

Влияние эмпаглифлозина на переносимость нагрузки и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса и сахарным диабетом типа 2: проспективное одноцентровое пилотное исследование

Овчинников А. Г.^{1,2}, Борисов А. А.¹, Жеребчикова К. Ю.^{1,3}, Рябцева О. Ю.¹, Гвоздева А. Д.¹, Масенко В. П.¹, Агеев Ф. Т.¹, Бойцов С. А.¹

Цель. Оценить влияние ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа эмпаглифлозина на переносимость нагрузки и диастолическую функцию левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ) и сахарным диабетом типа 2 (СД2).

Материал и методы. В настоящее проспективное одноцентровое открытое исследование было включено 60 пациентов с СНсФВ и СД2, которые были распределены в группы приёма эмпаглифлозина 10 мг/сут. или ранее принимаемой гипогликемической терапии (контрольная группа); период наблюдения составил 24 нед. Всем пациентам исходно и в конце исследования выполнили 6-минутный тест ходьбы и эхокардиографию в покое и при нагрузке.

Результаты. Через 24 нед. в группе эмпаглифлозина отмечалось увеличение дистанции 6-минутного теста ходьбы на 20 м (95% доверительный интервал (ДИ) от 7 до 33 м), уменьшение митрального соотношения E/e' на 1,8 (95% ДИ от -2,4 до -1,2) и максимального объёма левого предсердия на 2,6 (95% ДИ от -4,4 до -0,8) мл/м² и увеличение диастолического резерва (степени прироста митральной скорости e' при нагрузке с 2,2 (95% ДИ от 1,7 до 2,7) до 3,4 (95% ДИ от 2,4 до 4,2) см/с; во всех случаях P<0,01). В контрольной группе значимые изменения отсутствовали.

Заключение. У пациентов с СНсФВ и СД2 эмпаглифлозин улучшает переносимость физической нагрузки и диастолическую функцию левого желудочка. Для подтверждения этих данных требуется проведение крупных плацебо-контролируемых рандомизированных испытаний.

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

Отношения и деятельность. Работа была выполнена при поддержке Минздрава России (протокол клинической апробации № 2018-9-25).

ID исследования: ClinicalTrials.gov ID: NCT03753087.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва; ³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Овчинников А. Г.* — д.м.н., в.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова; профессор кафедры клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-3285-6148, Борисов А. А. — аспирант отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, Институт клинической кардиологии

им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-2397-7186, Жеребчикова К. Ю. — врач-эндокринолог отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова; ассистент кафедры эндокринологии № 1, ORCID: 0000-0003-0292-5907, Рябцева О. Ю. — к.м.н., врач-эндокринолог отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: нет, Гвоздева А. Д. — аспирант отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-5684-9842, Масенко В. П. — профессор, д.м.н., г.н.с. отдела клинической лабораторной диагностики, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-3280-3521, Агеев Ф. Т. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4369-1393, Бойцов С. А. — академик РАН, профессор, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): artcardio@mail.ru

АД — артериальное давление, ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ДН — давление наполнения, ДСТ — диастолический стресс-тест, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, ТР — трикуспидальная регургитация, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, 6-МТХ — тест с шестиминутной ходьбой, BNP — мозговой натрийуретический пептид, E — максимальная скорость раннего диастолического наполнения, e' — максимальная скорость подъёма основания сердца в раннюю диастолу, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 20.01.2021

Рецензия получена 22.01.2021

Принята к публикации 28.01.2021



Для цитирования: Овчинников А. Г., Борисов А. А., Жеребчикова К. Ю., Рябцева О. Ю., Гвоздева А. Д., Масенко В. П., Агеев Ф. Т., Бойцов С. А. Влияние эмпаглифлозина на переносимость нагрузки и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса и сахарным диабетом типа 2: проспективное одноцентровое пилотное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4304. doi:10.15829/1560-4071-2021-4304

Effects of empagliflozin on exercise tolerance and left ventricular diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes: a prospective single-center study

Ovchinnikov A. G.^{1,2}, Borisov A. A.¹, Zhrebchikova K. Yu.^{1,3}, Ryabtseva O. Yu.¹, Gvozdeva A. D.¹, Masenko V. P.¹, Ageev F. T.¹, Boytsov S. A.¹

Aim. To assess the effect of the sodium-glucose transport protein 2 inhibitor empagliflozin on exercise tolerance and left ventricular (LV) diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and type 2 diabetes (T2D).

Material and methods. The present prospective, single-center, open-label study included 60 patients with HFpEF and T2D, who were assigned to groups receiving empagliflozin 10 mg/day. or previously taken hypoglycemic therapy (control group). The follow-up period lasted 24 weeks. All patients underwent a 6-minute

walk test and rest and stress echocardiography at baseline and at the end of the study.

Results. After 24 weeks. in the empagliflozin group there was an increase in the 6-minute walk test distance by 20 m (95% confidence interval (CI), from 7 to 33 m), a decrease in the early mitral inflow to mitral annulus relaxation velocities (E/e') ratio by 1,8 (95% CI, from -2,4 to -1,2) and maximum left atrial volume by 2,6 (95% CI, from -4,4 to -0,8) ml/m², as well as an increase in the diastolic reserve (mitral annulus relaxation velocity increment e' during exercise increased from 2,2 (95% CI, 1,7 to 2,7) to 3,4 (95% CI, 2,4 to 4,2) cm/s; $P < 0,01$ for all). There were no significant changes in the control group.

Conclusion. In patients with HFpEF and T2D, empagliflozin improves exercise tolerance and LV diastolic function. Large-scale placebo-controlled randomized trials are required to prove these findings.

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

Relationships and Activities. This study was supported by the Ministry of Health of Russia (protocol № 2018-9-25).

Trial ID: ClinicalTrials.gov ID: NCT03753087.

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow; ³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Ovchinnikov A.G.* ORCID: 0000-0003-3285-6148, Borisov A.A. ORCID: 0000-0002-2397-7186, Zherebchikova K.Yu. ORCID: 0000-0003-0292-5907, Ryabtseva O.Yu. ORCID: none, Gvozdeva A.D. ORCID: 0000-0002-5684-9842, Masenko V.P. ORCID: 0000-0003-3280-3521, Ageev F.T. ORCID: 0000-0003-4369-1393, Boytsov S.A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

*Corresponding author:
artcardio@mail.ru

Received: 20.01.2021 **Revision Received:** 22.01.2021 **Accepted:** 28.01.2021

For citation: Ovchinnikov A.G., Borisov A.A., Zherebchikova K.Yu., Ryabtseva O.Yu., Gvozdeva A.D., Masenko V.P., Ageev F.T., Boytsov S.A. Effects of empagliflozin on exercise tolerance and left ventricular diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes: a prospective single-center study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4304. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4304

Большее половины больных с сердечной недостаточностью (СН) имеют сохранную фракцию выброса левого желудочка (СНсФВ). СНсФВ характеризуется высокими заболеваемостью и смертностью, а также сниженными функциональными возможностями и качеством жизни [1]. В отличие от другого основного фенотипа СН — СН с низкой фракцией выброса, — при СНсФВ отсутствуют эффективные средства лечения, из-за чего поиск эффективной терапии этого состояния является одной из приоритетных задач современной кардиологии [2].

Согласно новой концепции развития СНсФВ ключевое место в её патогенезе играют сопутствующие внесердечные заболевания, инициирующие и поддерживающие в организме хронический низкоинтенсивный провоспалительный статус, который вызывает системную дисфункцию эндотелия коронарного микроциркуляторного русла с последующим снижением биодоступности оксида азота, развитием фиброза миокарда и прогрессированием диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) [3]. Одним из самых значимых внесердечных провоспалительных заболеваний является сахарный диабет типа 2 (СД2), который обнаруживается у каждого из 30-40 больных с СНсФВ [4]. Помимо поддержания провоспалительного статуса диабет через накопление в миокарде свободных радикалов кислорода и продуктов конечного гликирования оказывает самостоятельное повреждающее действие на миокард, что негативно сказывается на основных детерминантах наполнения ЛЖ: активном расслаблении и пассивной растяжимости миокарда [5]. Уже на бессимптомной стадии до 70% больных с СД2 имеют ДД ЛЖ [6]. СД2 является независимым фактором риска развития СНсФВ [7], а у больных, уже имеющих СНсФВ, значительно ухудшает её течение [8].

С учётом негативного влияния диабета на течение и прогноз СНсФВ и частого сочетания этих двух состояний, оптимальным терапевтическим вмешательством окажется такое лечение, которое одновременно с надлежащим гликемическим контролем будет положительно влиять на диастолическую функцию ЛЖ. И здесь большие перспективы связывают с ингибиторами натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (или глифлозинами). Глифлозины снижают содержание глюкозы в крови за счёт блокады одноимённого переносчика глюкозы и уменьшения её реабсорбции в проксимальных отделах нефрона, что приводит к диурезу, калорийным потерям и снижению артериального давления (АД) [9]. Считается, что помимо гемодинамической разгрузки сердца глифлозины способны напрямую улучшать диастолическую функцию ЛЖ. В ряде экспериментальных исследований эмпаглифлозин ускорял процессы активного расслабления и уменьшал выраженность миокардиального воспаления, окислительного стресса, гипертрофии и фиброза миокарда [10-13]. Глифлозины также могут улучшать структурные свойства сосудов за счёт повышения содержания эластина и уменьшения уровня продуктов конечного гликирования [14], а также переключать метаболизм кардиомиоцитов на использование энергетически более выгодных кетоновых тел [15].

