

ВЛИЯНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АТФ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.С. Молдобаева, У.К. Омурзакова

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева
Кафедра пропедевтики внутренних болезней
с курсами эндокринологии и профпатологии
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Наряду с прогрессивным ростом числа больных сахарным диабетом число лиц с хорошим гликемическим контролем остается низким, в связи с чем риски развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе сердечной недостаточности, достаточно высоки. Среди новых технологий снижения уровня глюкозы и рисков сердечной недостаточности изучен препарат из группы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа – эмпаглифлозин, который фокусируется на воздействие молекулярных мишеней: за счет увеличения образования аденозинтрифосфата в результате окисления кетоновых тел, тем самым повышая сердечную эффективность. В данной статье нами проведен обзор современной научной обоснованной литературы с целью анализа влияния эмпаглифлозина на эффективность лечения больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с сердечной недостаточностью в зависимости от уровня АТФ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сердечная недостаточность, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, эмпаглифлозин, аденозинтрифосфат.

АДЕНОЗИНТРИФОСФАТТЫН ДАРАЖАСЫНА ЖАРАША ЖҮРӨК ЖЕТИШСИЗДИГИ МЕНЕН АЙКАЛЫШКАН 2-ТИПТЕГИ КАНТ ДИАБЕТИ МЕНЕН ООРУГАН БЕЙТАПТАРДЫ ДАРЫЛООНУН НАТЫЙЖАЛУУЛУГУНА ЭМПАГЛИФЛОЗИНДИН ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ (АДАБИЯТТАРГА СЕРЕП)

М.С. Молдобаева, У.К. Омурзакова

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы
Ички оорулар пропедевтикасы менен эндокринология жана
профпатология курстары кафедрасы
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Резюме. Кант диабети менен ооругандардын санынын прогрессивдүү өсүшү менен бирге, кандагы глюкозанын деңгээлин катуу көзөмөлдөгөн адамдардын саны төмөн бойдон калууда, демек, жүрөк-кан тамыр оорулары, анын ичинде жүрөк жетишсиздигинин өнүгүү тобокелдиктери кыйла жогору. Глюкозанын деңгээлин жана жүрөк жетишсиздигинин тобокелдигин төмөндөтүү боюнча жаңы технологиялардын ичинен 2-типтеги натрий-глюкоза котранспорттору ингибиторлорунун ичинен эмпаглифлозин препараты изилденген, ал кетон денелеринин кычкылдануусунан аденозин трифосфаттын пайда болушун жакшыртуу аркылуу жаңы молекулярдык максаттарга багытталган, ошону менен жүрөк натыйжалуулугу жогорулаган. Бул макалада биз эмпаглифлозиндин аденозинтрифосфаттын деңгээлине жараша жүрөк жетишсиздиги менен бирге 2-типтеги кант диабети менен ооруган бейтаптарды дарылоонун натыйжалуулугуна таасирин талдоо үчүн болгон илимий негизделген адабияттарды карап чыктык.

Негизги сөздөр: 2-типтеги кант диабети, жүрөк жетишсиздиги, натрий-глюкоза котранспорттору-2 ингибиторлору, эмпаглифлозин, аденозинтрифосфат.

EFFECTIVENESS OF EMPAGLIFLOZIN IN TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS COMBINED WITH HEART FAILURE DEPENDING OF ATP LEVEL (LITERATURE REVIEW)**M.S. Moldobaeva, U.K. Omurzakova**

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev

Department of Internal diseases propedeutics
with endocrinology and profpathology courses
Bishkek, Kyrgyz Republic

Summary. Along with the progressive increase number of patients with diabetes mellitus, the number of people with good glycemic control remains low, and therefore the risks of cardiovascular complications, including heart failure, are quite high. Among the new technologies to reduce glucose levels and risks of heart failure we studied a drug from the group of sodium-glucose cotransporter type 2 - empagliflozin, which focuses on new molecular targets: by improving the formation of adenosine triphosphate as a result of oxidation of ketone bodies, improving cardiac efficiency. In this article, we reviewed the existing science-based literature to analyze the effect of empagliflozin on treatment efficacy in patients with type 2 diabetes mellitus combined with heart failure, depending on ATP levels.

Key words: type 2 diabetes mellitus, heart failure, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, empagliflozin, adenosine triphosphate.

Введение. Сахарный диабет (СД) 2 типа – хроническое метаболическое заболевание, которое неуклонно растет во всем мире. Протекает преимущественно с сердечно-сосудистыми осложнениями, которые приводят к инвалидизации, сокращению продолжительности жизни и смертности, особенно в слабо развитых странах.

Прогрессивный рост СД отмечается во всем мире. По данным Международной диабетической федерации (IDF) в 2021 году в мире было 537 миллионов больных с диагностированным сахарным диабетом, а к 2030 году ожидается, что число больных диабетом достигнет 643 миллионов, к 2045 году 783 миллионов. Более 90% всех случаев диабета в мире – это СД 2 типа, у одного из двух взрослых диабет еще не диагностирован. Более 3 из 4 взрослых с СД проживают в странах с низким и средним уровнем дохода. Расходы здравоохранение из-за СД составили примерно 966 миллиардов долларов США, что на 316% больше, чем за последние 15 лет. В Европе такая же тенденция: 11 взрослых (61 миллион) страдает СД и ожидается к 2030 году число больных СД достигнет 67 миллионов, к 2045 году 69 миллионов. Также, в Юго-Восточной Азии каждый 11 взрослый (90 миллионов) страдает СД, к 2045 году ожидается число больных 151 миллионов [1].

