

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА ПРИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

¹Гололобова И.А., ¹Романова Э.В., ¹Сипров А.В., ¹Семенова Е.В.

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: alek-s13@mail.ru

Ингибиторы натрийглюкозного котранспортера – новая группа гипогликемических препаратов с быстро расширяющимися перспективами применения, выходящими далеко за пределы лечения сахарного диабета 2 типа. По данным клинических исследований установлено наличие у препаратов этой группы кардиоренотективных свойств, в частности у эмпаглифлозина. Это актуализирует их использование в лечении коморбидных патологий как у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, так и без него. Цель: систематизировать данные о терапевтических эффектах ингибитора натрийглюкозного котранспортера эмпаглифлозина у коморбидных пациентов (с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической болезнью почек) и акцентировать внимание врачей на современные возможности его применения при коморбидной патологии. В ходе работы коллективом авторов было проанализировано из базы данных MEDLINE и PubMed 30 литературных источников, в том числе публикации последних 5 и 10 лет. В ходе проведенного анализа получены данные о преимуществах терапии эмпаглифлозином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском, а также больных сахарным диабетом в сочетании с хронической болезнью почек и хронической сердечной недостаточностью. Эти эффекты не коррелируют с гипогликемическим действием данного препарата и обусловлены иными механизмами, природа которых до конца не выяснена. Это подчеркивает актуальность дальнейших исследований ингибиторов натрийглюкозного котранспортера у пациентов с сочетанной патологией и расширяет представление врачей о фармакодинамике эмпаглифлозина, а также подтверждает патофизиологическую общность кардиоренальных изменений.

Ключевые слова: ингибитор натрийглюкозного котранспортера эмпаглифлозин, сахарный диабет 2 типа, коморбидность, сердечная недостаточность, сниженная фракция выброса.

PROSPECTS FOR THE USE OF EMPAGLIFLOZIN IN COMORBID PATHOLOGY: THE RESULTS OF CLINICAL TRIALS

¹Gololobova I.A., ¹Romanova E.V., ¹Siprov A.V., ¹Semenova E.V.

¹ N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: alek-s13@mail.ru

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors are a new group of hypoglycemic drugs with rapidly expanding application prospects that go far beyond the treatment of type 2 diabetes mellitus. According to clinical studies, the drugs of this group have been shown to have cardiorenoprotective properties, in particular for empagliflozin. This makes them relevant for the treatment of comorbid pathologies in patients with and without type 2 diabetes mellitus. The aim: to systematize data on the therapeutic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin in comorbid patients (with cardiovascular diseases and chronic kidney disease) and to focus the attention of doctors on the modern possibilities of its use in comorbid pathology. We analyzed 30 literary sources including publications of the last 5 and 10 years in MEDLINE and PubMed databases. The analysis provided data on the benefits of empagliflozin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk, as well as patients with diabetes mellitus in combination with chronic kidney disease and chronic heart failure. These effects do not correlate with the hypoglycemic effect of this drug and are due to other mechanisms, the nature of which has not been fully elucidated. This emphasizes the relevance of further studies of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with combined pathology and expands the understanding of physicians about the pharmacodynamics of empagliflozin, and confirms the pathophysiological commonality of cardiorenal changes.

Keywords: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin, type 2 diabetes mellitus, comorbidity, heart failure, reduced ejection fraction.

Ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2 – относительно новый класс лекарственных препаратов, называемый «современной золушкой» в медицине, в частности в

эндокринологии и кардиологии [1]. Вскоре после внедрения их в практику терапии сахарного диабета 2 типа при исходно скромном гипогликемическом потенциале препараты этого класса стремительно выбились в лидеры, став одними из самых обсуждаемых и многообещающих кардиоренопротекторных средств, а также были включены в рекомендации по лечению некоторых неэндокринных заболеваний в качестве основных препаратов [2; 3]. Наилучшая доказательная база касательно пользы глифлозинов накоплена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (нФВ) на фоне сахарного диабета 2 типа (СД2) [4; 5]. Также получен ряд данных, свидетельствующих об их эффективности у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ (сФВ) и другими сочетанными патологиями [3; 6]. Результаты клинических исследований не всегда были однозначными в отношении разных препаратов данного класса (снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний только у пациентов с нФВ при приеме дапаглифлозина, более частое развитие диареи и тяжелой гипогликемии на фоне использования сотаглифлозина по сравнению с плацебо) [7; 8]. Для эмпаглифлозина в большинстве работ результаты исследований были благоприятными (снижение риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с нФВ и сФВ, отсутствие повышенного риска гипогликемии [9; 10]).

