

ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ НАТРІЙ-ЗАЛЕЖНОГО КОТРАНСПОРТЕРА ГЛЮКОЗИ 2-ГО ТИПУ У ПАЦІЄНТІВ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІНФАРКТУ МІОКАРДА

Т. О. Ілащук, І. В. Мірінюк

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:
інгібітори натрій-
залежного
котранспортера глюкози
2-го типу, інфаркт
міокарда.

Клінічна та
експериментальна
патологія 2023. Т.22,
№2 (84). С. 58-62.

DOI:10.24061/1727-4338.
XXII.2.84.2023.10

E-mail:
ilashchuk.tetiana@bsmu.
edu.ua

Мета роботи – проаналізувати дані сучасної літератури стосовно доцільності використання інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу на ранніх стадіях гострого інфаркту міокарда для покращення прогнозу та зниження смертності.

Висновки. Аналіз даних літератури засвідчує зростання доказів ефективності іНЗКТГ2 як найновішого покоління кардіореналових протекторів. Потенційні ефекти іНЗКТГ2 можуть бути особливо корисними для пацієнтів із гострим інфарктом міокарда. Доведення ефективності іНЗКТГ2 при гострому інфаркті міокарда може стати підставою для перегляду стандартів лікування цього поширеного гострого серцево-судинного захворювання, яке призводить до значних ускладнень та смертності.

Key words:
sodium-dependent glucose
co-transporter-2 inhibitors,
myocardial infarction.

Clinical and experimental
pathology 2023. Vol.22,
№ 2 (84). P. 58-62.

THE USE OF SODIUM-DEPENDENT GLUCOSE CO-TRANSPORTER-2 INHIBITORS IN PATIENTS IN THE ACUTE PHASE OF MYOCARDIAL INFARCTION

T. O. Ilashchuk, I. V. Miriniuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The purpose of the work – to analyze the data of modern literature concerning expediency of using sodium-dependent glucose cotransporter type 2 inhibitors in the early stages of acute myocardial infarction to improve the prognosis and reduce mortality.

Conclusions. The analysis of literature data shows the growing evidence of iNZKTH2 effectiveness as the newest generation of cardiorenal protectors. The potential effects of iNZKTH2 may be particularly beneficial for patients with acute myocardial infarction. Proving the effectiveness of iNZKTH2 in acute myocardial infarction may become the basis for revising the standards of treatment of this common acute cardiovascular disease, which leads to significant complications and mortality.

Вступ

Пацієнти з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) є групою ризику щодо розвитку рецидивуючого інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності, життєвозагрозливих аритмій та серцево-судинної смерті [1]. Траєкторія ризику починається з появою перших симптомів інфаркту міокарда, погіршується з подовженням загального часу ішемії і залишається високою у середньому та віддаленому періодах після появи, особливо якщо гострий інфаркт ускладнений систолічною дисфункцією лівого шлуночка або серцевою недостатністю. На сьогодні такі пацієнти отримують лікування, засноване на доказовій медицині та спрямоване на зменшення ризиків несприятливого серцевого ремоделювання та розвитку хронічної серцевої недостатності, раптової серцевої смерті. Хоч й було досягнуто значного прогресу в лікуванні цієї категорії пацієнтів, однак є необхідність розробки подальших стратегій, заснованих на доказах,

оскільки рівень несприятливих серцево-судинних наслідків залишається занадто високим і сьогодні [2].

Ожиріння є незалежним фактором ризику розвитку серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця та фібриляції передсердь, а також захворювання нирок частково через його вплив на розвиток і тяжкість супутніх захворювань, таких як гіпертонія, дисліпідемія, цукровий діабет. З іншого боку, численні дослідження засвідчують про парадокс ожиріння, за якого надмірна маса або помірне ожиріння, що визначається індексом маси тіла (ІМТ), відсотком жиру в організмі або центральним ожирінням, асоціюється з нижчою смертністю порівняно з людьми, у яких недостатня маса тіла, нормальна маса або тяжке ожиріння. Однак у літературі мало інформації про зв'язок між ожирінням і серцево-судинними наслідками та ефектом класу інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ2) у пацієнтів з ГІМ та ожирінням.