Абсолютное количество больных СД в Кыргызстане (с учетом поправочного коэффициента) в возрасте 20-79 лет должно составить 256,4 (206,6-347,2) на 1000 человек населения, распространенность 6,6% (5,3-8,9),

что меньше, чем в Казахстане 807,7 (670,2-1143,5; 6,8% (5,6-9,6) и Российской Федерации 7392,1 (6810,3-7783,1; 7% (6,4-7,3) [1].

По данным Республиканского медико-информационного центра (2022) число случаев СД в Кыргызской Республике также растет, и в возрастной группе 20-79 лет составило 78,68 тысяч человек, где по сравнению с 2000 годом (21тыс.) увеличилось в 3,6 раза [2].

Наряду с другими сердечно-сосудистыми осложнениями у значительной части пациентов с СД растет сердечная недостаточность (СН). СН является сложным клиническим синдромом, возникающим в результате любого структурного или функционального нарушения наполнения желудочков или выброса крови. СН оказывает глубокое воздействие на людей, страдающих от него, и при сопутствующих заболеваниях, таких как СД, негативно влияет на прогноз. При предполагаемой распространенности СН в 26 миллионов человек во всем мире, она способствует увеличению затрат на здравоохранение, снижает функциональную способность и существенно влияет на качество жизни. В результате растет гуманистическое и экономическое бремя для пациентов, их семей и системы здравоохранения. Как уже указывалось выше, к внесердечным факторам риска СН относятся длительная хроническая гипергликемия, особенно высокий риск неблагоприятных исходов у пациентов СД в сочетании с СН, из них у пациентов с СН низкой фракцией выброса (СНнФВ), а у пациентов СД

смертность в связи с ухудшением СН на 50-90% выше, чем без СД независимо от фенотипа СН [3].

Современные тенденции профилактики и лечения больных СД многообразны и с течением времени появляются новые их направления, и стремление достижения целей лечения с компенсацией углеводного и других видов обмена которые приводят к поиску новых лекарственных средств.

К первостепенным препаратам, снижающим уровень глюкозы, у больных СД 2 типа с сердечно-сосудистой эффективностью, продемонстрированной в специальных исследованиях сердечно-сосудистых исходов ESC (2023), который рекомендует ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2). На основании многочисленных доказательных исследований он включен в список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения [4].

Патофизиологически в развитии СН важна роль энергии сердечной мышцы. На сегодня известно снижение окислительной способности митохондрий, которая может компенсироваться увеличением продукции аденозинтрифосфата (АТФ) в результате гликолиза в цитоплазме [5], поэтому на этих данных проводятся поиски исследования для выявления роли состояния АТФ в профилактике СН и ее рисков, в частности у больных СД.

Цель. Учитывая вышеуказанное, нами проведен обзор современной научной обоснованной литературы с целью анализа влияния эмпаглифлозина на эффективность лечения больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с сердечной недостаточностью в зависимости от уровня АТФ.

Материалы и методы. По базе данных PubMed, Cochrane library проведен системный обзор литературы, по ключевым словам, «сахарный диабет 2 типа», «сердечная недостаточность», «ингибиторы натрий глюкозного котранспортера-2», «эмпаглифлозин», «аденозинтрифосфат». Поиск включал статьи на русском и английском языках за последние 10 лет (с 2014 по 2024 г.), найдено 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ) и 12 обзоров, из которых отобраны 11 РКИ, 9 обзора, включены 7 клинических и экспериментальных исследований, 1 когортное исследование, 1 систематический обзор и 4 статьи.

По заключениям Национального исследования здоровья и питания (NHANES, 2016), контроль гликемии и показателей липидного обмена являются сложной проблемой для населения здравоохранения, потому что в

основе управления заболеванием лежат совокупности изменения образа жизни, медикаментозное лечение и достижение целевых уровней. Только 23% обследованных лиц с СД 2 типа достигли целевых показателей гликемии, артериального давления и уровней холестерина, липопротеидов низкой плотности и не курили. Из них реже достигали целевых уровней молодые женщины и чернокожие [6].

Плохой контроль гликемии, липидного обмена, артериального давления является риском развития хронических осложнений и высокой смертности при СД. В 2021 году примерно 6,7 миллионов людей в возрасте 20-79 лет умерли в результате СД или его осложнений [1]. Почти две трети смертей у людей с СД вызваны сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ); из них 40% вызваны ишемической болезнью сердца, 15% - другими видами сердечных заболеваний, в основном застойной СН, и 10% - инсультом [7].

При СД развитие СН 2-4 раза выше, чем у лиц без СД. Если в общей популяции распространенность хронической СН составляет 1-4%, то сочетание СН и СД составляет 0,3-0,5% из них [8].

Исследования REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continuing Health) показали, что частота госпитализаций по поводу СН была в два раза выше у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД (9,4% против 5,9%; ОШ 1,33; 95%, ДИ 1,18–1,50). Своевременное выявление и лечение осложнений СД уменьшает риск развития хронической СН [9].