Цель исследования: систематизировать данные о терапевтических эффектах ингибитора натрийглюкозного котранспортера эмпаглифлозина у коморбидных пациентов (с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической болезнью почек) и акцентировать внимание врачей на современные возможности его применения при коморбидной патологии.

Материалы и методы исследования. Проанализирована и систематизирована актуальная информация из 80 литературных источников из баз данных PubMed и MEDLINE, 30 литературных источников представлено в списке литературы за 2015-2025 гг. Следовали современным принципам подготовки современных обзоров в соответствии с протоколом Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [11]. На основе контент-анализа научных статей в цитированных базах были определены ключевые слова: «ингибиторы натрийглюкозного котранспортера», «сахарный диабет 2 типа», «коморбидность», «сердечная недостаточность», «сниженная фракция выброса».

Эмпаглифлозин – конкурентный избирательный ингибитор натрийглюкозного котранспортера 2 типа обратимого действия. Он подавляет реабсорбцию глюкозы из проксимальных почечных канальцев, параллельно немного снижая реабсорбцию натрия, что в совокупности способствует увеличению осмолярности мочи и незначительно увеличивает диурез, соответственно уменьшая задержку жидкости и в некоторой степени снижая АД [2; 3; 12]. Индуцируемая препаратом глюкозурия, помимо собственно гипогликемического эффекта, вносит вклад в небольшое снижение массы тела [5]. Таким образом, исходя из

основного механизма действия, ожидалось дополнительные терапевтические эффекты при сопутствующих заболеваниях ССС, в частности ХСН, артериальной гипертензии (АГ), а также при ожирении и метаболическом синдроме, которые нашли подтверждение в ряде клинических исследований [3; 5; 7].

Эмпаглифлозин при ХСН

Согласно действующим российским рекомендациям по лечению ХСН (2024) эмпаглифлозин наряду с дапаглифлозином рекомендован для лечения пациентов с нФВ и наличием симптомов ХСН для снижения риска смерти и частоты госпитализаций вне зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего СД 2 типа (класс рекомендаций IA) [4]. По данным исследования EMPEROR-Reduced, совокупный риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН снижался на 25% при терапии эмпаглифлозином в сравнении с плацебо, при этом собственно смертность достоверно снижалась на 8% [13]. При этом влияние эмпаглифлозина на исходы ХСН было клинически значимым и аналогичным у пациентов с ФВ от <25% до <65%, но не было значимым у пациентов с ФВ $\geq 65\%$ [14; 15].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Santos-Gallego C.G. с соавторами, изучали влияние эмпаглифлозина на функцию и размеры левого желудочка, функциональную способность и качество жизни у больных с нФВ ($n = 84$), не страдающих диабетом. Было показано, что при лечении эмпаглифлозином в дозе 10 мг 1 р./сут. в течение 6 месяцев наблюдалось значительное снижение конечного диастолического объема ЛЖ ($-25,1 \pm 26,0$ мл против $-1,5 \pm 25,4$ мл для эмпаглифлозина по сравнению с плацебо соответственно; $p < 0,001$) и конечного систолического объема ЛЖ ($-26,6 \pm 20,5$ мл против $-0,5 \pm 21,9$ мл для эмпаглифлозина по сравнению с плацебо; $p < 0,001$), а также уменьшение массы ЛЖ ($-17,8 \pm 31,9$ г против $4,1 \pm 13,4$ г для эмпаглифлозина по сравнению с плацебо соответственно; $p < 0,001$) и повышение ФВ ЛЖ ($6,0 \pm 4,2$ по сравнению с $-0,1 \pm 3,9$; $p < 0,001$). У пациентов, получавших эмпаглифлозин, наблюдалось значительное улучшение показателей потребления кислорода ($1,1 \pm 2,6$ мл/мин./кг против $-0,5 \pm 1,9$ мл/мин./кг для эмпаглифлозина по сравнению с плацебо соответственно; $p = 0,017$), результатов 6-минутного теста ходьбы (81 ± 64 м против -35 ± 68 м; $p < 0,001$) и качества жизни («Канзас-Сити Кардиомиопатия Опросник» $-12:21 \pm 18$ против 2 ± 15 ; $p < 0,001$) [16].