Стандартные гипогликемические препараты не оказывают значимого влияния на риск сердечно-сосудистых осложнений [16, 17] или даже его повышают [18, 19]. В отличие от этого, при СД2 глифлозины существенно улучшают сердечно-сосудистый прогноз. Так, в крупном испытании EMPA-REG приём эмпаглифлозина у больных с СД2 сопровождался снижением риска госпитализаций, связанных с СН, на 35% и риска сердечно-сосудистой смерти на 32%

[20]. Однако пока нет данных о влиянии глифлозинов на течение и прогноз СД2 в условиях имеющейся СНсФВ. В испытании EMPA-REG лишь 10% участников имели СН без детализированного её фенотипа, однако, если судить по частоте смертности и госпитализаций, участники EMPA-REG с СН в большей степени соответствовали фенотипу СНсФВ. Сейчас в мире проводится крупное испытание EMPEROR-Preserved по оценке влияния эмпаглифлозина на прогноз при СНсФВ, причём вне зависимости от наличия СД2 [9]. В настоящем же исследовании мы тестировали гипотезу, согласно которой глифлозины могут улучшать переносимость нагрузки и диастолическую функцию ЛЖ у больных с СНсФВ и СД2.

Материал и методы

Участники исследования. Настоящее рандомизированное контролируемое открытое одноцентровое исследование было проведено в Отделе амбулаторных лечебно-диагностических технологий Национального медицинского исследовательского центра кардиологии (г. Москва). Мы отбирали амбулаторных пациентов в возрасте ≥ 40 лет с компенсированным СД2, стабильной СН II-III функционального класса (по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца) и сохранённой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ($>50\%$) в сочетании с соответствующими структурными (индексом максимального объёма левого предсердия (ЛП) >34 мл/м² и/или индексом массы ЛЖ ≥ 115 г/м² у мужчин или ≥ 95 г/м² у женщин) или функциональными (митральным соотношением $E/e' \geq 13$ и/или усреднённой скоростью $e' < 9$ см/с) нарушениями сердца и повышенным уровнем N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >125 пг/мл [21]. Поскольку на сегодняшний день доказано, что у многих пациентов с СНсФВ уровень NT-proBNP ниже этого диагностического порога [22, 23], мы не рассматривали повышение NT-proBNP в качестве обязательного критерия включения. Однако, если у пациента уровень NT-proBNP был <125 пг/мл, у такого пациента в обязательном порядке требовалось обнаружение повышения давления наполнения (ДН) ЛЖ во время диастолического стресс-теста (ДСТ).

К исследованию не допускались пациенты, ранее принимавшие глифлозины; имевшие >4 эпизодов умеренной гипогликемии в течение последнего месяца или хотя бы 1 эпизод тяжёлой гипогликемии в течение последнего года; с уровнем гликированного гемоглобина $>9\%$ или $<6\%$, неспособные выполнить нагрузочный тест, с хроническим трепетанием/фибрилляцией предсердий (поскольку при этих нарушениях ритма сердца отмечается значительная вариабельность доплеровских показателей при нагрузке, что затрудняет оценку динамики ДН), с при-

знаками ишемии миокарда во время нагрузочного теста (поскольку ишемия миокарда может вносить самостоятельный вклад в повышение ДН), со значимыми стенозами магистральных коронарных артерий, со значимым поражением клапанов сердца (более чем незначительной регургитацией или стенозом любой тяжести любого клапана); блокадой левой ножки пучка Гиса (поскольку для неё характерно полное слияние волн E и A трансмитрального кровотока на ранних ступенях нагрузки, что делает невозможным оценку ДН на высоте нагрузки), тяжёлой почечной недостаточностью (скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м², рассчитанной по формуле СКД-EPI); первичными причинами СНсФВ (гипертрофической кардиомиопатией, инфильтративными заболеваниями миокарда, тяжёлой анемией (уровнем гемоглобина <90 г/л и гематокрита $<33\%$), констриктивным перикардитом или значимым перикардальным выпотом), заболеваниями, связанными с изолированной недостаточностью правого желудочка (ПЖ). Все участники исследования подписали информированное согласие; исследование проводилось в соответствии с основными положениями Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Института клинической кардиологии (11/2018). Исследование было зарегистрировано на сайте clinicaltrials.gov (NCT03753087).

Дизайн исследования. Всего 94 последовательно включённых пациента с СНсФВ и СД2 были обследованы за период времени с декабря 2018г по март 2020г. 60 из них соответствовали критериям исследования и были случайным образом распределены в соотношении 1:1 в группу приёма эмпаглифлозина ($n=30$) или группу ранее принимаемых гипогликемических препаратов (контрольную группу, $n=30$) сроком на 24 нед. (рис. 1). Рандомизация была осуществлена через автоматизированную систему на сайте www.randomized.com. Как исследователи, так и пациенты были проинформированы о назначенном лечении. Терапия по поводу СН и СД2 была стабильной на протяжении по меньшей мере 3 мес.

Всем пациентам исходно и через 24 нед. проводилось клинично-инструментальное обследование, включавшее в себя оценку клинического состояния (определение функционального класса СН, проведение теста 6-минутной ходьбы (6-MTX)), оценку качества жизни по Миннесотскому опроснику, эхокардиографию в покое и при нагрузке, анализ крови на определение уровня NT-proBNP.

Эхокардиография в покое. Эхокардиографическое исследование было выполнено на ультразвуковых аппаратах iE33 фирмы Philips и аппаратах Vivid S-70 и Vivid E95 фирмы GE Healthcare опытным специалистом, находившимся в неведении относительно распределения пациентов. Для повышения точно-

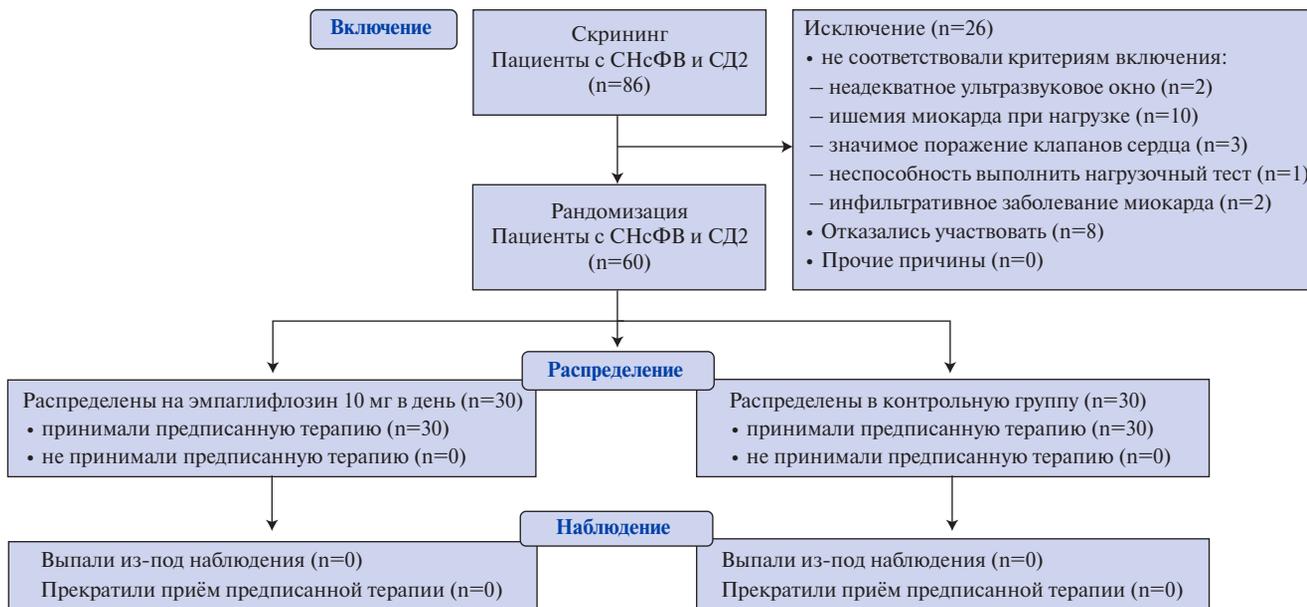


Рис. 1. Схема включения пациентов в исследование.

Сокращения: СД2 — сахарный диабет типа 2, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса.

сти измерений усредняли значения, полученные в 3 и более последовательных сердечных циклах. В ходе исследования определяли структурные и функциональные показатели сердца, доплеровские показатели диастолической функции обоих желудочков, показателей лёгочной гемодинамики.

У каждого больного были определены максимальный объём ЛП, толщины, размеры и объёмы ЛЖ, масса его миокарда и ФВ согласно общепринятым правилам [24]. Значения максимального объёма ЛП и массы миокарда ЛЖ индексировали к площади поверхности тела. Для диагностики гипертрофии ЛЖ индекс массы миокарда должен был превышать 115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин [24].

Состояние диастолической функции ЛЖ оценивали с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока и тканевого доплеровского исследования диастолического подъёма основания ЛЖ [25]. При этом определяли максимальные скорости раннего диастолического наполнения (Е) и наполнения в систолу предсердий (А) и их соотношение (Е/А); максимальные скорости диастолического подъёма основания ЛЖ в раннюю диастолу (e') и соотношение Е/e'. Для минимизации трансляционного (“передаточного”) влияния соседних сегментов мы усредняли значения скоростей e' из области межжелудочковой перегородки и боковой стенки (e'). Тяжесть ДД ЛЖ определяли на основании критериев Американского эхокардиографического общества от 2016г [25]. Одним из самых надежных ультразвуковых признаков повышенного ДН ЛЖ является расширение ЛП. В норме индекс максимального объёма ЛП ≤34 мл/м² [24].

О состоянии ПЖ мы судили по его базальному размеру (в норме <4,2 см) и проксимальному размеру его выносящего тракта (в норме <3,6 см) [24]. Сократимость ПЖ оценивали по амплитуде смещения плоскости кольца трикуспидального клапана в систолу в М-режиме (показатель TAPSE) и скорости смещения основания ПЖ к верхушке в систолу (показатель s'_{ПЖ}), измеренной в импульсно-волновом тканевом доплеровском режиме. В норме TAPSE превышает 1,6 см, а s'_{ПЖ} превышает 9,5 см/с [24].