Враховуючи залишковий ризик, а також зростаючу кількість доказів ефективності дії ІНЗКТГ2, доцільно розглянути їх потенціал для покращення результатів при ГІМ, якщо почати лікування на ранніх стадіях.

Інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу є визнаними протидіабетичними препаратами з доведеною користю для серцево-судинної системи. Хоч усе більше доказів засвідчують про сприятливий вплив ІНЗКТГ2 на ремоделювання міокарда, баланс рідини та серцеву функцію, вплив цих препаратів у період гострого інфаркту міокарда (ГІМ) дотепер не досліджено.

Мета роботи

Проаналізувати дані сучасної літератури стосовно доцільності використання інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу на ранніх стадіях гострого інфаркту міокарда для покращення прогнозу та зниження смертності.

Основна частина

У дослідженні EMPA-REG OUTCOME ІНЗКТГ2 емпагліфлозин зменшив частоту серцево-судинної смертності та хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та віддаленим інфарктом міокарда [3].

Наявність певних супутніх факторів, включаючи діабет, хронічну хворобу нирок (ХХН), фібриляцію передсердь, хронічну ішемічну хворобу серця, знижену фракцію викиду при зверненні, ожиріння та похилий вік, може збільшити ризик несприятливих наслідків ІГМ [4,5,6]. Ці пацієнти були залучені до ключових досліджень, які охоплювали гостру реперфузію та ранні інвазивні стратегії, антиагрегантну та антитромботичну терапію та ранній початок лікування інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), бета-блокаторами та статинами. Дослідження продемонстрували ефективність цих підходів у осіб із підвищеним ризиком, пов'язаним із більшою кількістю супутніх факторів ризику на момент звернення [3].

В амбулаторних умовах у стабільних пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, серцевою недостатністю (СН) і нефропатією вивчали вплив інгібіторів натрій-залежних котранспортерів глюкози 2-го типу. Ці дослідження були зосереджені на пацієнтах із супутнім атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням або без нього. Результати продемонстрували ефективність у зменшенні частоти госпіталізацій із приводу серцевої недостатності, загострень захворювання нирок і зниження смертності від серцево-судинних захворювань. Висновки були включені в національні та міжнародні рекомендації [3], а також у показання до призначення регулюючими органами, такими як Управління з контролю за продуктами та ліками США (FDA), які рекомендують використання цієї групи препаратів.

Ранній початок прийому ІНЗКТГ2 при ГІМ є перспективним, зважаючи на велику кількість ефектів, які можуть змінити природний перебіг, зменшити ремоделювання шлуночків і розвиток хронічної СН або кінцевої стадії серцевої недостатності [7].

Потенційні механізми ІНЗКТГ2 зосереджені на ослабленні нейрогормональної активації, некрозу кардіоміоцитів і реперфузійного пошкодження. Інгібування НЗКТГ2 також може призвести до покращення результатів шляхом посилення ендотеліальної функції та вазодилатації, енергетичного метаболізму міокарда та збереження серцевої скоротливості, одночасно послаблюючи шляхи окисного стресу для покращення коронарного кровотоку та розвантаження шлуночків [8]. Ці ефекти можуть додатково запобігти кардіомегалії, аритмії та серцевій недостатності [9].

Інгібування НЗКТГ2 у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та стабільною ішемічною хворобою серця продемонструвало зворотне ремоделювання міокарда [10]. У подібний спосіб ця група препаратів може запобігти або зменшити несприятливе ремоделювання у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка [11]. Інгібування НЗКТГ2 може забезпечити інші кардіометаболічні переваги в популяції з високим ризиком після ІМ, включаючи зниження післянавантаження та попереднього навантаження, глікемічного контролю та втрати маси через натрійурез і глюкозурию. Тому в пацієнтів з ожирінням також є очікуваними віддалені позитивні ефекти ІНЗКТГ2, включаючи зниження товщини епікардіальної жирової тканини (ЕЖТ).