В двойном слепом исследовании EMPEROR-Preserved (2021) с участием 5988 больных с ХСН II, III, IV ФК и ФВ более 40% также было показано, что терапия эмпаглифлозином снижает риск смерти от кардиоваскулярной патологии или частоту госпитализации из-за ХСН на 21% у больных с сФВ, независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета [10].

Предполагаемый механизм кардиопротективного действия эмпаглифлозина и снижения риска развития сердечно-сосудистых событий, вероятно, связан с его основным

механизмом действия. Ингибирование натрийглюкозного котранспортера и снижение реабсорбции глюкозы в почках с последующим выведением ее с мочой может способствовать переключению метаболизма миокарда с использования глюкозы на потребление жирных кислот, кетоновых тел и аминокислот с разветвлённой цепью, что повышает энергетику миокарда и может способствовать улучшению его сократительной способности. Следует, однако, отметить, что кардиопротекторный эффект неспецифичен для всех гипогликемических средств, а лишь для отдельно взятых представителей данной фармакологической группы, что несколько противоречит данной теории. Гемодинамические изменения с уменьшением застойных явлений и снижением преднагрузки на сердце благодаря диуретическому и натрийуретическому эффектам и постнагрузки на сердце в связи со снижением жесткости артерий и сосудистого сопротивления [16] также может частично объяснять кардиопротекторный эффект, но все эти изменения в еще большей мере характерны для салуретиков (тиазидных и петлевых диуретиков), однако их кардиопротекторные эффекты далеко не так убедительны. В ряде исследований на фоне терапии эмпаглифлозином также отмечались следующие изменения: поляризация макрофагов в сторону фенотипа M2 и подавление экспрессии провоспалительных факторов, улучшение функции митохондрий и ингибирование окислительного стресса [15], снижение уровня активных форм кислорода, ассоциированных с TNF- α , в эндотелиальных клетках микрососудов и коронарных артерий [1]. Все эти изменения могут быть как результатом прямого влияния препарата, так и просто следствием его первичных эффектов, уменьшения застойных явлений, улучшения метаболических процессов в органах.

Эмпаглифлозин при ожирении и метаболическом синдроме

По данным субанализов исследования EMPEROR-Reduced было показано небольшое, но статистически значимое снижение массы тела у пациентов с ХСН [17]. В разных группах пациентов показано дозозависимое снижение массы тела на 2-5%.

В недавнем исследовании с участием пациентов ($n = 43$) с преддиабетом и сахарным диабетом 2 типа терапия эмпаглифлозином в дозе 10 мг 1 раз в день на протяжении 3 месяцев была ассоциирована со статистически значимым снижением массы тела: средняя масса тела пациентов снижалась на $2,96 \pm 1,96$ кг (3,8%), ИМТ – на $1,1 \pm 0,71$ кг/м² (3,72%) ($p < 0,001$), причем снижение массы тела было более значимым у мужчин. Снижение массы тела происходит за счет уменьшения объема внутрисосудистой и внесосудистой жидкости, выведения калорий через глюкозурию, что приводит к уменьшению жировой ткани в организме, и других неизвестных пока механизмов [18].