Диастолическую функцию ПЖ оценивали по скорости подъёма основания ПЖ в раннюю диастолу (e'_{ПЖ}; в норме ≥7,8 см/с); трикуспидальным соотношениям Е/А (Е/А_{ТК}; в норме от 0,8 до 2,1) и Е/e' (Е/e'_{ТК}; в норме ≤6,0); индексу максимального объёма правого предсердия (ПП) (в норме ≤32 мл/м² у мужчин и ≤27 мл/м² у женщин) [24, 26].

Систолическое давление в лёгочной артерии определяли по максимальной скорости трикуспидальной регургитации (ТР) и расчётному давлению в ПП [26]. Давление в ПП определяли по диаметру нижней полой вены (НПВ) и степени её спадания после вдоха [26]. О величине лёгочного сосудистого сопротивления косвенно судили по времени ускорения этого кровотока в выносящем тракте ПЖ (AcT_{ВТПЖ}): в норме AcT_{ВТПЖ} >100 мс, при повышении лёгочного сосудистого сопротивления AcT_{ВТПЖ} <100 мс.

ДСТ. ДСТ выполняли для диагностики СНсФВ, а также для исключения ишемии ЛЖ и оценки переносимости нагрузки [27]. В ходе теста пациенты выполняли велоэргометрию лежа на спине с частотой

педалирования 60 об./мин. Начальная нагрузка составляла 25 Вт с последующим её увеличением на 25 Вт каждые 3 мин до максимально переносимого уровня, появления симптомов, не позволяющих дальнейшее выполнение теста, или достижения целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) (85% от максимальной ЧСС) [28].

Во время теста мы следили за изменениями ДН ЛЖ (митральным соотношением E/e' и максимальной скоростью ТР). В ходе ДСТ эти показатели регистрировали исходно, на высоте нагрузки (если не было полного слияния волн Е и А трансмитрального кровотока) или через 1-2 мин после прекращения нагрузки (если есть полное слияние волн Е и А), а также в восстановительном периоде (через 2-3 мин после прекращения нагрузки). Поскольку доплеровские показатели могут сильно меняться в зависимости от дыхания во время нагрузки и для минимизации ошибки измерения мы усредняли значения, полученные в ≥ 5 последовательных сердечных циклах. ДСТ считался положительным, если во время теста митральное соотношение E/e' становилось >14 , а скорость ТР превышала 2,8 м/с [25].

NT-proBNP. Уровень NT-proBNP в плазме определяли иммуноферментным методом с помощью набора Elecsys proBNP фирмы "Roche Diagnostics" (Швейцария). Нижний предел обнаружения анализа NT-proBNP составил 5 пг/мл.

Конечные точки исследования. Основным объектом наблюдения (первичной конечной точкой) было изменение дистанции 6-МТХ через 24 нед. Вторичные объекты наблюдения включали изменение продолжительности велоэргометрии во время ДСТ и митрального соотношения E/e' как в покое, так и во время нагрузки через 6 мес.

Расчёт статистической мощности исследования и статистическая обработка результатов. Для оценки размера выборки, необходимого для достижения адекватной статистической мощности текущего исследования, мы использовали изменение дистанции 6-МТХ. В исследовании RELAX с пациентами с СНсФВ стандартное отклонение 6-МТХ составило ~ 90 м [29]. Основываясь на клинически значимой разнице в 43 м [30] и $\sigma=90$ м, нам требовался размер выборки в 60 пациентов (по 30 человек в каждой группе) для достижения мощности в 90% (при двусторонней $\alpha=0,05$).

Статистическая обработка результатов была проведена с использованием статистической программы MedCalc (версия 19.6). Количественные показатели представлены как среднее значение по группе (стандартное отклонение) за исключением лабораторных показателей, индекса массы тела (ИМТ) и количества баллов Миннесотского опросника, где данные представлены как медиана (межквартильный разброс). При сравнении двух независимых групп по

количественному нормально распределённому признаку использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок; при сравнении двух независимых групп по количественному признаку, имевшему хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, использовали критерий Манна-Уитни; при сравнении двух независимых групп по качественному — порядковому или номинальному — признаку использовали критерий χ^2 . При анализе связи количественных нормально распределённых признаков применяли параметрический метод (метод Пирсона).

Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5% ($p<0,05$).

Результаты

Средний возраст пациентов составил 66 ± 7 лет, 65% из них были женщины. Группы были сопоставимы по демографическим и гемодинамическим характеристикам и принимаемой терапии (табл. 1). Большинство участников исследования страдало ожирением с множественными сопутствующими заболеваниями: артериальной гипертонией (52% имели концентрическую гипертрофию ЛЖ), ишемической болезнью сердца, хроническим заболеванием почек, что характерно для больных с СНсФВ [4]. Все пациенты принимали блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и статины, большинство — бета-адреноблокаторы, более половины — петлевые диуретики (табл. 1). Большинство больных (73%) имели ДД ЛЖ I степени, которая ассоциируется с нормальным ДН ЛЖ в покое [24].

За время исследования ни один участник исследования не исчез из наблюдения.

Клинические показатели. Через 24 нед. терапии в группе эмпаглифлозина отмечалось увеличение дистанции 6-МТХ — первичной конечной точки исследования, — на 20 (95% доверительный интервал (ДИ) от 7 до 33; $P=0,004$) м, в то время как в контрольной группе дистанция 6-МТХ незначительно уменьшилась на 5 (95% ДИ от -12 до 2; $P=0,16$) м, в результате чего различия между группами достигли порога достоверности ($P=0,0003$; рис. 2).

В обеих группах отмечалось достоверное и сопоставимое снижение систолического и диастолического АД (табл. 2); в обеих группах не было зарегистрировано ни одного случая артериальной гипотонии.

Приём эмпаглифлозина сопровождался снижением ИМТ (с 33,7 (при межквартильном разбросе от 27,4 до 37,1) до 33,1 (26,6-35,8) $\text{кг}/\text{м}^2$; $P=0,0004$) и улучшением качества жизни (уменьшением количества баллов Миннесотского опросника с 46 (17-56) до 40 (19-52); $P=0,027$); в контрольной группе эти показатели существенно не изменились (ИМТ незначительно уменьшился с 33,5 (25,3-36,1) до 33,4 (25,2-35,8) $\text{кг}/\text{м}^2$; $P=0,34$; количество баллов

Таблица 1

Исходные характеристики участников исследования

Показатель	Группа эмпаглифлозина (n=30)	Контрольная группа (n=30)	Величина P
Клинические показатели			
Возраст, лет	66±7	67±7	0,72
Мужчины, n (%)	13 (43)	10 (33)	0,43
Функциональный класс СН II/III, n (%)	24/6 (80/20)	19/11 (63/37)	0,16
Систолическое АД, мм рт.ст.	132±15	136±11	0,36
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80±10	83±10	0,26
ЧСС, мин ⁻¹	66±11	67±8	0,56
Индекс массы тела, кг/м ²	33,7 (27,4-37,1)	32,5 (27,0-36,6)	0,47
Избыточный вес/ожирение, n (%)	28 (93)	27 (90)	0,64
Артериальная гипертония, n (%)	30 (100)	30 (100)	1,0
Пароксизмальная мерцательная аритмия, n (%)	9 (30)	8 (27)	0,78
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	17 (57)	14 (47)	0,44
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (3)	2 (7)	0,56
Реваскуляризация миокарда, n (%)	14 (47)	11 (37)	0,44
Сахарный диабет, n (%)	30 (100)	30 (100)	1,0
Хроническая болезнь почек, n (%)	13 (43)	16 (53)	0,44
Терапия			
Ингибиторы АПФ/БАР, n (%)	30 (100)	30 (100)	1,0
β-адреноблокаторы, n (%)	25 (83)	23 (77)	0,52
Петлевые диуретики, n (%)	15 (50)	19 (63)	0,30
Спинолактон, n (%)	4 (13)	8 (27)	0,20
Статины, n (%)	30 (100)	30 (100)	1,0
Антагонисты кальция, n (%)	14 (47)	14 (47)	1,0
Метформин, n (%)	29 (97)	29 (97)	1,0
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4, n (%)	12 (40)	11 (37)	0,79
Препараты сульфонилмочевины, n (%)	7 (23)	8 (27)	0,77
Инсулины, n (%)	5 (17)	4 (13)	0,72
Эхокардиография			
Фракция выброса ЛЖ, %	59±8	61±7	0,35
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	97±26	104±26	0,36
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	12 (40)	19 (63)	0,073
Индекс объёма левого предсердия, мл/м ²	37,3±8,3	41,6±8,9	0,10
Митральное соотношение E/e'	12,5±4,8	11,4±2,7	0,48
СДЛА, мм рт.ст.	31,7±7,5	32,2±8,4	0,13
Диастолическая дисфункция ЛЖ II-III ст., n (%)	8 (27)	8 (27)	1,0
Биомаркеры и биохимические показатели			
Глюкоза, ммоль/л	7,2 (6,2-8,1)	7,1 (6,2-8,0)	0,65
Гликированный гемоглобин, %	6,25 (5,75-7,05)	6,17 (5,70-6,95)	0,45
Креатинин, мкмоль/л	73 (66-85)	86 (65-93)	0,33
Расчётная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	71 (53-88)	56 (50-83)	0,32
NT-proBNP, пг/мл	140 (43-180)	174 (76-276)	0,067

Примечание: данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение или медиана (межквартильный разброс).

Сокращения: АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БАР — блокатор ангиотензиновых рецепторов, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, E — максимальная скорость раннего диастолического наполнения, e' — максимальная скорость подъёма основания сердца в раннюю диастолу, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического гормона.

Миннесотского опросника незначительно уменьшилось с 45 (40-62) до 43 (37-57); P=0,11).