Епікардіальна жирова тканина – це жирове депо, розташоване між поверхнею міокарда та вісцеральним шаром перикарда, яке є різновидом вісцерального жиру [12]. Тому, як і у випадку з абдомінальним ожирінням, ЕЖТ є одним із найважливіших факторів ризику розвитку атеросклерозу та серцево-судинних подій. Крім того, об'єм і товщина ЕЖТ корелюють з інтраабдомінальною масою жиру та тяжкістю ожиріння і незалежно пов'язані із серцево-судинними подіями [13]. У пацієнтів з ожирінням, метаболічним синдромом або ішемічною хворобою серця епікардіальні адипоцити виділяють менше адипонектину та більше лептину, ніж у здорових людей [14]. Зменшення експресії адипонектину послаблює функцію ендотелію та призводить до збільшення виробництва фактора некрозу пухлини- α , що посилює запалення та окиснювальний стрес. Підвищений рівень лептину сприяє адгезії моноцитів, трансформації макрофагів у піністи клітини та несприятливим змінам рівня ліпідів і запальних цитокінів у жировій тканині [15]. Усі ці процеси призводять до розвитку та дестабілізації атеросклеротичних бляшок [16].

Прямі та непрямі кардіо-ренальні ефекти від зниження внутрішньоклубочкового тиску, стабілізація функції нирок, швидке збільшення фракційної екскреції натрію без компенсаторного посилення активації симпатичної нервової системи та збільшення вироблення ниркового еритропоетину можуть додатково покращити доставку кисню до міокарда завдяки прийому ІНЗКТГ2.

Дослідження 2021 року засвідчують, що використання ІНЗКТГ2 призводить до значного зменшення об'єму епікардіальної жирової тканини у популяції пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

[17]. Отже, ЕЖТ можна вважати фактором серцево-судинного ризику та потенційною терапевтичною мішенню для іНЗКТГ2. Однак відомостей на сьогодні є все ж недостатньо, що пов'язано з клінічною та методологічною неоднорідністю невеликої кількості включених досліджень, тому роль ЕЖТ потребує уточнення в майбутніх дослідженнях.

Проте ефекти рутинної терапії іНЗКТГ2 у пацієнтів із ГІМ із новою систолічною дисфункцією лівого шлуночка, транзиторною серцевою недостатністю, супутнім цукровим діабетом та ожирінням ще не оцінювалися у попередніх дослідженнях. Незважаючи на те, що ГІМ без встановленої СН є станом високого ризику, який може не прогресувати до хронічної СН за умови раннього втручання за допомогою модифікованої терапії, цей стан недостатньо представлений в інших досліджуваних популяціях [18]. Попередні випробування переважно проводились на стабільних амбулаторних пацієнтах. У дослідженні DECLARE-TIMI із застосуванням іНЗКТГ2 дапагліфлозину 21 % пацієнтів мали в анамнезі ІМ із середнім часом від останньої події 5,4 років [19]. Важливо, що пацієнти з недавнім гострим коронарним синдромом були вилучені з цих досліджень, які були націлені на стабільних амбулаторних пацієнтів.

Кількість пацієнтів із відносно недавно перенесеним ІМ також була низькою в результатах EMPA-REG OUTCOME, CANVAS (дослідження оцінки серцево-судинної системи канагліфлозину) і CREEDENCE (клінічна оцінка канагліфлозину та ниркових подій при діабеті зі встановленою нефропатією). Кілька пацієнтів на ранніх стадіях після ІМ були включені в DAPA-HF (дапагліфлозин і запобігання несприятливим наслідкам при серцевій недостатності), EMPEROR-Reduced (дослідження результатів емплагліфлозину у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду), EMPEROR-Preserved, DELIVER або DAPA-CKD (дапагліфлозин і профілактика несприятливих наслідків при хронічній хворобі нирок). У всіх цих дослідженнях виключали пацієнтів, які перенесли ІМ протягом останніх 3-х місяців.