Данные о влиянии эмпаглифлозина на липидный профиль разнятся от нейтрального эффекта до небольшого улучшения показателей липидного профиля. Интересны результаты

российского исследования метаболических эффектов эмпаглифлозина у пациентов с ишемической болезнью сердца и СД2 после планового чрескожного коронарного вмешательства. Было продемонстрировано, что прием эмпаглифлозина на протяжении года после планового хирургического вмешательства приводит к снижению общего холестерина (ХС) на 5,56% ($p < 0,05$), ЛПНП на 3,67% ($p < 0,05$), а также сокращению площади висцеральной и подкожной жировой ткани на 5,8% и 3,5% ($p < 0,05$) соответственно [19].

Эмпаглифлозин при АГ

Данные по влиянию эмпаглифлозина на уровень артериального давления ограничены. В различных исследованиях были получены противоречивые результаты: от нейтрального до небольшого антигипертензивного действия (снижение АД в пределах 3-5 мм рт. ст.) [20; 21].

На предмет оценки влияния эмпаглифлозина на уровень систолического и диастолического артериального давления были проанализированы данные исследований III фазы EMPA-REG BP у пациентов с СД2 и АГ, получавших эмпаглифлозин в течение 12 недель (когорты 1, $n = 823$), а также четырех базовых клинических исследований III фазы (EMPA-REG MONO, EMPA-REG MET, EMPA-REG METSU и EMPA-REG PIO) у пациентов с СД2, получавших эмпаглифлозин в течение 24 недель (когорты 2, $n = 2477$). Было показано, что в обеих когортах эмпаглифлозин способствовал снижению уровня систолического и диастолического АД ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо), не увеличивая частоту сердечных сокращений. На фоне терапии эмпаглифлозином также наблюдалось снижение пульсового давления (скорректированная средняя разница по сравнению с плацебо: -2,3 мм рт. ст. в обеих когортах), артериального давления (САД; когорты 1, -2,3 мм рт. ст.; когорты 2, -2,1 мм рт. ст.) ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Была отмечена тенденция к снижению амбулаторного индекса артериальной жесткости при приеме эмпаглифлозина в когорте 1 ($p = 0,059$ по сравнению с плацебо) [22].

По данным анализа трех рандомизированных плацебо контролируемых исследований, включавших пациентов с СД2 и сохраненной функцией почек ($n=16$), СД2 и хронической болезнью почек (ХБП) ($n=17$) и недиабетической ХБП ($n=16$), терапия эмпаглифлозином способствовала снижению скорости пульсовой волны [-0,16 м/с, 95% ДИ: -0,26; -0,06, $p=0,002$], уровня систолического АД в среднем на 5 мм рт. ст. в группе пациентов с СД2 (95% ДИ: от -9 до -1 мм рт. ст., $p=0,015$), на 7 мм рт. ст. (95% ДИ: от -12 до -2 мм рт. ст., $p=0,0097$) в группе СД2-ХБП и на 4 мм рт. ст. в группе ХБП (95% ДИ: от -9 до 0 мм рт. ст., $p=0,066$) по сравнению с плацебо. Отмечалось снижение чувствительности эритроцитов к натрию, что коррелировало с увеличением гематокрита, указывая на улучшение функции эндотелиального гликокаликса. Таким образом, эмпаглифлозин достоверно снижал жесткость артериальной стенки, а также уровень артериального давления [23]. Механизмы, с помощью которых

эмпаглифлозин снижает артериальное давление и повышает эластичность артерий, до конца не изучены, но могут быть связаны с улучшением гликемического контроля, снижением массы тела, уменьшением объема циркулирующей крови в результате осмотического диуреза, ингибированием окислительного стресса в тканях сердечно-сосудистой системы [22].

Эмпаглифлозин при ХБП

Исследование EMPA-REG OUTCOME показало, что эмпаглифлозин замедляет прогрессирование хронической болезни почек, снижает частоту терминальной почечной недостаточности и смертности от почечных причин у пациентов с сахарным диабетом на фоне терапии эмпаглифлозином. Механизм действия препарата включает как системные, так и почечные эффекты, такие как снижение гиперфльтрации, артериального давления, гипергликемии, увеличение экскреции натрия, а также ингибирование явлений воспаления и фиброзных изменений в почках, что способствует улучшению почечной функции у пациентов с диабетической нефропатией [24; 25]. Механизмы ренопротективного действия эмпаглифлозина могут также включать стимуляцию дистального натрийуреза с включением тубулогломерулярной обратной связи, а также, возможно, активацию внутренних регенеративных механизмов с репопуляцией клубочков опосредованной юкстагломерулярными клетками рениновой линии, функционирующих в качестве предшественников многих типов клубочковых клеток при заболеваниях почек [26].