Пятилетнее исследование эффективности модели оказания помощи при хронических заболеваниях у 53 436 человек с СД 2 типа в условиях первичного звена здравоохранения показало, что его использование для оказания медицинской помощи позволило снизить кумулятивную частоту осложнений, связанных с СД, и смертность от всех причин [10]. У пациентов, включенных в программу, модель оказания помощи при хронических заболеваниях, риск сердечно-сосудистых заболеваний снизился на 56,6%, микрососудистых осложнений - на 11,9%, а смертность - на 66,1% [11].

У больных СД наиболее распространенным фенотипом является бессимптомная диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и встречается чаще, чем СНнФВ, СН с умеренно сниженной ФВ и систолическая дисфункция ЛЖ. С учетом изменений диагностических критериев был проведен обзоры диагностики и эпидемиологии СН при СД 2 типа описательным и систематическим обзорным подходом с фокусом на рекомендациях

европейского общества кардиологов (ESC, 2021) и в скрининге СН при СД 2 типа. Проведен систематический обзор и метаанализ исследований в период с октября 2016 по октябрь 2022 о распространенности частоте подтипов СН у взрослых старше 18 лет с СД 2 типа с использованием эхокардиографических данных с поиском в базе данных Embase и MEDLINE. Были использованы мета-анализ лесных диаграмм случайных эффектов, из 5015 найденных исследований 209 были проверены с использованием полнотекстовой статьи, всего 57 исследований, 29 исследований из предыдущего мета-анализа в котором сообщалось о распространенности диастолической дисфункции ЛЖ, систолической дисфункции ЛЖ, СНнФВ, СНусФВ и СНсФВ и их влияние на частоту возникновения СН. Инструмент Хотя имел высокий риск систематической ошибки, тем не менее показана распространенность для диастолической дисфункции ЛЖ 43% (95% ДИ 37%, 50%), для СНсФВ 17% (95% ДИ 7%, 35%), для систолической дисфункции ЛЖ 6% (95% ДИ 3%, 10%), для СНнФВ 7% (95% ДИ 3%, 15%) и для СНусФВ 12% (95% ДИ 7%, 22%). Выявлена высокая частота встречаемости СНсФВ 7% (95% ДИ 4%, 11%), чем СНнФВ 4% (95% ДИ 3%, 7%). Таким образом, проведенный авторами обзор информирует о достаточной распространенности СН при СД 2 типа, большую часть пациентов составляет группа с диастолической дисфункцией ЛЖ/СНсФВ, у которых следует проводить раннее распознавание и лечение [12].

При нарушении углеводного обмена вовлекаются все системы организма, в том числе и фильтрация глюкозы почечными клубочками с последующей реабсорбцией проксимальными канальцами их. Осуществляется это за счет пассивных переносчиков глюкозы и активных котрансформаторов натрия-глюкозы (SGLT), из которых два (SGLT1 и SGLT2) считаются наиболее важными [13].

На основании этого феномена были выявлены не только хорошая гипогликемическая эффективность ингибиторов SGLT-2, но и потеря веса, снижение артериального давления и низкий риск гипогликемии при управлении СД 2 типа. Наиболее изучен представитель из группы ингибиторов SGLT-2 эмпаглифлозин [14].

Окончательные результаты исследования EMPRISE (2024) показали, что эмпаглифлозин по сравнению с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 снизил риски инфаркта миокарда или инсульта, числа госпитализаций по поводу СН, серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Снижение абсолютного риска было больше у пожилых

людей и у тех, у кого в анамнезе были АССЗ или СН. Что касается результатов безопасности, эмпаглифлозин был связан с повышенным риском диабетического кетоацидоза и с более низким риском острого повреждения почек, гипогликемии и прогрессирования пролиферативной ретинопатии [15].

Большинство опубликованных исследований сахароснижающих препаратов в сочетании с эмпаглифлозином, за исключением метформина, не показали существенного улучшения сердечно-сосудистой системы к снижению риска смерти или СН [16].

Исследование EMPA-REG OUTCOME (2015) как международное проспективное плацебо-контролируемое клиническое исследование, является началом исследовательской последовательности, продемонстрировавших эффективность эмпаглифлозина, который приводил к значительному снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин, смерти от любой причины и госпитализации по поводу СН [17].

Проведенные исследования показали, что эмпаглифлозин снижает риск госпитализации по поводу СН у пациентов со сниженной фракцией выброса (EMPEROR-Reduced) независимо от наличия или отсутствия СД 2 типа и сохраненной фракцией выброса (EMPEROR-Preserved) [18], а также сердечно-сосудистой смертности (EMPA-REG OUTCOME, 2021) [19].

На основании результатов шести исследований по результатам сердечно-сосудистых исходов при применении ингибиторов SGLT-2 и одного исследования двойного ингибиторов SGLT1/2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE, VERTIS CV, SCORED) у пациентов СД 2 типа показано снижение первичных показателей сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта, и он является предпочтительной сахароснижающей терапией у больных СД 2 типа и атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), даже без контроля уровня глюкозы и применения метформина. Эти исследования показали, что у пациента без АССЗ, но с несколькими факторами АССЗ, прогноз остается благоприятным. У пациентов СД 2 типа, но без АССЗ или тяжелого поражения органов мишеней по алгоритму SCORE2-Diabetes лечение ингибиторами SGLT2 и/или GLP-1 RA поможет снизить риски даже без нормализации уровня глюкозы [20].