Биохимические показатели и мозговой натрийуретический пептид (BNP). У двух пациентов из группы эмпаглифлозина отмечалась незначительно выра-

женная инфекция мочевыводящих путей, впрочем, быстро купированная уросептиками и не потребовавшая отмены исследуемого препарата. В обеих группах не было зарегистрировано ни одного случая гипогликемии.

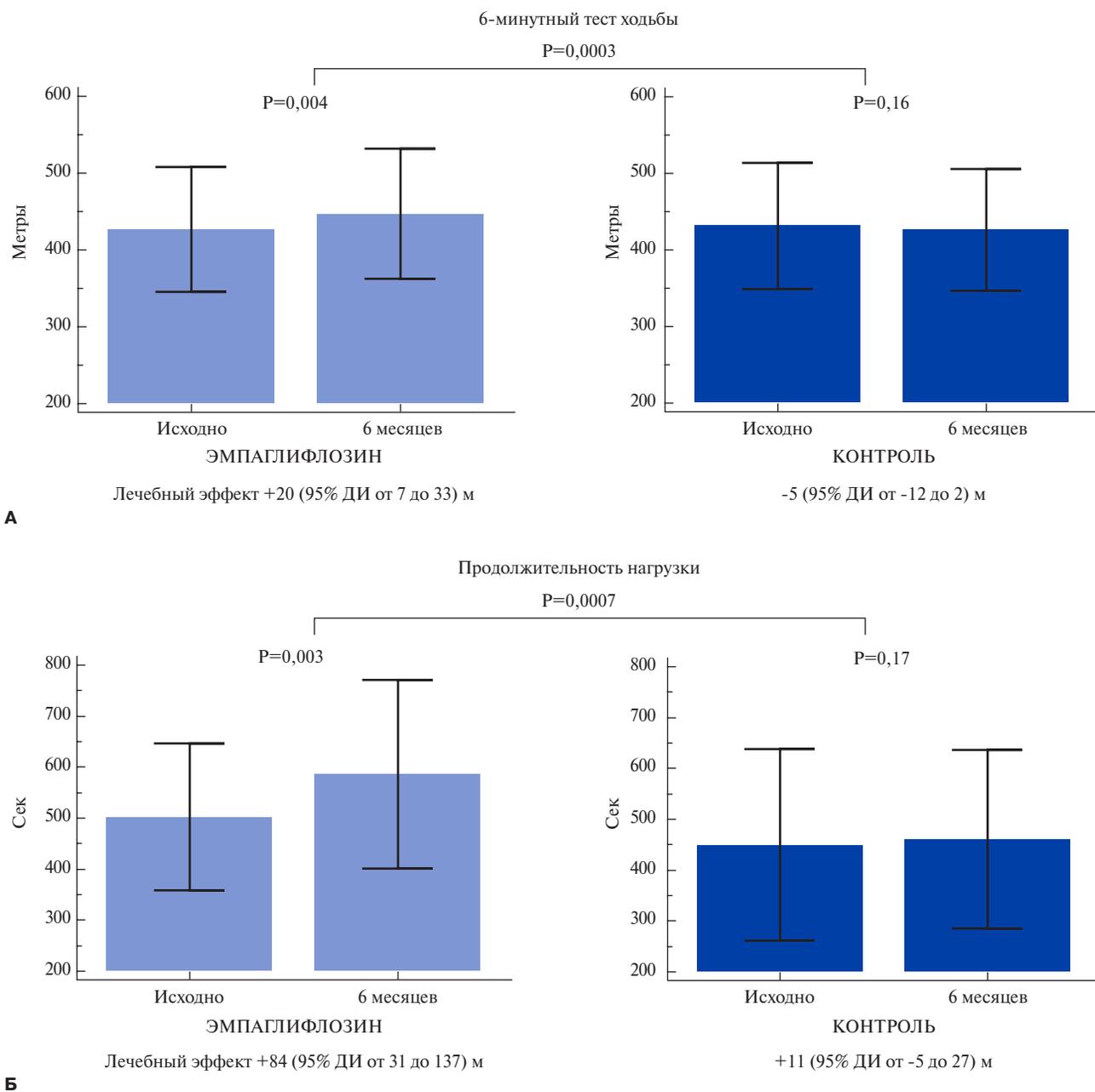


Рис. 2. Дистанция 6-MTX (А) и продолжительности нагрузки (Б) у в группах сравнения.

Добавление к терапии эмпаглифлозина сопровождалось достоверным снижением уровня глюкозы крови (с 7,2 (6,2-8,1) до 6,1 (5,9-7,5) ммоль/л; $P=0,03$), мочевой кислоты (с 331 (280-414) до 281 (247-318) мкмоль/л; $P=0,002$) и тенденцией к снижению гликированного гемоглобина (с 6,3 (5,9-7,1) до 6,1 (5,8-6,6) ммоль/л; $P=0,15$). За время исследования биохимические показатели функции печени и почек в обеих группах существенно не изменились (результаты не представлены).

Через 24 нед. в группе эмпаглифлозина содержание NT-проBNP существенно не изменилось (незначительное снижение на 13 (95% ДИ от -45 до 21) пг/

мл; $P=0,44$), в то время как в контрольной группе содержание пептида значительно увеличилось (на 56 (95% ДИ от 26 до 123) пг/мл; $P<0,0001$), в результате чего различия между группами достигли порога достоверности ($P<0,001$).

Структурные и функциональные параметры сердца (табл. 2). Через 24 нед. лишь в группе эмпаглифлозина отмечалось достоверное уменьшение максимального объема ЛП и митрального соотношения E/e' (в обоих случаях $P<0,0001$ по сравнению с исходной величиной), при этом различия между группами по этим показателям были достоверными (в обоих случаях $P<0,01$). Была выявлена достоверная связь меж-

Таблица 2

Изменение клинических и эхокардиографических показателей в покое

Показатель	Эмпаглифлозин			Контроль			
	Исходно	Лечебный эффект (изменение через 6 мес.)	Величина P vs исходно	Исходно	Лечебный эффект (изменение через 6 мес.)	Величина P vs исходно	Величина P vs ЭМПА
Клинические показатели							
ЧСС, мин ⁻¹	66±11	2 (95% ДИ от -2 до 5)	0,40	68±8	-1 (95% ДИ от -2 до 0,4)	0,20	0,38
САД, мм рт.ст.	132±15	-7 (95% ДИ от -12 до -2)	0,006	136±11	-2 (95% ДИ от -4 до -1)	0,044	0,091
ДАД, мм рт.ст.	80±10	-3 (95% ДИ от -6 до -0,2)	0,036	83±10	-2 (95% ДИ от -5 до 0)	0,049	0,22
Структурные и функциональные показатели левых камер сердца							
ФВ ЛЖ, %	59±8	1 (95% ДИ от -2 до 3)	0,49	61±7	-0,2 (95% ДИ от -2 до 2)	0,88	0,55
КДР ЛЖ, мм	46,6±4,8	-1,6 (95% ДИ от -3,4 до 0,03)	0,095	46,4±8,1	0,8 (95% ДИ от -2,0 до 3,6)	0,56	0,26
Индекс массы ЛЖ, г/м ²	97±26	-5 (95% ДИ от -14 до 4)	0,24	104±26	-1 (95% ДИ от -8 до 5)	0,70	0,79
Индекс объема ЛП, мл/м ²	37,3±8,3	-2,6 (95% ДИ от -4,4 до -0,8)	0,008	41,6±8,9	1,6 (95% ДИ от 0,2 до 3,1)	0,026	0,0017
Скорость е' МК, см/с	6,5±1,2	0,5 (95% ДИ от -0,2 до 1,1)	0,13	6,5±1,6	-0,2 (95% ДИ от -0,3 до -0,1)	0,006	0,002
Скорость Е МК, см/с	76±18	-8 (95% ДИ от -14 до -2)	0,011	69±13	1 (95% ДИ от -1 до 3)	0,31	0,0003
Соотношение Е/А МК	0,91±0,20	-0,05 (95% ДИ от -0,10 до 0,03)	0,038	0,89±0,23	-0,01 (95% ДИ от -0,08 до 0,04)	0,27	0,17
Соотношение Е/е' МК	12,5±4,8	-1,8 (95% ДИ от -2,4 до -1,2)	<0,0001	11,4±2,7	0,3 (95% ДИ от -0,1 до 0,8)	0,090	<0,0001
DT МК, мс	233±49	28 (95% ДИ от 9 до 48)	0,008	280±76	-42 (95% ДИ от -64 до -21)	0,0004	0,0001
ВИВР ЛЖ, мс	84±17	6 (95% ДИ от -2 до 13)	0,13	91±15	-2 (95% ДИ от -11 до 7)	0,61	0,22
Размер VT ПЖ, см	3,3±0,4	-0,1 (95% ДИ от -0,3 до 0,04)	0,13	3,1±0,3	0,1 (95% ДИ от 0,0 до 0,2)	0,09	0,014
Структурные и функциональные показатели правых камер сердца и лёгочной гемодинамики							
АсТ VT ПЖ, мс	92±14	7 (95% ДИ от -0,2 до 15)	0,047	97±19	2 (95% ДИ от -1 до 7)	0,18	0,32
Скорость ТР, м/с	2,2±0,4	0,2 (95% ДИ от 0,0 до 0,4)	0,051	2,4±0,3	0,1 (95% ДИ от 0,1 до 0,2)	0,10	0,29
Базальный размер ПЖ, см	3,9±0,5	0,1 (95% ДИ от -0,1 до 0,3)	0,71	3,9±0,4	0,3 (95% ДИ от 0,2 до 0,4)	<0,0001	0,042
Индекс объема ПП, мл/м ²	30,1±8,8	1,4 (95% ДИ от -3,0 до 5,8)	0,51	33,3±9,4	1,4 (95% ДИ от -0,2 до 3,1)	0,089	0,98
Скорость е' ТК, см/с	8,4±1,8	0,6 (95% ДИ от -0,5 до 1,7)	0,26	8,5±2,4	0,9 (95% ДИ от -0,3 до 2,2)	0,15	0,72
Соотношение Е/е' ТК	5,7±1,4	-0,2 (95% ДИ от -1,0 до 0,6)	0,63	6,7±2,7	-1,4 (95% ДИ от -2,5 до 0,3)	0,090	0,12
DT ТК, мс	240±62	6 (95% ДИ от -25 до 38)	0,68	241±40	20 (95% ДИ от -1 до 39)	0,086	0,43
Соотношение Е/А ТК	1,06±0,24	-0,07 (95% ДИ от -0,17 до 0,02)	0,13	1,06±0,24	-0,07 (95% ДИ от -0,17 до 0,02)	0,13	0,13
Диаметр НПВ, см	1,6±0,3	-0,03 (95% ДИ от -0,1 до 0,1)	0,51	1,7±0,3	-0,1 (95% ДИ от -0,2 до 0,1)	0,31	0,28
Коллапс НПВ на вдохе, %	55±9	-1 (95% ДИ от -8 до 6)	0,77	50±7	4 (95% ДИ от -1 до 9)	0,086	0,11
TAPSE, см	2,1±0,5	0,0 (95% ДИ от -0,2 до 0,1)	0,75	2,1±0,3	0,1 (95% ДИ от -0,02 до 0,2)	0,10	0,20
s'ПЖ, см/с	12,0±2,5	0,2 (95% ДИ от -0,9 до 1,3)	0,86	12,9±2,3	-1,4 (95% ДИ от -2,1 до -0,7)	0,0004	0,012