Двойное слепое рандомизированное исследование 3 фазы EMPEROR-Preserved, проведенное с 2017 по 2021 год, позволило оценить эффективность и безопасность приема эмпаглифлозина в дозе 10 мг у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ. Применение эмпаглифлозина позволяет замедлить снижение почечной функции с течением времени, независимо от тяжести ХБП [27; 28].

Также в исследовании EMPA-REG RENAL у больных с сахарным диабетом 2 типа эмпаглифлозин способствовал снижению плазменной концентрации креатинина, частоты развития протеинурии и более позднему началу заместительной терапии недостаточной функции почек [29].

Антиальбуминурический эффект эмпаглифлозина был отмечен и в других исследованиях у пациентов с СД2 [30].

Согласно результатам клинических исследований имеются убедительные данные о наличии у эмпаглифлозина плеiotропных органопротективных эффектов, которые могут быть высоко востребованы при коморбидной патологии. Среди всех групп сахароснижающих препаратов схожее многообразие эффектов наблюдается также у агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, однако без столь выраженного кардиопротекторного эффекта при ХСН.

Из несахароснижающих средств с аналогичными плейотропными органопротекторными эффектами следует отметить препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и сартаны. Их терапевтические эффекты при ХСН и ХБП непосредственно связаны с нейрогуморальными эффектами, а влияние на тканевое ремоделирование сопровождается существенными гемодинамическими изменениями. В отличие от них ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2 не оказывают столь выраженного влияния на гемодинамику, более того, далеко не во всех клинических исследованиях удалось подтвердить значимое снижение АД. Хотя стимуляция глюкозурии и особенно натрийуреза считается важным потенциальным механизмом тканевых протекторных эффектов глифлозинов, межиндивидуальная вариабельность гемодинамических ответов на терапию не позволяет окончательно определиться с наличием или отсутствием у них стойкого гипотензивного эффекта. Ключевые механизмы кардио- и ренопротективных эффектов ингибиторов натрийглюкозного котранспортера, вероятно, пока еще не обнаружены. В то же время ответ на этот вопрос может лежать в плоскости патофизиологических аспектов кардиоренального синдрома, а именно тонких, пока недостаточно изученных биохимических взаимосвязей между метаболизмом данных органов. Таким образом, дальнейшее изучение механизмов органопротекторного действия глифлозинов может способствовать лучшему пониманию патофизиологии кардиоренального континуума.

Заключение. Применение эмпаглифлозина у коморбидных пациентов способствует снижению риска сердечно-сосудистых событий, а также осложнений со стороны почек независимо от наличия СД2.

Кардио- и ренопротекторное действие эмпаглифлозина опосредуется различными механизмами, до конца еще не изученными. Среди предполагаемых механизмов органопротекторного действия могут иметь значение снижение пред- и постнагрузки на сердце, оптимизация метаболических изменений в миокарде и влияние на системный метаболизм, а также подавление экспрессии провоспалительных цитокинов и ингибирование окислительного стресса, влияние на почечную гемодинамику и канальцевую функцию почек.

Крупные клинические исследования установили преимущества применения эмпаглифлозина у пациентов с ХСН с нФВ, что позволило включить данный препарат в действующие российские рекомендации. Раннее и значительное улучшение клинических исходов, вероятно, объясняется эффектами, выходящими за рамки снижения гипергликемии. Обращает на себя внимание взаимосвязь кардио- и ренопротекторного эффекта препарата, что вписывается в концепцию единого кардиоренального континуума. Патогенетические механизмы, объединяющие процессы прогрессирования кардиоренального ремоделирования,

также могут быть задействованы в реализации фармакологических эффектов эмпаглифлозина. В то же время многоплановость протективного действия эмпаглифлозина может снизить риск полипрагмазии у коморбидных пациентов.