В исследованиях EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved (2021) изучалась эффективность эмпаглифлозина в лечении СН со сниженной и сохраненной фракцией выброса и доказали эффективности этого препарата в

снижении частоты событий, связанных с прогрессированием СН. При этом благоприятный исход не зависел от наличия СД и был обусловлен, главным образом, снижением числа госпитализаций по поводу СН [21].

Влияние эмпаглифлозина на массу ЛЖ у пациентов с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца (ИБС): рандомизированное клиническое исследование EMPA-HEART CardioLink-6 (2019) среди 97 участников (90 мужчин, 93%) со средним возрастом $62,8 \pm 9,0$ лет, длительностью СД 2 типа $11,9 \pm 8,2$ лет, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации $88,4 \pm 16,9$ мл/мин/1,73 м², массой ЛЖ, отнесенная к площади поверхности тела = $60,7 \pm 11,9$ г/м², 90 имели оценочную визуализацию при последующем наблюдении. Средняя масса ЛЖ, индексированная по регрессии площади поверхности тела в течение 6 месяцев, составила $2,6$ г/м² и $0,01$ г/м² для тех, кому назначали эмпаглифлозин и плацебо, соответственно (скорректированная разница $-3,35$ г/м²; 95% ДИ от $-5,9$ до $-0,81$ г/м², $P=0,01$). Среди людей с СД 2 типа и ИБС ингибирование SGLT-2 эмпаглифлозином было связано со значительным снижением массы ЛЖ, привязанной к площади поверхности тела, через 6 месяцев, что может частично объяснять благоприятные сердечно-сосудистые исходы, наблюдаемые в исследовании EMPA-REG OUTCOME [22].

По результатам Кокрейновских обзоров ингибиторы SGLT-2 эффективны для лечения ССЗ у людей с установленными ССЗ, как с СД, так и без него. Они объединили и проанализировали данные 20 исследований с участием 129 465 человек. В семи из 20 исследований изучались ингибиторы SGLT-2, все по сравнению с плацебо. В конце исследования были получены выводы, что ингибиторы SGLT-2 по сравнению с плацебо вероятно, незначительно снизят риск смерти от ССЗ и по любой причине и снизят риск госпитализации по поводу СН [23].

Руководство Европейского общества кардиологов (ESC, 2021) рекомендует использовать ингибиторы SGLT-2 в качестве одного из четырех основных компонентов терапии пациентов с СН [24].

Обновленное совместное руководство Американского колледжа кардиологов и Американской кардиологической ассоциации (2023) рекомендует включать ингибиторы SGLT-2 для пациентов с СН во всем спектре фракции выброса, независимо от наличия диабета и независимо от фоновой терапии (рекомендация класса 1 для СНнФВ, класс 2a рекомендация для СНусФВ и СНсФВ). Европейское общество кардиологов также включает рекомендацию класса I по использованию ингибиторов SGLT-2

у пациентов с СНнФВ для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти от ССЗ, независимо от статуса СД [25].

С увеличением числа СД 2 типа с сердечно-сосудистыми осложнениями появляются другие методы лечения, которые фокусируются на новых молекулярных мишенях. Было высказано предположение, что ингибиторы SGLT-2 могут предотвращать СН за счет улучшения образования аденозинтрифосфата (АТФ) в результате окисления кетоновых тел, тем самым повышая сердечную эффективность (сердечная работа/ потребление O₂). Экспериментально показано, что ингибитор SGLT-2, эмпаглифлозин предотвращал развитие СН, так как производство сердечной АТФ увеличивается на 31% за счет окисления глюкозы (на 61%). Авторы заключают, что лечение эмпаглифлозином приводит к увеличению продукции АТФ и повышает энергетический статус сердца [26].

Первое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) EMPA-VISION (2021), посвященное изучению влияния лечения эмпаглифлозином на энергетический метаболизм сердца и физиологию сердца у пациентов с СНнФВ и СНсФВ, с СД 2 типа или без него, на основании предыдущих исследований сердечно-сосудистых исходов ингибиторов SGLT2 были: EMPA-REG OUTCOME [27], CANVAS [28], DECLARE [29], DAPA-HF [30], EMPEROR-Reduced [31], EMPEROR-Preserved [32], DELIVER [33].

Ингибиторы SGLT-2 помимо снижения уровня глюкозы, вызывают изменения в сердечном метаболизме и оказывают противовоспалительное действие, за счет улучшения сократительной биоэнергетики. Поэтому они могут стать альтернативным препаратом для лечения пациентов с СН, независимо от диабетического статуса [34].

Другие исследования показали также улучшение выработки сердечной энергии под влиянием эмпаглифлозина в эксперименте на животных. Однократное и хроническое введение эмпаглифлозина улучшает сердечную энергетику за счет выработки АТФ сердца мышцей и за счет окисления глюкозы, жирных кислот, но не утилизации кетоновых тел [26,35]. В дальнейшем потребуются мониторинг путей количества выработки энергии *in vivo* в режиме реального времени.