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение.

Сокращения: ВИВР — время изоволюмического расслабления, Вт — ватты, VT — выносящий тракт, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, КДР — конечно-диастолический размер, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, САД — систолическое артериальное давление, ТК — трикуспидальный клапан, ТР — трикуспидальная регургитация, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭМПА — эмпаглифлозин, А — максимальная скорость наполнения желудочка в систолу предсердий, АсТ — время ускорения кровотока, DT — время замедления раннего диастолического кровотока, Е — максимальная скорость раннего диастолического наполнения, е' — максимальная скорость подъема основания сердца в раннюю диастолу, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, s' — максимальная скорость систолического смещения основания сердца, TAPSE — амплитуда смещения плоскости кольца трикуспидального клапана в систолу.

ду изменением соотношения Е/е', достигнутым в ходе лечения, и изменением переносимости нагрузки (рис. 3).

Приём эмпаглифлозина также сопровождался улучшением характера наполнения ЛЖ, о чём свидетельствовало достоверное снижение митрального соотношения Е/А и увеличение времени замедления раннего диастолического кровотока (показателя DT), причём в последнем случае различия между группами сравнения были достоверными (P=0,0001).

В группе эмпаглифлозина отсутствовало значимое изменение митральной скорости е' в покое — показателя, отражающего скорость расслабления ЛЖ [27], в группе контроля отмечалось достоверное снижение этой скорости, при этом различия между группами по влиянию на этот показатель достигли порога достоверности (P=0,002).

Через 24 нед. в обеих группах отсутствовали изменения сократимости ЛЖ и индекса массы его миокарда.

В группе эмпаглифлозина отмечалось достоверное снижение митральной скорости Е (P=0,011

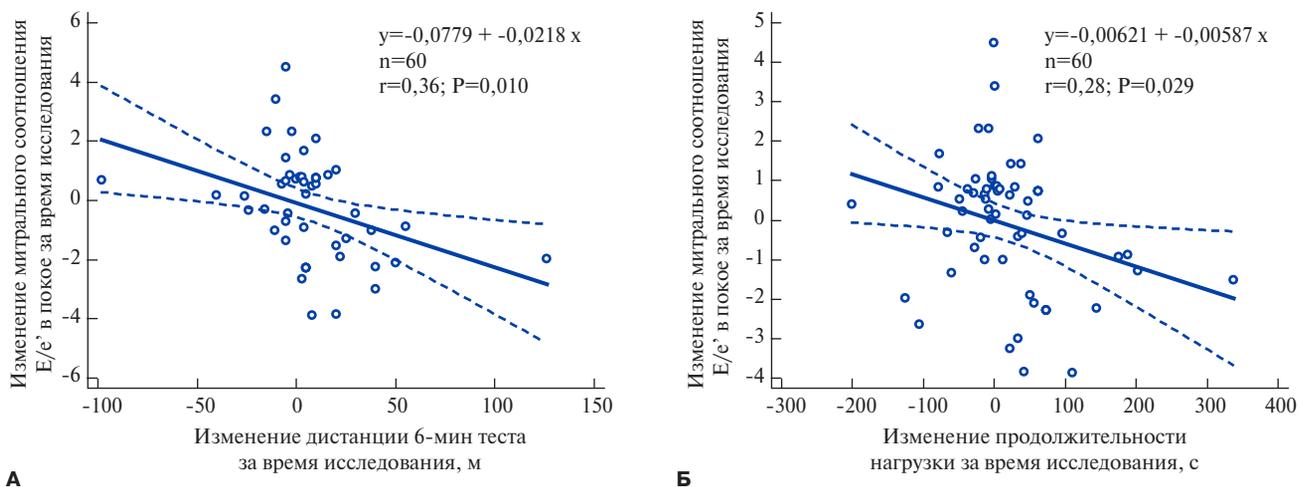


Рис. 3. Корреляционная связь между изменением митрального соотношения E/e' , достигнутым за время исследования, и степенью изменения дистанции 6-МТХ (А) и продолжительности велоэргометрической нагрузки (Б) у пациентов с СНсФВ и СД2.

Таблица 3

Изменение эхокардиографических показателей при нагрузке

Показатель	Эмпаглифлозин				Контроль			
	Исходно		6 мес.		Исходно		6 мес.	
	Покой	Δ покой-пик	Покой	Δ покой-пик	Покой	Δ покой-пик	Покой	Δ покой-пик
ЧСС, мин ⁻¹	66±11	40 (95% ДИ 34-46)	68±9	46 (95% ДИ 38-53)*	67±8	35 (95% ДИ 31-39)	67±9	36 (95% ДИ 32-40) [§]
Скорость ТР, м/с	2,3±0,4	1,0 (95% ДИ 1,0-1,5)	2,4±0,3	1,1 (95% ДИ 0,9-1,3)	2,4±0,3	0,9 (95% ДИ 0,7-1,0)	2,5±0,4	1,0 (95% ДИ 0,8-1,2)
Скорость e' МК, см/с	6,5±1,2	2,2 (95% ДИ 1,7-2,7)	6,9±1,8	3,4 (95% ДИ 2,4-4,2)**	6,3±1,6	2,7 (95% ДИ 2,3-3,0)	6,3±1,4	2,5 (95% ДИ 2,1-2,9) [§]
Соотношение E/e' МК	12,5±4,8	4,4 (95% ДИ 3,1-5,7)	10,7±4,2**	3,2 (95% ДИ 2,0-4,3)**	11,4±2,7	3,5 (95% ДИ 2,8-4,2)	11,7±3,7	3,6 (95% ДИ 3,0-4,3)

Примечания: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с исходным визитом, [§] — $p < 0,05$ по сравнению с изменением показателя в группе эмпаглифлозина.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ТР — трикуспидальная регургитация, ЧСС — частота сердечных сокращений, E — максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, e' — максимальная скорость подъема основания сердца в раннюю диастолу, Δ — изменение показателя.

по сравнению с исходной величиной и $P = 0,0003$ по сравнению с изменением показателя в контрольной группе) и наметилась тенденция к снижению конечного-диастолического размера ЛЖ ($P = 0,095$).

Эмпаглифлозин также положительно влиял на показатели лёгочной гемодинамики и правых камер сердца. В частности, приём препарата сопровождался достоверным увеличением АСТ_{ВТПЖ} и препятствовал расширению ПЖ (о чём свидетельствовало отсутствие изменений его размеров) и снижению его сократимости (отсутствие снижения скорости $s'_{ТК}$). В отличие от этого, в контрольной группе отмечалось достоверное увеличение размеров ПЖ и снижение скорости s' , при этом различия между группами сравнения по влиянию на эти показатели были достоверными (во всех случаях $P < 0,05$).

В обеих группах отсутствовали значимые изменения показателей, отражающих диастолическую функцию ПЖ и центральное венозное давление (индекса объёма ПП, трикуспидальных соотношений E/A и E/e' , скорости e' , диаметра НПВ и степени её спадания на вдохе).

Диастолическая функция ЛЖ при физической нагрузке (табл. 3). Все участники исследования подверглись ДСТ. Считается, что пациент плохо переносит нагрузку, если выполненная им нагрузка не превышает 75% от возрастной нормы [28]. Пациенты с СНсФВ обычно прекращают нагрузку раньше обычного, не достигая и 100 Вт. Исходно участники настоящего исследования выполнили нагрузку в 79 ± 26 Вт. Основной причиной прекращения нагрузки у них явилось появление одышки и/или усталости, что сопровождалось существенным повышением ДН ЛЖ: митрального соотношения E/e' на 3,8 (95% ДИ от 3,2 до 4,4) и скорости ТР на 0,9 (95% ДИ от 0,8 до 1,1) м/с (в обоих случаях $P < 0,0001$); при этом была выявлена достоверная корреляция между продолжительностью нагрузки, с одной стороны, и исходной величиной митрального соотношения E/e' (коэффициент корреляции = -0,50; $P < 0,0001$) и приростом митрального соотношения E/e' (коэффициент корреляции = 0,30; $P = 0,02$), с другой.