Список литературы

1. Karakasis P., Fragakis N., Kouskouras K., Karamitsos T., Patoulias D., Rizzo M. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with acute coronary syndrome: a modern Cinderella? // Clin. Ther. 2024. Vol. 46. Is. 11. P. 841–850. DOI: 10.1016/j.clinthera.2024.06.010.
2. Packer M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Pocock S.J., Sattar N., Brueckmann M., Jamal W., Cotton D., Iwata T., Zannad F. Empagliflozin in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and volume overload: EMPEROR-Reduced trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2021. Vol. 77. Is. 11. P. 1381–1392. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.033.
3. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K., Goodrich E.L., Bonaca M.P., Mosenzon O., Kato E.T., Cahn A., Furtado R.H.M., Bhatt D.L., Leiter L.A., McGuire D.K., Wilding J.P.H., Sabatine M.S. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials // Lancet. 2019. Vol. 393. P. 31–39. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
4. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Васюк Ю.А., Виллевальде С.В., Виноградова Н.Г., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Готье С.В., Гринштейн Ю.И., Довженко Т.В., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Жиров И.В., Затейщиков Д.А., Звартау Н.Э., Иртюга О.Б., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Мацкеплишвили С.Т., Михайлов Е.Н., Насонова С.Н., Нарусов О.Ю., Недогода С.В., Недошивин А.О., Овчинников А.Г., Орлова Я.А., Перепеч Н.Б., Погосова Н.В., Римская Е.М., Самко А.Н., Саидова М.А., Сапельников О.В., Сафиуллина А.А., Ситникова М.Ю., Скворцов А.А., Скибицкий В.В., Стукалова О.В., Тарловская Е.И., Терещенко А.С., Чесникова А.И., Федотов П.А., Фомин И.В., Хасанов Н.Р., Шевченко А.О., Шапошник И.И., Шария М.А., Шляхто Е.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 // Российский кардиологический журнал. 2024. Т. 29. № 11. С. 6162. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162.
5. Griffin M., Rao V.S., Ivey-Miranda J., Fleming J., Mahoney D., Maulion C., Suda N., Siwakoti K., Ahmad T., Jacoby D., Riello R., Bellumkonda L., Cox Z., Collins S., Jeon S., Turner J.M., Wilson F.P., Butler J., Inzucchi S.E., Testani J.M. Empagliflozin in heart failure: diuretic and

cardiorenal effects // *Circulation*. 2020. Vol. 142. Is. 11. P. 1028–1039. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691.

6. Zannad F., Ferreira J.P., Pocock S.J., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Brueckmann M., Ofstad A.P., Pfarr E., Jamal W., Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials // *Lancet*. 2020. Vol. 396. P. 819–829. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.

7. Kato E.T., Silverman M.G., Mosenzon O. Zelniker T.A., Cahn A., Furtado R.H.M., Kuder J., Murphy S.A., Bhatt D.L., Leiter L.A., McGuire D.K., Wilding J.P.H., Bonaca M.P., Ruff C.T., Desai A.S., Goto S., Johansson P.A., Gause-Nilsson I., Johanson P., Langkilde A.M., Raz I., Sabatine M.S., Wiviott S.D. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus // *Circulation*. 2019. Vol. 139. Is. 22. P. 2528–2536. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.

8. Bhatt D.L., Szarek M., Steg P.G., Cannon C.P., Leiter L.A., McGuire D.K., Lewis J.B., Riddle M.C., Voors A.A., Metra M., Lund L.H., Komajda M., Testani J.M., Wilcox C.S., Ponikowski P., Lopes R.D., Verma S., Lapuerta P., Pitt B. SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. Is. 2. P. 117–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2030183.