Эмпаглифлозин улучшает ремоделирование сердца и СН на моделях свиней, не страдающих СД 2 типа, за счет переключения использования топлива миокарда с глюкозы на кетоновые тела, свободных жирных кислот и аминокислот с разветвленной цепью, тем самым улучшая энергетику миокарда, улучшая систолическую

функцию ЛЖ и уменьшая неблагоприятное ремоделирование ЛЖ [36].

Обзор Wang X, et all (2022) показал, что частота возникновения СН у больных с СД 2 типа значительно выше в связи с инсулинорезистентностью (ИР) и сдвигов метаболизма субстратов миокарда из-за чего усложняется терапия обоих. Ингибиторы SGLT-2, как антидиабетический препарат, может улучшить кардиальный прогноз пациентов с СД 2 типа, которая связана купированием сердечной ИР. Фундаментальные и клические исследования выявили важную роль ИР сердца в патогенезе и прогрессировании СН, а исследования предполагают важную роль энергетического обмена в патогенезе ИР сердца и СН. Регуляция ингибиторами SGLT2 энергетического статуса сердца, включая углеводы, жирные кислоты, аминокислоты и кетоны, перенос АТФ в цитоплазму и функциональный статус митохондрий, получила широкое внимание при СН, но конкретный механизм его действия до сих пор неясен [37].

В обзоре A.Wojtasinska et.all (2023) выявлено, что ингибиторы SGLT-2 снижают окислительный стресс, угнетают передачу сигналов конечных продуктов гликирования и снижают уровень мочевой кислоты в сыворотке. Ускорение натрийуреза с уменьшением объема плазмы, способствует снижению артериального давления и улучшению сосудистой функции. Из других молекулярных механизмов, влияющих на сердечно-сосудистые заболевания, являются экзосомы, которые обеспечивают горизонтальный перенос мРНК между клетками [38].

Экспериментально показано, что на сердце крыс Лангендорфа лечение эмпаглифлозином улучшило давление, развиваемое в ЛЖ во время ишемии и реперфузии, по сравнению с сердцами, обработанными носителем. Результаты показали, что эмпаглифлозин вызывает переключение метаболизма с окисления глюкозы на повышенную утилизацию кетонов в сердце крысы, тем самым улучшая функцию и энергетику как во время ишемии, так и во время восстановления реперфузии. Это предпочтение использования кетонов перед глюкозой наблюдалось в условиях постоянной подачи субстрата, что позволяет предположить, что эмпаглифлозин действует непосредственно, модулируя предпочтение сердечного субстрата, независимо от доступности субстрата. Механизмы, лежащие в основе этих результатов, требует дальнейшего изучения [39].

В исследовании EMPACEF (2021) авторы предположили, что эмпаглифлозин может модулировать эктопические запасы жира и

энергетику миокарда у мышей с высоким содержанием жиров и сахарозы и у больных с СД 2 типа. Эмпаглифлозин эффективно уменьшал жир печени у мышей и людей без изменения эпикардального и миокардального жира или энергетики миокарда, опровергая гипотезу экономного субстрата для сердечно-сосудистой защиты ингибиторов SGLT-2 [40].

Как завод по переработке энергии, сердце генерирует огромное количество АТФ для поддержания систолической и диастолической функции из двух основных источников: окислительного фосфорилирования митохондрий и гликолиза. В физиологическом состоянии 95% потребностей миокарда в АТФ обычно удовлетворяются митохондриями ОХРОС, а гликолиз обеспечивают оставшиеся 5%. Кардиомиоциты содержат больше митохондрий, чем другие типы клеток, поэтому структурные повреждения и дисфункция митохондрий неизбежно приводят к снижению выработки сердечной энергии. В систематическом обзоре, опубликованный исследователями из Китая, включены 10 клинических и 24 исследования на животных. Результаты текущего систематического обзора показали, что ингибиторы SGLT-2 снижают поглощение глюкозы сердцем и гликолиз, увеличивают метаболизм жирных кислот сердца при большинстве болезненных состояний, усиливают метаболизм кетонов, улучшают структуру и функции митохондрий миокарда и снижают окислительный стресс кардиомиоцитов во всех случаях. Ингибиторы SGLT-2 усиливали окисление сердечной глюкозы при СД и метаболизм жирных кислот при СН. Кроме того, он может регулировать метаболизм жирных кислот в сердце при СД и окисление глюкозы в сердце при СН в соответствии с различными стадиями заболевания, чтобы оптимизировать метаболическое состояние сердца. Все перечисленные выше эффекты ингибиторов SGLT-2 на регуляцию энергетического обмена могут увеличить выработку АТФ в сердце и повысить эффективность работы сердца [41].

Проспективное 12 недельное когортное исследование на больных СД 2 типа показали, что лечение эмпаглифлозином значительно улучшает соотношение креатинфосфокреатин/АТФ (от 1,52 до 1,76, $P=0,009$), абсолютно увеличивает фракцию выброса левого желудочка на 7% ($P=0,001$), увеличивает среднюю глобальную продольную деформацию на 3% ($P=0,01$), снижает среднее количество клеток миокарда на $8\text{мл}/\text{м}^2$ объем ($P=0,04$) и снижает среднее значение NT-proBNP на 61% ($P=0,05$) по сравнению с исходными значениями, существенных изменений в кровотоке

миокарда или диастолической деформации не выявлено. Таким образом, эмпаглифлозин улучшает сердечный дефицит энергии, регрессирует неблагоприятное клеточное ремоделирование миокарда и улучшает функцию сердца, предлагая терапевтические возможности для предотвращения или модуляции СН при СД 2 типа [42].

