failure Outcomes. *US Pharm.* 2020;45(2):18-22
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
- Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, Woerle HJ, Hantel S, George JT, Johansen OE, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart fail-

- ure risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2018;F;39(5):363-370. doi: 10.1093/eurheartj/ehx511.
20. Javed Butler, Milton Packer, Gerasimos Filippatos, Joao Pedro Ferreira, Cordula Zeller, Janet Schnee, Martina Brueckmann, Stuart J Pocock, Faiez Zannad, Stefan D Anker, Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction, *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 5, 2022, Pages 416–426, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab798>
 21. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiere E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
 22. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, van der Meer P, Anand IS, Lam CSP, Voors AA. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2022;10(2):73-84. doi: 10.1016/j.jchf.2021.09.004.
 23. Packer M, McMurray JJV. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):882-894. doi: 10.1002/ejhf.2149.
 24. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–2007
 25. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, Chittams J, Konstam MA, Udelson JE. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2001;141(6):899-907. doi: 10.1067/mhj.2001.115584.
 26. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P; CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005;112(16):2426-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320.
 27. Boersma EM, Beusekamp JC, Ter Maaten JM, Figarska SM, Danser AHJ, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Heerspink HJL, Damman K, Voors AA. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(1):68-78. doi: 10.1002/ejhf.2066.
 28. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, Giannetti N, Januzzi JL, Piña IL, Lam CSP, Ponikowski P, Sattar N, Verma S, Brueckmann M, Jamal W, Vedin O, Peil B, Zeller C, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021;42(13):1203-1212. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1007.
 29. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Hauske SJ, Brueckmann M, Pfarr E, Schnee J, Wanner C, Packer M. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation*. 2021;143(4):310-321. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685.
 30. Vardeny O, Wu DH, Desai A, Rossignol P, Zannad F, Pitt B, Solomon SD; RALES Investigators. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients With severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(20):2082-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.048.
 31. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Schnaidt S, Zeller C, Schnee JM, Anker SD. 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.
 32. Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Anker SD. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022;F;43(5):416-426. doi: 10.1093/eurheartj/ehab798.
 33. Tomasoni D, Fonarow GC, Adamo M, Anker SD, Butler J, Coats AJS, Filippatos G, Greene SJ, McDonagh TA, Ponikowski P, Rosano G, Seferovic P, Vaduganathan M, Voors AA, Metra M. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(3):431-441. doi: 10.1002/ejhf.2397.
 34. Docherty KF, McMurray JJV. SOLOIST-WHF and updated meta-analysis: sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors should be initiated in patients hospitalized with worsening heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(1):27-30. doi: 10.1002/ejhf.2075.
 35. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, DeMets DL, Sabatine MS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM, Desai AS, Diez M, Howlett JG, Katova T, Ljungman CEA, O'Meara E, Petrie MC, Schou M, Verma S, Vinh PN, Solomon SD, McMurray JJV. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*. 2020;41(25):2379-2392. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa183.
 36. Verma S, Dhingra NK, Butler J, Anker SD, Ferreira JP, Filippatos G, Januzzi JL, Lam CSP, Sattar N, Peil B, Nordaby M, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Reduced trial committees and investigators. Empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in addition to background therapies and therapeutic combinations (EMPEROR-Reduced): a post-hoc analysis of a randomised, double-blind trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(1):35-45. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00292-8.
 37. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, van Eck JWM, Heerspink HJL, Voors AA. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):713-722. doi: 10.1002/ejhf.1713.
 38. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, Angermann CE, Biegus J, Blatchford J, Collins SP, Ferreira JP, Grauer C, Kosiborod M,

- Nassif ME, Psotka MA, Brueckmann M, Teerlink JR, Voors AA. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(5):826-834. doi: 10.1002/ejhf.2137.
39. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray J, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(6):544-58. doi: 10.1002/ejhf.289.
40. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10266):1895-1904. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32339-4.

Changing the «rules of the game» in the treatment of patients with heart failure: a focus on empagliflozin

O.O. Kutsyn, A.V. Kedyk

Uzhhorod National University

SGLT2 inhibitors are drugs that «changed the rules of the game» in endocrinology, cardiology and nephrology. Empagliflozin has notable cardio-renal organoprotective properties regardless of the presence of type 2 diabetes and it is probably the most versatile molecule among SGLT2 inhibitors. The mechanisms of simultaneous empagliflozin blockade of SGLT2-channels and NHE3-channels were considered in scientific review as the cause of the natriuretic effect of the drug. NHE channels blockade in myocardial cells causes a decrease in the load of cells with sodium and calcium. Attention is focused on the ability of empagliflozin to lower blood pressure, selectively reduce the volume of interstitial fluid, affect the geometry of the LV, inhibiting its remodeling. The first large EMPA-REG OUTCOME trial in patients with atherosclerotic cardiovascular disease was reviewed, which found a clinically meaningful effect of empagliflozin on 3P-MACE, reduced risk of cardiovascular death, all-cause death, and heart failure hospitalization. It was analyzed the results of studies of empagliflozin in patients with chronic heart failure (CHF) with different LVEF and in patients with acute heart failure (AHF) (EMPEROR-REDUCED, EMPEROR-PRESERVED and EMPULSE). Attention is focused on the fact that empagliflozin currently has a sufficient evidence base to be a mandatory drug for the whole spectrum of patients with CHF and AHF with an early start of therapy even before discharge from the hospital.

Key words: sodium-dependent glucose cotransporter type 2 inhibitors, empagliflozin, new class of drugs, glucose re-absorption, heart failure, diabetes mellitus.