Через 24 нед. продолжительность нагрузки в группе эмпаглифлозина увеличилась на 84 (95% ДИ от 31

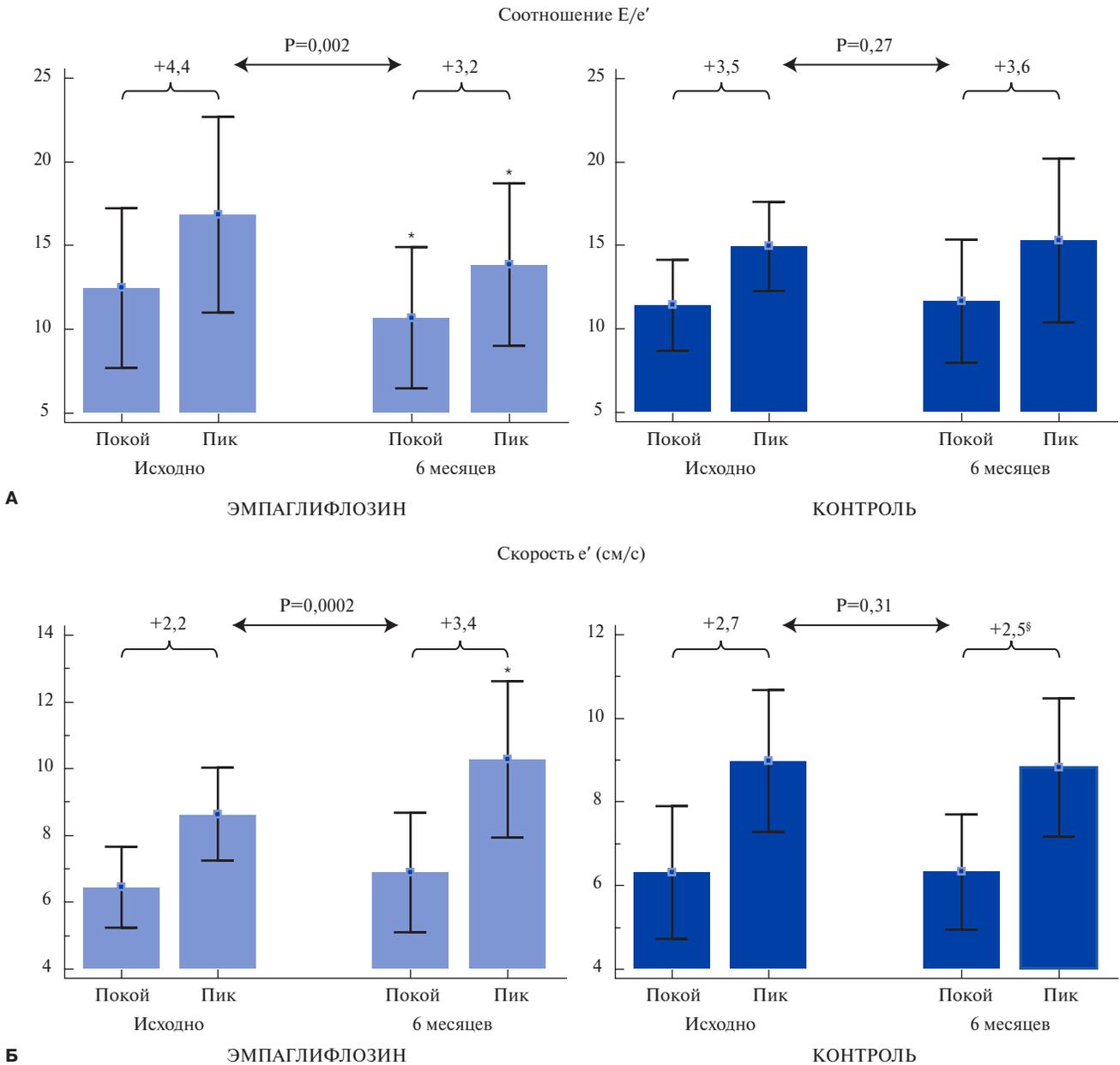


Рис. 4. Изменение ДН ЛЖ (соотношения E/e'; **А**) и диастолического резерва (прироста скорости e' при нагрузке; **Б**) у больных с СНсФВ и СД2 (по данным ДСТ). **Примечание:** * — $p < 0,05$ по сравнению с величиной в начале исследования; [§] — $p < 0,05$ по сравнению с аналогичной величиной в группе эмпаглифлозина.

до 137; $P=0,003$) сек и существенно не изменилась в группе контроля (где прирост составил всего 11 (95% ДИ от -5 до 27) сек; $P=0,17$), что привело к достоверному различию между группами ($P=0,0007$) (рис. 2).

Лишь в группе эмпаглифлозина отмечалось достоверное снижение митрального соотношения E/e' не только в покое (см. предыдущий раздел), но и на высоте нагрузки, а также достоверное уменьшение прироста соотношения E/e' во время нагрузки (с 4,4 до 3,2; $P=0,002$) (рис. 4). В контрольной группе митральное соотношение E/e' ни в покое, ни на высоте нагрузки существенно не изменилось.

Снижение ДН ЛЖ (митрального соотношения E/e') в группе эмпаглифлозина сопровождалось восстановлением диастолического резерва ЛЖ, о чем свидетельствовало значительное увеличение прироста митральной скорости e' при нагрузке (с 2,2 до 3,4 м/с, $P=0,0002$), в то время как в контрольной группе прирост незначительно уменьшился (с 2,7 до 2,5 см/с; $P=0,17$), в результате чего различия между группами достигли уровня достоверности ($P=0,038$) (рис. 4).

Приём эмпаглифлозина сопровождался восстановлением хронотропного резерва, что проявлялось в виде значительного прироста ЧСС во время нагруз-

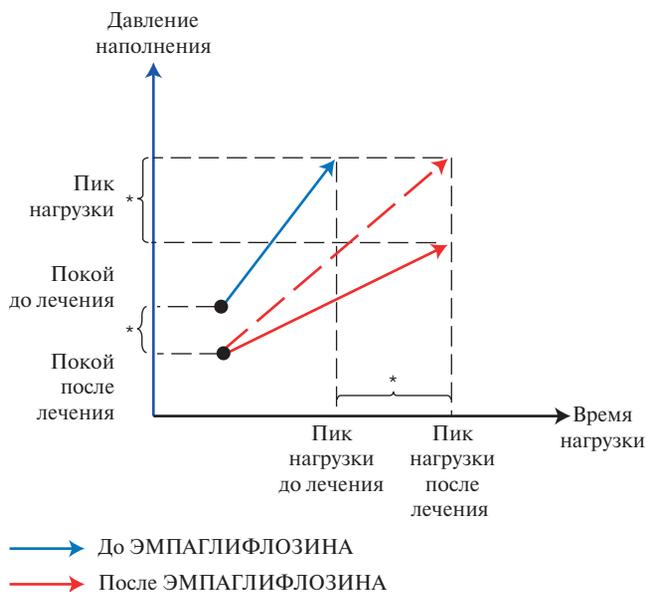


Рис. 5. Схематичное представление влияние эмпаглифлозина на ДН ЛЖ при нагрузке.

Примечания: за время исследования в группе приёма эмпаглифлозина отмечалось снижение ДН в покое. Однако за счёт увеличения продолжительности нагрузки ДН на высоте нагрузки вполне могло достичь “долечebного” уровня, несмотря на более плавное повышение при нагрузке в результате улучшения диастолической функции (красная пунктирная стрелка). В действительности же, несмотря на увеличение продолжительности нагрузки и, соответственно, увеличения времени, отводимого ДН на “разгон”, на высоте нагрузки оно оказалось достоверно ниже, чем в начале исследования (красная сплошная стрелка). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала. * — $p < 0,05$.

ки (с 40 (95% ДИ от 34 до 46) до 46 (95% ДИ от 38 до 53) мин^{-1} ; $P=0,035$); в контрольной группе прирост ЧСС во время нагрузки существенно не изменился (незначительное увеличение прироста с 35 (95% ДИ от 31 до 39) до 36 (95% ДИ от 32 до 40) мин^{-1} ; $P=0,32$ по сравнению с исходной величиной; $P=0,028$ для различия между группами). Восстановление хронотропного резерва в группе эмпаглифлозина также проявлялось в виде более быстрого снижения ЧСС за первую минуту после прекращения нагрузки (с 20 (16-24) до 24 (18-35) мин^{-1} ; $P=0,02$), в то время как в контрольной группе степень снижения ЧСС существенно не изменилась (незначительное снижение с 22 (18-33) до 21 (18-31) мин^{-1} ; $P=0,47$ по сравнению с исходной величиной; $P=0,14$ для различия между группами).

Обсуждение

В настоящем рандомизированном проспективном исследовании нами впервые было показано, что добавление к стандартной гипогликемической терапии ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа эмпаглифлозина в суточной дозе 10 мг улучшает переносимость физической нагрузки и показатели сердечной гемодинамики у пациентов с СНсФВ и СД2. В контрольной группе, где паци-

енты продолжили приём ранее принимаемой гипогликемической терапии подобные изменения отсутствовали. Таким образом, пациенты с СНсФВ и СД2 могут быть подходящими кандидатами для терапии эмпаглифлозином.

Основным положительным эффектом эмпаглифлозина было увеличение дистанции 6-МТХ, что рассматривалось нами как основной объект наблюдения (рис. 2). В группе эмпаглифлозина также отмечалось увеличение продолжительности велоэргометрической нагрузки и качества жизни (по данным Миннесотского опросника). В отличие от нашего исследования, в недавнем рандомизированном исследовании EMPERIAL-Preserved эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут. у пациентов с СНсФВ (как с СД2, так и без него) не привёл к увеличению дистанции 6-МТХ и уменьшению выраженности симптомов СН [31]. Возможно, основной причиной отсутствия улучшения переносимости нагрузки в этом испытании явился вдвое меньший период наблюдения по сравнению с настоящим исследованием (12 нед. vs 24 нед.), из-за чего эмпаглифлозину могло просто не хватить времени для реализации клинических эффектов. Важно отметить, что в настоящем исследовании увеличение дистанции 6-МТХ отмечалось у большинства (83%) больных из группы эмпаглифлозина.