9. Filippatos G., Butler J., Farmakis D., Zannad F., Ofstad A.P., Ferreira J.P., Green J.B., Rosenstock J., Schnaidt S., Brueckmann M., Pocock S.J., Packer M., Anker S.D. EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Empagliflozin for heart failure with preserved left ventricular ejection fraction with and without diabetes // *Circulation*. 2022. Vol. 146. Is. 9. P. 676–686. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059785.

10. Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Bocchi E., Böhm M., Brunner-La Rocca H.P. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 385. Is. 16. P. 1451–1461. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.

11. Белобородов В.А., Воробьёв В.А., Семинский И.Ж., Калягин А.Н. Порядок выполнения систематического обзора и мета-анализа по протоколу PRISMA // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. Иркутский государственный медицинский университет. 2023. № 12. С. 5-9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=rsmjtg&ysclid=mdfx4e09bf129904303>.

12. Jahn L.A., Hartline L.M., Nguyen T., Aylor K., Horton W.B., Liu Z., Barrett E.J. Empagliflozin improves vascular insulin sensitivity and muscle perfusion in persons with type 2 diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2024. Vol. 326. Is. 3. P. E258–E267. DOI: 10.1152/ajpendo.00267.2023.

13. Packer M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Pocock S.J., Carson P., Januzzi G. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. Is. 15. P. 1413–1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.

14. Butler J., Packer M., Filippatos G., Ferreira J.P., Zeller C., Schnee J., Brueckmann M., Pocock S.J., Zannad F., Anker S.D. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction // *Eur. Heart J.* 2022. Vol. 43. Is. 5. P. 416-426.
15. Sheng W., Yu J., Zhang H., Zhang J. Empagliflozin attenuates inflammation levels in autoimmune myocarditis through the STAT3 pathway and macrophage phenotype transformation // *Mol. Immunol.* 2024. Vol. 167. P. 43–52. DOI: 10.1016/j.molimm.2024.02.006.
16. Santos-Gallego C.G., Vargas-Delgado A.P., Requena-Ibanez J.A., Garcia-Ropero A., Mancini D., Pinney S., Macaluso F., Sartori S., Roque M., Sabatel-Perez F., Rodriguez-Cordero A., Zafar M.U., Fergus I., Atallah-Lajam F., Contreras J.P., Moreno P.R., Abascal V.M., Lala A., Sanz J., Fuster V., Badimon J. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021. Vol. 77. Is. 3. P. 243–255. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.008.
17. Anker S.D., Khan M.S., Butler J., Ofstad A.P., Peil B., Pfarr E., Doehner W., Sattar N., Coats A.J.S., Filippatos G., Ferreira J.P., Zannad F., Pocock S., Packer M. Weight change and clinical outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: insights from EMPEROR-Reduced // *Eur. J. Heart Fail.* 2023. Vol. 25. Is. 1. P. 117–127. DOI:10.1002/ejhf.2728.
18. Sanjari M., Hadavizadeh M., Sadeghi N., Naghibzadeh-Tahami A. Effect of empagliflozin on weight in patients with prediabetes and diabetes // *Sci. Rep.* 2025. Vol. 15. Is. 1. 118. DOI: 10.1038/s41598-024-83820-7.
19. Каретникова В.Н., Хорлампенко А.А., Кочергина А.М., Осокина А.В., Груздева О.В., Голубовская Д.П., Барбараш О.Л. Кардиометаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов, подвергнутых плановому чрескожному коронарному вмешательству на фоне сахарного диабета 2 типа // *Кардиология.* 2022. Т. 62. № 12. С. 64–72. DOI: 10.18087/cardio.2022.12.n1838.
20. Böhm M., Butler J., Coats A.,Lauder L., Mahfoud F., Filippatos G., Ferreira J., Pocock S.J., Brueckmann M., Hauske S.J., Schueler E., Wanner C., Verma S., Zannad F., Packer M., Ankeret S.D. Empagliflozin in resistant hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial // *Eur. Heart J.* 2025. Vol. 46. Is. 14. P. 1304–1317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae938.
21. Ahmed M., Altayan M., Hijazi R. Aljebreen J., Alshalan M.H., Aldhalaan R., Altarifi L. The effect of empagliflozin and sitagliptin as an add-on therapy to metformin in blood pressure reduction in diabetic patients in primary health care settings in Riyadh, Saudi Arabia // *J. Family Med. Prim. Care.* 2025. Vol. 14. Is. 3. P. 1116–1121. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1529_24.
22. Chilton R., Tikkanen I., Cannon C.P., Crowe S., Woerle H.J., Broedl U.C., Johansen O.E. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients

with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. Is. 12. P. 1180–1193. DOI: 10.1111/dom.12572.