В настоящее время влияние ингибиторов SGLT-2 на механизмы регуляции митохондрий кардиомиоцитов остается недостаточно ясным. Экспериментально на митохондриях миокарда мышей C57BL/6J с метаболическими нарушениями и ожирением через 16 недель лечение эмпаглифлозином показало, что функция кардиомиоцитов H9c2 нарушена функцией митохондрий: снижение мембранного потенциала, накопление активных форм кислорода, перегрузка Ca^{2+} и связанная с этим экспрессия регулятора. Нарушения регуляции были улучшены секретом эмпаглифлозина из эпикардального жира по сравнению с контрольной группой. Эти результаты предоставили доказательства преимуществ терапии ингибиторов SGLT-2 при сердечной аритмии и СН. Однако для подтверждения наших выводов необходимы дополнительные исследования [43].

Результаты экспериментальных исследований на мышах показывают, что эмпаглифлозин проникает в митохондрии сердца увеличивая митохондриальную АТФ за счет ингибирования Na^+/H^+ обменником 1 типа (NHE1) и потенциал-управляемые натриевые каналы (Nav1,5) оказывая кардиопротективное действие [44].

Обзор литературы Ariana P. Vargas-Delgado et al (2023) демонстрирует что гипотеза на способности ингибиторов SGLT-2 увеличивать кетоновые тела и свободные жирные кислоты подтверждается, но также были продемонстрированы, что они вырабатывают топливо вместо глюкозы для сердечной мышцы. Вследствие метаболической гибкости сердечной мышцы взрослого человека для удовлетворения потребности в энергии для адекватной сердечной функции она переключается между различными доступными субстратами, чтобы получить молекулы АТФ. Затем увеличение глюкозы и жирных кислот, при отсутствии увеличения спроса энергии, чрезмерно увеличиваются энергетические питательные вещества, такие как глюкоза и жирные кислоты, что происходит при отсутствии параллельного увеличения спроса, создается состояние избытка питательных веществ. Применение ингибиторов SGLT-2 приводит к снижению в почках глюкотоксичности, вызываемые глюкозурией.

Вместе с уменьшением перивисцерального жира в различных органах подобные изменения приводят и к использованию свободных жирных кислот на начальных стадиях поражения сердца. Впоследствии это приводит к увеличению производства кетокислот, которые являются более доступным энергетическим топливом на клеточном уровне. Требуется дальнейшее исследование для уточнения гипотезы [45].

Кардиопротективное действие эмпаглифлозина, возможно связано с нормализацией работы митохондрий и увеличением продукции АТФ. СН приводила к фиброзу миокарда и сердечной дисфункции. У мышей с СН эмпаглифлозин ингибировал деление митохондрий и улучшал эффективность энергетического метаболизма миокарда за счет регулирования экспрессии белков, связанных с динамикой митохондрий [46].

Часть исследований посвящено изучению прямого воздействия на пораженное сердце ингибиторов SGLT-2 независимо от поражения канальцев почек. При СН транспорт питательных веществ в кардиомиоциты увеличиваются, но нарушается их утилизация, вследствие чего недостаточно производится АТФ и накопление побочных продуктов окисления глюкозы и липидов. Ингибиторы SGLT-2 могут оказывать цитопротекторное действие через рецепторы дефицита и избытка и увеличивает синтез АТФ, а увеличение аутофагического потока обновляет митохондрии и выводит побочные продукты глюкозы и липидов. Таким образом, ингибиторы SGLT-2 могут обратно восстанавливать глубокие питательные, метаболические и клеточные нарушения при СН и восстанавливая миокард до здорового молекулярного и клеточного состояния [47].

Но, следует привести и результаты РКИ EMPA-VISION (2023), которые опровергли выводы вышеуказанных гипотез и исследований. Авторы исследовали 72 пациентов: СНсФВ $\leq 40\%$ (n=36) и СНсФВ $\geq 50\%$ (n=36); класс Нью-Йоркской кардиологической ассоциации $\geq II$; NT-proBNP ≥ 125 пг/мл, принимавшие эмпаглифлозин 10 мг в течение 12 недель. У пациентов с СНнФВ и СНсФВ лечение эмпаглифлозином не улучшало сердечную энергетику и не изменяло циркулирующие сывороточные метаболиты, связанные с энергетическим метаболизмом, по сравнению с плацебо. Основываясь на этих результатах, авторы высказали предположение, что маловероятно усиление сердечного энергетического метаболизма, который опосредует положительный эффект ингибиторов SGLT-2 при СН [48].

Выводы. Обзор современной научной литературы показал достаточную распространенность СН при СД 2 типа, из них большую часть пациентов составляет группа с диастолической дисфункцией ЛЖ/СНсФВ. Результаты экспериментальных исследований на мышцах показали, что эмпаглифлозин проникает в митохондрии сердца, увеличивая митохондриальную АТФ за счет ингибирования Na^+/H^+ обменником 1 типа (NHE1) и потенциал-управляемые натриевые каналы ($\text{Nav}1,5$), оказывая кардиопротективное действие. У больных сахарным диабетом ингибиторы SGLT-2, наряду со снижением уровня глюкозы, улучшают сердечный метаболизм за счет улучшения сократительной функции миокарда. У пациентов с СНнФВ и СНсФВ, с СД 2 типа или без него, ингибиторы SGLT-2 снижают риски развития СН,

смертности и числа госпитализации, а также и кардиальный прогноз. Но одно исследование EMPA-VISION (2023) показало, что у пациентов с СНнФВ и СНсФВ лечение эмпаглифлозином не усиливает сердечный энергетический метаболизм и положительный эффект ингибиторов SGLT-2 при СН.