Сучасні рекомендації щодо лікування не включають призначення іНЗКТГ2 під час гострих захворювань [20]. Це пов'язано з ризиком виникнення гіповолемії, гіпотензії, кетоацидозу або гострого ураження нирок на ранній стадії після ГІМ. Однак ризик цих побічних явищ був рідкісним і незначно вищим при терапії іНЗКТГ2 порівняно з плацебо в дослідженнях хронічної та гострої СН [3,21].

Велика кількість доказів того, що іНЗКТГ2 довгостроково стабілізує функцію нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, ХХН та СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, є потенційною основою того, що під час ГІМ вони будуть безпечними для пацієнтів із динамічною функцією нирок.

На сьогодні проводяться три дослідження з перевірки ефективності і безпеки іНЗКТГ2 у пацієнтів із ГІМ. Емплагліфлозин зараз досліджується в EMPACT-MI (оптимізоване, багаточентрове,

рандомізоване, паралельне групове, подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження оцінки впливу ЕМПАгліфлозину на госпіталізацію стосовно серцевої недостатності та смертність у пацієнтів із ГІМ). У цьому міжнародному дослідженні буде рандомізовано 5000 пацієнтів із цукровим діабетом 2 та без нього, що приймають емплагліфлозин або плацебо протягом 14 днів після появи ГІМ, ускладненого новорозвинутою систолічною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду <45 %). Пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю в анамнезі вилучають із дослідження. Менш масштабне дослідження ЕММУ (вплив емплагліфлозину на серцеву функцію та біомаркери серцевої недостатності у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда) рандомізує 476 пацієнтів протягом 3 днів після великого ГІМ у пацієнтів із ЦД 2-го та без нього [22]. Первинною кінцевою точкою є зміна рівня натрійуретичного пептиду в плазмі через 6 місяців. До вторинних кінцевих точок належать зміни ехокардіографічних параметрів, рівні концентрації кетонів тіл, глікемії та маса тіла. Дослідницькі кінцеві точки включають госпіталізацію з приводу СН або інших причин, тривалість перебування в лікарні та смертність від усіх причин. Інше дослідження кінцевих результатів у Швеції та Великобританії, DAPA-MI (вплив дапагліфлозину на серцево-судинні події у пацієнтів з гострим серцевим нападом), рандомізує 6400 пацієнтів протягом 7-10 днів після гострого ІМ, ускладненого порушеннями систолічної функції лівого шлуночка або появою нових зубців Q на електрокардіограмі до дапагліфлозину або плацебо [23]. Пацієнтів зі встановленим діагнозом ЦД 2-го типу вилучають, однак пацієнти з гіперглікемією, але без попереднього діагнозу ЦД 2-го типу мають право брати участь. Первинною комбінованою кінцевою точкою є час до першої госпіталізації з приводу СН або серцево-судинної смерті. Пацієнти з хронічною симптоматичною СН із попередньою госпіталізацією з приводу СН протягом останнього року та відомим зниженням фракції викиду лівого шлуночка ≤ 40 %, задокументованим до індексу ІМ, будуть вилучені.

Висновки

1. Аналіз даних літератури засвідчує зростання доказів ефективності іНЗКТГ2 як найновішого покоління кардіореналових протекторів. Потенційні ефекти іНЗКТГ2 можуть бути особливо корисними для пацієнтів із гострим інфарктом міокарда.

2. Доведення ефективності іНЗКТГ2 при гострому інфаркті міокарда може стати підставою для перегляду стандартів лікування цього поширеного гострого серцево-судинного захворювання, яке призводить до значних ускладнень та смертності.