23. Nielsen S.F., Duus C.L., Buus N.H., Bech J.N., Mose F.H. Randomized, Placebo-Controlled Trial on the Renal and Systemic Hemodynamic Effects of Empagliflozin // *Kidney Int. Rep.* 2024. Vol. 10. Is. 1. P. 134–144. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.10.019.

24. Scheen A.J. Pharmacokinetic/pharmacodynamic properties and clinical use of SGLT2 inhibitors in non-Asian and Asian patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease // *Clin. Pharmacokinet.* 2020. Vol. 59. Is. 8. P. 981–994. DOI:10.1007/s40262-020-00885-z.

25. Fitchett D., Inzucchi S.E., Cannon C.P., McGuire D.K., Scirica B.M., Johansen O.E., Sambevski S., Kaspers S., Pfarr E., George J.T., Zinman B. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME trial // *Circulation.* 2019. Vol. 139. Is. 11. P. 1384–1395. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778.

26. van der Pluijm L.A.K., Koudijs A., Stam W., Roelofs J.T.H., Danser A.H.J., Rotmans J.I., Gross K.W., Pieper M.P., van Zonneveld A.J., Bijkerk R. SGLT2 inhibition promotes glomerular repopulation by cells of renin lineage in experimental kidney disease // *Acta Physiol. (Oxf).* 2024. Vol. 240. Is. 3. e14108. DOI: 10.1111/apha.14108.

27. Voors A.A., Angermann C.E., Teerlink J.R., Collins S.P., Kosiborod M., Biegus J., Ferreira J.P., Nassif M.E., Psotka M.A., Tromp J., Borleffs C.J.W., Ma C., Comin-Colet J., Fu M., Janssens S.P., Kiss R.G., Mentz R.J., Sakata Y., Schirmer H., Schou M., Schulze P.C., Spinarova L., Volterrani M., Wranicz J.K., Zeymer U., Zieroth S., Brueckmann M., Blatchford J.P., Salsali A., Ponikowski P. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial // *Nat. Med.* 2022. Vol. 28. Is. 3. P. 568–574. DOI: 10.1038/s41591-021-01659-1.

28. Лопатин Ю.М., Арутюнов Г.П., Аметов А.С., Агеев Ф.Т., Анциферов М.Б., Барбараш О.Л., Виллевальде С.В., Виноградова Н.Г., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Жиров И.В., Ильин М.В., Лебедева А.Ю., Недогада С.В., Салухов В.В., Тарловская Е.И., Терещенко С.Н., Фомин И.В., Халимов Ю.Ш., Черкашин Д.В. Применение эмпаглифлозина у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности: резолюция экспертов по результатам обсуждения исследования EMPULSE // *Российский кардиологический журнал.* 2022. Т. 27. №3. С. 4945. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4945.

29. Biegus J., Voors A.A., Collins S.P., Kosiborod M.N., Teerlink J.R., Angermann C.E., Tromp J., Ferreira J.P., Nassif M.E., Psotka M.A., Brueckmann M., Salsali A., Blatchford J.P., Ponikowski P. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial // *Eur. Heart J.* 2023. Vol. 44. Is. 1. P. 41–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac530.

30. Colbert G.B., Madariaga H.M., Gaddy A., Elrggal M.E., Lerma E.V. Empagliflozin in adults with chronic kidney disease (CKD): current evidence and place in therapy // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2023. Vol. 19. P. 133–142. DOI: 10.2147/TCRM.S398163.