Таким образом, наряду с гипогликемическим эффектом, огромные кардиопротективные преимущества эмпаглифлозина при сахарном диабете со снижением смертности и числа госпитализации от сердечно-сосудистых осложнений, обосновывает целесообразность углубленных исследований по применению результатов фундаментальных научных аспектов биомедицинских наук в прикладную медицинскую практику, то есть в лечебную практику и тактику ведения пациентов СД 2 типа с СН.

Литература

1. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 10th Edition*. Brussels: IFD; 2021. 135 p.
2. Центр электронного здравоохранения при Министерстве Здравоохранения КР. *Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения Кыргызской Республики. 2021 г.* Режим доступа: <https://cez.med.kg/здоровье-населения-и-деятельность-03/>
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Yuun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e1033] [published correction appears in *Circulation*. 2022 Sep 27;146(13):e185] [published correction appears in *Circulation*. 2023 Apr 4;147(14):e674]. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
4. World Health Organization. *World Health Organization Model List of Essential Medicines: 22nd list, 2021*. Geneva: World Health Organization. 2021 [cited 2021 Sept 30]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>
5. Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, Wende AR, Abel ED. Cardiac energy metabolism in heart failure. *Circ. Res*. 2021;128:1487-1513. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318241>
6. Moghissi E, Inzucchi S. The evolution of glycemic control in the hospital setting. In: Draznin B, ed. *Managing Diabetes and Hyperglycemia in the Hospital Setting*. American Diabetes Association; 2016:1–10.
7. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. *Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations*. *Circulation*. 2016;133(24):2459-2502. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194>
8. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Oct 14]. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
9. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation* 2015;132(10):923–931. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796>

10. Donihi AC. Practical recommendations for transitioning patients with type 2 diabetes from hospital to home. *Curr Diab Rep* 2017;17(7):52. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0876-1>
11. Goh LH, Siah CJR, Tam WWS, Tai ES, Young DY. Effectiveness of the chronic care model for adults with type 2 diabetes in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2022;11:273. <https://doi.org/10.1186/s13643-022-02117-w>
12. Hoek AG, Dal Canto E, Wenker E, Bindraban N, Handoko ML, Elders PJM, et al. Epidemiology of heart failure in diabetes: a disease in disguise. *Diabetologia*. 2024;67(4):574-601. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06068-2>
13. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther*. 2014;5(2):355-66. <https://doi.org/10.1007/s13300-014-0089-4>
14. Jahagirdar V, Barnett AH. Empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(16):2429-41. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.966078>
15. Htoo PT, Tesfaye H, Schneeweiss S, Wexler DJ, Everett BM, Glynn RJ, et al. Effectiveness and safety of empagliflozin: final results from the EMPRISE study. *Diabetologia*. Published online March 21, 2024. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06126-3>
16. Naing S, Poliyedath A, Khandelwal S, Sigala T. Impact of EMPA-REG OUTCOME® on the management of type 2 diabetes mellitus: a review for primary care physicians. *Postgrad Med*. 2016;128(8):822-827. <https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1245093>
17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
18. Арутюнов Г.П., Лопатин Ю.М., Аметов А.С., Агеев Ф.Т., Анциферов М.Б., Виллевалде С.В. и др. Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность: согласованное мнение экспертов по результатам онлайн-совещания и обсуждения исследования EMPEROR-Preserved. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1491-1497. [Arutyunov GP, Lopatin YM, Ametov AS, Ageev FT, Antsiferov MB, Villevalde SV, et al. Empagliflozin and heart failure: position paper of the experts on the results of the online meeting and discussion of the EMPEROR-Preserved Trial. *Ter Arkh*. 2021;93(12):1491-1497. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201281>
19. Böhm M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin Improves Cardiovascular and Renal Outcomes in Heart Failure Irrespective of Systolic Blood Pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(13):1337-1348. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.049>
20. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(39):4043-4140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
21. Арутюнов Г.П., Лопатин Ю.М., Аметов А.С., Агеев Ф.Т., Анциферов М.Б., Виллевалде С.В. и др. Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность: согласованное мнение экспертов по результатам онлайн-совещания и обсуждения исследования EMPEROR-Preserved. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1491-1497. [Arutyunov GP, Lopatin YM, Ametov AS, Ageev FT, Antsiferov MB, Villevalde SV, et al. Empagliflozin and heart failure: position paper of the experts on the results of the online meeting and discussion of the EMPEROR-Preserved Trial. *Ter Arkh*. 2021;93(12):1491-1497. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201281>
22. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, 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):1693-1702. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375>
23. Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, Suzuki T, Yoneoka D, Nishikawa Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