В основе улучшения переносимости нагрузки и качества жизни в группе эмпаглифлозина предположительно лежало улучшение диастолической функции ЛЖ, на что указывает достоверное снижение индекса максимального объёма ЛП, увеличение показателя DT, снижение митрального соотношения E/A и улучшение диастолического резерва (рис. 4). В конечном счёте улучшение диастолической функции реализовалось в снижении ДН ЛЖ (табл. 2, рис. 4). Напомним, что повышение ДН является основным механизмом низкой переносимости нагрузки [32]. Именно на это указывает обнаружение корреляции между степенью снижения соотношения E/e', достигнутой за время исследования, и степенью увеличения дистанция 6-МТХ и продолжительностью нагрузки (рис. 2).

Эмпаглифлозин снижал ДН не только в покое, но и на высоте нагрузки. Последнее обстоятельство требует небольшого комментария. Напомним, что эмпаглифлозин также существенно увеличил продолжительность нагрузки, что могло привести к росту ДН при нагрузке до “долечebного” уровня несмотря на улучшение диастолической функции и, соответственно, более плавное повышение этого давления при нагрузке (рис. 5). В действительности же, несмотря на существенное увеличение продолжительности нагрузки (в среднем почти на 1,5 мин по сравнению с исходной величиной), ДН на высоте нагрузки оказалось достоверно ниже, чем в начале исследования, что было возможно лишь за счёт выра-

женного положительного влияния эмпаглифлозина на диастолические свойства миокарда.

Снижение ДН ЛЖ на фоне приёма эмпаглифлозина, однако, не сопровождалось существенным изменением содержания BNP в крови, хотя именно диастолическое напряжение на стенку ЛЖ является основным стимулом синтеза этого пептида. Возможно, это связано с тем, что участники исследования исходно имели достаточно низкий уровень пептида (табл. 1), и не было большой необходимости добиваться его снижения. Столь низкий уровень пептида можно объяснить тем фактом, что большинство наших больных (73%) исходно имели ДД ЛЖ I степени, для которой характерно нормальное ДН в покое. Безусловно, при нагрузке ДН у них будет повышаться, но на протяжении большей части суток (во время сна, отдыха и незначительных физических усилий) оно остаётся в пределах нормальных значений, а значит, не будет стимула к синтезу BNP. Невысокий уровень BNP также можно объяснить наличием у наших пациентов резистентности к действию инсулина (100% участников) и избыточной массы тела/ожирения (92% участников) — состояниях, при которых увеличивается плотность рецепторов С-типа, ответственных за удаление из кровотока натрийуретических пептидов [33]. Наконец, более половины участников исследования имели концентрическую гипертрофию ЛЖ, при которой влияние ДН на диастолическое напряжение нивелируется утолщёнными стенками и небольшим размером полости желудочка. Поэтому диастолическое напряжение (а значит, и уровень BNP) у таких больных могут быть нормальными даже несмотря на повышенное ДН. Неслучайно в последних европейских рекомендациях по диагностике СНсФВ уровень BNP больше не является обязательным диагностическим критерием и рассматривается лишь как один из возможных критериев [28].

В отличие от группы активного лечения, где уровень NT-proBNP существенно не изменился, в контрольной группе содержание пептида значительно увеличилось, что может указывать на способность эмпаглифлозина сдерживать прогрессию ДД ЛЖ. По крайней мере, схожие результаты были получены в испытании Januzzi JJr, et al., где приём канаглифлозина в течение 2 лет у бессимптомных пожилых больных с СД2 препятствовал “естественному” повышению исходно невысокого уровня BNP [34].

В настоящем исследовании приём эмпаглифлозина хотя и сопровождался достоверным снижением АД, схожие изменения были выявлены и в контрольной группе, что не позволяет приписывать достигнутые клинические и гемодинамические улучшения исключительно гипотензивному действию препарата. Тем не менее, за счёт своего натрий- и глюкозурического действия препарат, безусловно, оказывал

определённую гемодинамическую разгрузку сердца, о чём свидетельствует достоверное снижение скорости E трансмитрального кровотока и тенденция к снижению конечно-диастолического размера ЛЖ. Уменьшение посленагрузки при приёме глифлозинов является весьма действенной мерой в сдерживании процессов ремоделирования сердца [35], особенно, с учётом отсутствия роста ЧСС, поскольку при этом не происходит активации симпатической нервной системы [36].

В настоящем исследовании в группе эмпаглифлозина отмечалось достоверное снижение ИМТ, что может играть определённую роль в реализации положительного сердечно-сосудистого влияния препарата. Снижение веса в начале лечения глифлозинами связывают с их диуретическим действием, а в дальнейшем с калорийными потерями из-за глюкозурии и уменьшения висцеральных запасов жира [37]. Способствуя потере калорий с мочой за счёт глюкозурии, глифлозины провоцируют состояние, известное под названием “тощаковая мимикрия”, для которого характерна активация сиртуина 1 и аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы — ферментов, обладающих выраженным антиоксидантным и противовоспалительным действием [38, 39].

Считается, что помимо гемодинамической разгрузки сердца глифлозины способны напрямую улучшать диастолическую функцию ЛЖ. Имеются данные о внутриклеточных механизмах диастолических эффектов глифлозинов. Pabel S, et al. в эксперименте на крысах с искусственно вызванным сахарным диабетом, а также в исследовании с биопсийным материалом, полученным от больных с СН, показали, что эмпаглифлозин снижает жёсткость миокарда, предположительно через нормализацию фосфорилирования ключевых белков саркомера: титина, тропонина I и связывающего миозин белка C [40]. При этом эффект эмпаглифлозина не зависел от наличия СД2 и начинал сказываться незамедлительно, что указывает на непосредственное воздействие препарата и ставит под сомнение версию о приоритете длительных “метаболических” механизмов в реализации их положительных сердечно-сосудистых эффектов глифлозинов. Схожие данные были получены в исследовании Kolijn D, et al., где как в эксперименте на крысах с диабетом, так и в исследовании с биопсийным материалом больных с СНсФВ эмпаглифлозин оказывал выраженный противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, связанные с уменьшением окисления изоформы Ia фермента протеинкиназы G [41] — фермента, играющего ключевую роль в поддержании оптимальной жёсткости кардиомиоцитов и нормальном протекании процессов активного расслабления [3].

В эксперименте *in vitro* инкубация кардиомиоцитов животных с эмпаглифлозином сопровождалась

уменьшением концентрации ионов кальция в цитозоле клеток и повышением концентрации ионов натрия в митохондриях, что предположительно было связано со способностью эмплаглифлозина подавлять активность натрий-водородного обменника 1 типа (активность которого в условиях СН существенно возрастает). Подавление активности этого обменника приводит к удалению избытка ионов кальция наружу и уменьшает кальциевую перегрузку клеток сердца как в систолу, так и диастолу [42]. Подавление активности этого обменника также может повышать чувствительность нефронов к диуретикам и эндогенным натрийуретическим пептидам и вызывать реверсию гипертрофии и фиброза миокарда [43].

Несмотря на достаточно большую экспериментальную доказательную базу, клинические данные о влиянии глифлозинов на структуру и функцию ЛЖ весьма скудны. В рандомизированном клиническом исследовании EMPA-HEART CardioLink-6 приём эмплаглифлозина в дозе 10 мг/сут. на протяжении 6 мес. у 97 пациентов с ишемической болезнью сердца и СД2, при наличии СН сопровождался значительным снижением индекса массы миокарда ЛЖ, который оценивали с помощью магнитно-резонансного исследования [44]. Однако в этом испытании приём эмплаглифлозина не привёл к сколько-нибудь значимым изменениям показателей диастолической функции ЛЖ [45]. Последнее может быть связано с тем, что тестируемые диастолические показатели у большинства пациентов находились в пределах нормальных значений. Так, средний индекс объёма ЛП составил всего 30,2 мл/м² (при норме ≤ 34 мл/м²), а митральное соотношение E/e' составило всего 10,6 (при норме ≤ 14) [25]. Возможно, у эмплаглифлозина не было должного морфологического субстрата для воздействия. В нашем исследовании наблюдавшиеся пациенты имели более выраженные диастолические нарушения: средний индекс объёма ЛП составил 37,3 мл/м², а митральное же соотношение E/e' составило 12,5.

При этом авторы испытания EMPA-HEART справедливо замечают, что возможной причиной отсутствия достоверных изменений диастолических показателей у их участников явилось то, что большинство из них имели незначительную ДД (I степени). В нашем исследовании большинство пациентов также имели ДД I степени, и эмплаглифлозин не повлиял на митральную скорость e' в покое — показатель, точно отражающий скорость расслабления ЛЖ [27]. Но переносимость нагрузки зависит не столько от скорости расслабления ЛЖ в покое, сколько от способности процесса расслабления ускоряться при нагрузке (т.е. от диастолического резерва) [32]. Известно, что бессимптомные пациенты и пациенты с СНсФВ почти не различаются по величине скорости e' в покое, но существенно различаются по состоянию диасто-

лического резерва, который начиная с ранних стадий СНсФВ становится заметно ослабленным [46]. В настоящем исследовании эмплаглифлозин не влиял на скорость e' в покое, но существенно улучшал диастолический резерв, что проявилось в виде достоверного увеличения степени прироста скорости e' при нагрузке (рис. 4).

В отличие от группы эмплаглифлозина, у пациентов из контрольной группы за время исследования скорость e' в покое существенно снизилась. В связи с этим отсутствие изменения скорости e' в группе эмплаглифлозина может трактоваться не с позиции отсутствия эффекта, а, наоборот, как проявление способности препарата “сдерживать” дальнейшее ухудшение процесса расслабления.