Список літератури

- Wellings J, Kostis JB, Sargsyan D, Cabrera J, Kostis WJ. Risk factors and trends in incidence of heart failure following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2018;122(1):1-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.03.005
- Krumholz HM, Normand ST, Wang Y. Twenty-Year Trends in Outcomes for Older Adults With Acute Myocardial Infarction

Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 2 (84)

- in the United States. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 07];2(3): e191938. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6484647/> doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1938
3. O'Meara E, McDonald M, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Can J Cardiol.* 2020;36(2):159-69. doi: 10.1016/j.cjca.2019.11.036
 4. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2024816>
 5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/nejmoa1911303
 6. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57. doi: 10.1056/nejmoa1611925
 7. Verma S, Anker SD, Butler J, Bhatt DL. Early initiation of SGLT2 inhibitors is important, irrespective of ejection fraction: SOLOIST-WHF in perspective. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3261-7. doi: 10.1002/ehf2.13148
 8. Shimizu W, Kubota Y, Hoshika Y, Mozawa K, Tara S, Tokita Y, et al. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 04];19(1):148. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7519555/pdf/12933_2020_Article_1127.pdf doi: 10.1186/s12933-020-01127-z
 9. Yurista SR, Silljé HHW, Oberdorf-Maass SU, Schouten EM, Pavez Giani MG, Hillebrands JL, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(7):862-73. doi: 10.1002/ejhf.1473
 10. 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):1693-702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375
 11. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(3):243-55. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.008
 12. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J.* 2007;153(6):907-17. doi: 10.1016/j.ahj.2007.03.019
 13. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kälsch H, Bauer M, Kara K, et al. Association of Epicardial Fat with Cardiovascular Risk Factors and Incident Myocardial Infarction in the General Population. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(13):1388-95. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.062
 14. Eiras S, Teijeira-Fernández E, Shamagian LG, Fernandez AL, Vazquez-Boquete A, Gonzalez-Juanatey JR. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. *Cytokine.* 2008;43(2):174-80. doi: 10.1016/j.cyto.2008.05.006
 15. Raman P, Khanal S. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 09];22(11):5446. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8196747/pdf/ijms-22-05446.pdf> doi: 10.3390/ijms22115446
 16. Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: From the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43(12):1651-4. doi: 10.1016/j.biocel.2011.09.006
 17. Masson W, Lavalle-Cobo A, Nogueira JP. Effect of SGLT2-Inhibitors on Epicardial Adipose Tissue: A Meta-Analysis. *Cells* [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 02];10(8):2150. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8391573/pdf/cells-10-02150.pdf> doi: 10.3390/cells10082150
 18. Elharram M, Sharma A, White W, Bakris G, Rossignol P, Mehta C, et al. Timing of randomization after an acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am Heart J.* 2020;229:40-51. doi: 10.1016/j.ahj.2020.07.014
 19. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation.* 2019;139(22):2516-27. doi: 10.1161/circulationaha.119.039996
 20. Cherney DZ, Udell JA. Use of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Hands of Cardiologists: With Great Power Comes Great Responsibility. *Circulation.* 2016;134(24):1915-7. doi: 10.1161/circulationaha.116.024764
 21. 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(15):1413-24. doi: 10.1056/nejmoa2022190
 22. Tripolt NJ, Kolesnik E, Pferschy PN, Verheyen N, Ablasser K, Sailer S, et al. Impact of EMPagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart failure in patients with acute MYocardial infarction-The EMMY trial. *Am Heart J.* 2020;221:39-47. doi: 10.1016/j.ahj.2019.12.004
 23. Butt JH, Docherty KF, Jhund PS, de Boer RA, Böhm M, Desai AS, et al. Dapagliflozin and atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(3):513-25. doi: 10.1002/ejhf.2381