- 2021;10:CD013650.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013650.pub2>
24. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4-131.
<https://doi.org/10.1002/ejhf.2333>
 25. Greene SJ, Butler J, Kosiborod MN. Chapter 3: Clinical Trials of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors for Treatment of Heart Failure. *Am J Med.* 2024;137(2S):S25-S34.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.04.019>
 26. Verma S, Rawat S, Ho KL, Wagg CS, Zhang L, Teoh H, et al. Empagliflozin Increases Cardiac Energy Production in Diabetes: Novel Translational Insights Into the Heart Failure Benefits of SGLT2 Inhibitors. *JACC Basic Transl Sci.* 2018;3(5):575-587.
<https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.07.006>
 27. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–2128.
 28. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–657.
 29. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347–357.
 30. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008.
 31. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413–1424.
 32. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1279–1287.
 33. Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, Agostoni P, Butler J, Desai AS, 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.* 2021;42:700–710.
 34. Garcia-Ropero A, Santos-Gallego CG, Zafar MU, Badimon JJ. Metabolism of the failing heart and the impact of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(4):275-285.
<https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1588886>
 35. Abdurrachim D, Manders E, Nicolay K, Mayoux E, Prompers JJ. Single dose of empagliflozin increases in vivo cardiac energy status in diabetic db/db mice. *Cardiovasc. Res.* 2018;114:1843–1844.
 36. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, Ishikawa K, Watanabe S, Picatoste B, et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(15):1931-1944.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.056>
 37. Wang X, Ni J, Guo R, Li L, Su J, He F, et al. SGLT2 inhibitors break the vicious circle between heart failure and insulin resistance: targeting energy metabolism. *Heart Fail Rev.* 2022;27(3):961-980.
<https://doi.org/10.1007/s10741-021-10096-8>
 38. Wojtasińska A, Kućmierz J, Tokarek J, Dybiec J, Rodzeń A, Młynarska E, et al. New Insights into Cardiovascular Diseases Treatment Based on Molecular Targets. *Int J Mol Sci.* 2023;24(23):16735.
<https://doi.org/10.3390/ijms242316735>
 39. Chase D, Eykyn TR, Shattock MJ, Chung YJ. Empagliflozin improves cardiac energetics during ischaemia/reperfusion by directly increasing cardiac ketone utilization. *Cardiovasc Res.* 2023;119(16):2672-2680.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvad157>
 40. Gaborit B, Ancel P, Abdullah AE, Maurice F, Abdesselam I, Calen A, et al. Effect of empagliflozin on ectopic fat stores and myocardial energetics in type 2 diabetes: the EMPACEF study. *Cardiovasc Diabetol.*

- 2021;20(1):57. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01237-2>
41. Su S, Ji X, Li T, Teng Y, Wang B, Han X, et al. The changes of cardiac energy metabolism with sodium-glucose transporter 2 inhibitor therapy. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1291450. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1291450>
42. Thirunavukarasu S, Jex N, Chowdhary A, Hassan IU, Straw S, Craven TP, et al. Empagliflozin Treatment Is Associated With Improvements in Cardiac Energetics and Function and Reductions in Myocardial Cellular Volume in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2021;70(12):2810-2822. <https://doi.org/10.2337/db21-0270>
43. Jhuo SJ, Lin YH, Liu IH, Lin TH, Wu BN, Lee KT, et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor Ameliorate Metabolic Disorder and Obesity Induced Cardiomyocyte Injury and Mitochondrial Remodeling. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6842. <https://doi.org/10.3390/ijms24076842>
44. Choi J, Matoba N, Setoyama D, Watanabe D, Ohnishi Y, Yasui R, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves cardiac energy status via mitochondrial ATP production in diabetic mice. *Commun Biol.* 2023;6(1):278. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04663-y>
45. Vargas-Delgado AP, Arteaga Herrera E, Tumbaco Mite C, Delgado Cedeno P, Van Loon MC, Badimon JJ. Renal and Cardiovascular Metabolic Impact Caused by Ketogenesis of the SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):4144. <https://doi.org/10.3390/ijms24044144>
46. Lyu Y, Huo J, Jiang W, Yang W, Wang S, Zhang S, et al. Empagliflozin ameliorates cardiac dysfunction in heart failure mice via regulating mitochondrial dynamics. *Eur J Pharmacol.* 2023;942:175531. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175531>
47. Packer M. SGLT2 inhibitors: role in protective reprogramming of cardiac nutrient transport and metabolism. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(7):443-462. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00824-4>
48. Hundertmark MJ, Adler A, Antoniades C, Coleman R, Griffin JL, Holman RR, et al. Assessment of Cardiac Energy Metabolism, Function, and Physiology in Patients With Heart Failure Taking Empagliflozin: The Randomized, Controlled EMPA-VISION Trial. *Circulation.* 2023;147(22):1654-1669. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062021>

Для цитирования

Молдобаева М.С., Омурзакова У.К. Влияние эмпаглифлозина на эффективность лечения больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с сердечной недостаточностью в зависимости от уровня АТФ (обзор литературы). *Евразийский журнал здравоохранения.* 2024;2:53-63. <https://doi.org/10.54890/1694-8882-2024-2-53>

Сведения об авторах

Молдобаева Марина Сатаровна – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсами эндокринологии и профпатологии, Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика. E-mail: m_moldobaeva@mail.ru

Омурзакова Уулкан Каныбековна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсами эндокринологии и профпатологии, Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика. E-mail: uulkan92@mail.ru