В настоящем исследовании приём эмплаглифлозина также сопровождался улучшением лёгочной гемодинамики и ультразвуковых показателей правых отделов сердца, что проявлялось в виде достоверного увеличения АСТ_{ВПЖ} (показателя, обратно связанного с лёгочным сосудистым сопротивлением) [26] и предотвращения расширения ПЖ и снижения его сократимости. Наличие дисфункции ПЖ при СНсФВ является независимым предиктором смертности, что делает её важной терапевтической мишенью при СНсФВ [47]. При СНсФВ микрососудистое воспаление и эндотелиальная дисфункция связаны с факторами системной циркуляции, поэтому вполне ожидаемо вовлечение в единый патологический процесс правых камер сердца и лёгочных микрососудов [48]. Также можно предположить, что все те средства, которые через подавление микрососудистого воспаления способны улучшать структурно-функциональное состояние левых камер сердца, скорее всего, окажутся эффективными и справа. Именно об этом косвенно свидетельствуют результаты настоящего исследования. Конечно, при объяснении “правосторонних” эффектов эмплаглифлозина нельзя сбрасывать со счетов и гемодинамическую разгрузку сердца, однако поскольку приём препарата не сопровождался значимым изменением центрального венозного давления, по видимому, наибольшее значение всё же имеют прямые эффекты препарата.

В настоящем исследовании нами была обнаружена уникальная способность эмплаглифлозина восстанавливать хронотропный резерв, что проявлялось в виде значительного прироста ЧСС во время нагрузки, а также более быстрого снижения ЧСС за первую минуту после её прекращения. У многих пациентов с СНсФВ этот резерв значительно ослаблен [49], и в недавнем метаанализе было показано, что при СНсФВ наибольшее значение в ограничении переносимости нагрузки как раз имеет ослабление хронотропного резерва (наряду с повышением ДН) [50]. Данный эффект эмплаглифлозина может частично

отвечать за достигнутое в ходе исследования улучшение переносимости нагрузки. Механизм, посредством которого эмпаглифлозин может улучшать хронотропный резерв, не ясен. Поскольку ранее была обнаружена связь между степенью снижения хронотропного резерва и выраженностью эндотелиальной дисфункции и системного воспаления [51] можно предположить, что в реализации этого эффекта эмпаглифлозина были задействованы его противовоспалительные свойства.

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

Заключение

В настоящем рандомизированном проспективном исследовании 6-месячный приём эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут. привёл к значительному улучшению переносимости физической нагрузки

и качества жизни у пациентов с СНсФВ и СД2, что ассоциировалось с улучшением диастолической функции ЛЖ, восстановлением диастолического и хронотропного резервов сердца и снижению ДН ЛЖ (как в покое, так и во время нагрузки). Однако в силу ряда ограничений настоящего исследования его результаты требуют подтверждения в более крупных плацебо-контролируемых рандомизированных испытаниях. Сейчас в мире проводится несколько крупных испытаний по оценке прогностического влияния глифлозинов при СНсФВ, причём вне зависимости от наличия или отсутствия СД2 (испытания EMPEROR-Preserved и PEsERVED-HF). В недавно завершившихся схожих испытаниях при СНсФВ — EMPEROR-Reduced и DAPA-HF, — была показана высокая прогностическая эффективность этого класса препаратов у пациентов со сниженной ФВ [52].

Отношения и деятельность. Работа была выполнена при поддержке Минздрава России (протокол клинической апробации № 2018-9-25).

Литература/References

- Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.
- Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):559-73. doi:10.1038/s41569-020-0363-2.
- Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- Dhingra A, Garg A, Kaur S, et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(4):354-65. doi:10.1007/s11897-014-0223-7.
- Saunders J, Mathewkutty S, Drazner M, McGuire D. Cardiomyopathy in type 2 diabetes: Update on pathophysiological mechanisms. *Herz*. 2008;33(3):184-90. doi:10.1007/s00059-008-3115-3.
- Faden G, Faganello G, De Feo S, et al. The increasing detection of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without overt cardiac disease: data from the SHORTWAVE study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(3):309-16. doi:10.1016/j.diabres.2013.07.004.
- van Melle J, Bot M, de Jonge P, et al. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2084-9. doi:10.2337/dc10-0286.
- MacDonald M, Petrie M, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1377-85. doi:10.1093/eurheartj/ehn153.
- Butler J, Hamo CE, Filippatos G, et al., EMPEROR Trials Program. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1390-400. doi:10.1002/ejhf.933.
- Hammoudi N, Jeong D, Singh R, et al. Empagliflozin improves left ventricular diastolic dysfunction in a genetic model of type 2 diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(3):233-46. doi:10.1007/s10557-017-6734-1.
- Kusaka H, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):157. doi:10.1186/s12933-016-0473-7.
- Joubert M, Jagu B, Montaigne D, et al. The sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin prevents cardiomyopathy in a diabetic lipodystrophic mouse model. *Diabetes*. 2017;66(4):1030-40. doi:10.2337/db16-0733.
- Habibi J, Arora A, Sowers J, et al. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):9. doi:10.1186/s12933-016-0489-z.
- Zimlichman R. Treatment of hypertension and metabolic syndrome: lowering blood pressure is not enough for organ protection, new approach-arterial destiffening. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(10):479. doi:10.1007/s11906-014-0479-z.
- Mudaliar S, Aljoo S, Henry R. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG outcome study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1115-22. doi:10.2337/dc16-0542.
- Green J, Bethel M, Armstrong P, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42. doi:10.1056/NEJMoa1501352.
- Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2359-65. doi:10.2337/dc14-0199.
- Dormandy J, Charbonnel B, Eckland D, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-89. doi:10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
- Cavender M, Scirica B, Raz I, et al. Cardiovascular outcomes of patients in SAVOR-TIMI 53 by baseline hemoglobin A1c. *Am J Med*. 2016;129(3):340.e1-8. doi:10.1016/j.amjmed.2015.09.022.
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al.; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ejhf.592.
- Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, et al. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2012;110(6):870-6. doi:10.1016/j.amjcard.2012.05.014.
- Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2018;5(2):372-8. doi:10.1002/ehf2.12235.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the

- European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010.
27. Ovchinnikov AG, Ageev FT, Alekhin MN, et al. Diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2020;2:60-90. (In Russ.) Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алехин М.Н. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2020;2:60-90. doi:10.24835/1607-0771-2020-2-60-90.
 28. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
 29. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al.; RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(12):1268-77. doi:10.1001/jama.2013.2024.
 30. O'Keefe ST, Lye M, Donnellan C, Carmichael DN. Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients. *Heart.* 1998;80(4):377-82. doi:10.1136/hrt.80.4.377.
 31. Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *Eur Heart J.* 2020;ehaa943. doi:10.1093/eurheartj/ehaa943.
 32. Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Ibragimova NM, et al. Mechanisms of exercise intolerance in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Part I: The role of impairments in the left heart chambers. *Kardiologiya.* 2019;59(6S):4-16. (In Russ.) Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ибрагимова Н.М. и др. Механизмы плохой переносимости физической нагрузки у больных с СНсФВ. Часть I: роль нарушений со стороны левых камер сердца. *Кардиология* 2019;59(6S):4-16. doi:10.18087/cardio.n394.
 33. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *International Journal of Cardiology.* 2014;176(3):611-7. doi:10.1016/j.ijcard.2014.08.007.
 34. Januzzi JL Jr, Butler J, Jarolim P, et al. Effects of Canagliflozin on Cardiovascular Biomarkers in Older Adults With Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):704-12. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.016.
 35. Dekkers CCJ, Sjöström CD, Greasley PJ, et al. Effects of the sodium glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin on estimated plasma volume in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(12):2667-73. doi:10.1111/dom.13855.
 36. Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):73. doi:10.1186/s12933-018-0717-9.
 37. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, et al. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1730-5. doi:10.2337/dc15-0355.
 38. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care.* 2020;43(3):508-11. doi:10.2337/dci19-0074.
 39. Kalra S, Jain A, Ved J, Unnikrishnan AG. Sodiumglucose cotransporter 2 inhibition and health benefits: the Robin Hood effect. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(5):725-9. doi:10.4103/2230-8210.183826.
 40. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(12):1690-700. doi:10.1002/ejhf.1328.
 41. Koliijn D, Pabel S, Tian Y, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G α oxidation. *Cardiovasc Res.* 2020;cvaa123. doi:10.1093/cvr/cvaa123.
 42. Baartscheer A, Schumacher C, Wust R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia.* 2017;60(3):568-73. doi:10.1007/s00125-016-4134-x.
 43. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol.* 2017;2(9):1025-9. doi:10.1001/jamacardio.2017.2275.
 44. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2019;140(21):1693-702. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
 45. Bami K, Gandhi S, Leong-Poi H, et al. Effects of Empagliflozin on Left Ventricular Remodeling in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease: Echocardiographic Substudy of the EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(5):644-6. doi:10.1016/j.echo.2020.02.005.
 46. Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Borisov AA, et al. The contribution of left atrial dysfunction to exercise intolerance in early heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imag.* 2019;21(Suppl 1):1743. doi:10.1093/ehjci/jez320.
 47. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2014;35(48):3452-62. doi:10.1093/eurheartj/ehu193.
 48. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):16-37. doi:10.1002/ejhf.1029.
 49. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3(1):29-34. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.877720.
 50. Pandey A, Khera R, Park B, et al. Relative impairments in hemodynamic exercise reserve parameters in heart failure with preserved ejection fraction: a study-level pooled analysis. *JACC Heart Fail.* 2018;6(2):117-26. doi:10.1016/j.jchf.2017.10.014.
 51. Huang PH, Leu HB, Chen JW, et al. Comparison of endothelial vasodilator function, inflammatory markers, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with or without chronotropic incompetence to exercise test. *Heart.* 2006;92(5):609-14. doi:10.1136/hrt.2005.064147.
 52. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396(10254):819-29. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9.