References

1. Wellings J, Kostis JB, Sargsyan D, Cabrera J, Kostis WJ. Risk factors and trends in incidence of heart failure following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2018;122(1):1-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.03.005
2. Krumholz HM, Normand ST, Wang Y. Twenty-Year Trends in Outcomes for Older Adults With Acute Myocardial Infarction in the United States. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 07];2(3): e191938. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6484647/> doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1938
3. O'Meara E, McDonald M, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Can J Cardiol.* 2020;36(2):159-69. doi: 10.1016/j.cjca.2019.11.036
4. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2024816>
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/nejmoa1911303
6. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57. doi: 10.1056/nejmoa1611925
7. Verma S, Anker SD, Butler J, Bhatt DL. Early initiation of SGLT2 inhibitors is important, irrespective of ejection fraction: SOLOIST-

- WHF in perspective. ESC Heart Fail. 2020;7(6):3261-7. doi: 10.1002/ehf2.13148
8. Shimizu W, Kubota Y, Hoshika Y, Mozawa K, Tara S, Tokita Y, et al. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial. Cardiovasc Diabetol [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 04];19(1):148. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7519555/pdf/12933_2020_Article_1127.pdf doi: 10.1186/s12933-020-01127-z
 9. Yurista SR, Silljé HHW, Oberdorf-Maass SU, Schouten EM, Pavez Giani MG, Hillebrands JL, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Eur J Heart Fail. 2019;21(7):862-73. doi: 10.1002/ehf.1473
 10. 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):1693-702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375
 11. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2021;77(3):243-55. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.008
 12. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. Am Heart J. 2007;153(6):907-17. doi: 10.1016/j.ahj.2007.03.019
 13. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kälsch H, Bauer M, Kara K, et al. Association of Epicardial Fat with Cardiovascular Risk Factors and Incident Myocardial Infarction in the General Population. J Am Coll Cardiol. 2013;61(13):1388-95. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.062
 14. Eiras S, Teijeira-Fernández E, Shamagian LG, Fernandez AL, Vazquez-Boquete A, Gonzalez-Juanatey JR. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. Cytokine. 2008;43(2):174-80. doi: 10.1016/j.cyto.2008.05.006
 15. Raman P, Khanal S. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells. Int J Mol Sci [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 09];22(11):5446. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8196747/pdf/ijms-22-05446.pdf> doi: 10.3390/ijms22115446
 16. Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: From the biomolecular aspects to the clinical practice. Int J Biochem Cell Biol. 2011;43(12):1651-4. doi: 10.1016/j.biocel.2011.09.006
 17. Masson W, Lavallo-Cobo A, Nogueira JP. Effect of SGLT2-Inhibitors on Epicardial Adipose Tissue: A Meta-Analysis. Cells [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 02];10(8):2150. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8391573/pdf/cells-10-02150.pdf> doi: 10.3390/cells10082150
 18. Elharram M, Sharma A, White W, Bakris G, Rossignol P, Mehta C, et al. Timing of randomization after an acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. Am Heart J. 2020;229:40-51. doi: 10.1016/j.ahj.2020.07.014
 19. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. Circulation. 2019;139(22):2516-27. doi: 10.1161/circulationaha.119.039996
 20. Cherney DZ, Udell JA. Use of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Hands of Cardiologists: With Great Power Comes Great Responsibility. Circulation. 2016;134(24):1915-7. doi: 10.1161/circulationaha.116.024764
 21. 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(15):1413-24. doi: 10.1056/nejmoa2022190
 22. Tripolt NJ, Kolesnik E, Pferschy PN, Verheyen N, Ablasser K, Sailer S, et al. Impact of Empagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart failure in patients with acute Myocardial infarction-The EMMY trial. Am Heart J. 2020;221:39-47. doi: 10.1016/j.ahj.2019.12.004
 23. Butt JH, Docherty KF, Jhund PS, de Boer RA, Böhm M, Desai AS, et al. Dapagliflozin and atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF. Eur J Heart Fail. 2022;24(3):513-25. doi: 10.1002/ehf.2381

Відомості про авторів:

Ілашчук Т. О. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: ilashchuk.tetiana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0094-8315>

Мірінюк І. В. – аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: mdmiriniuk@gmail.com

Information about the authors:

Ilashchuk T. O. – doctor of medical sciences, professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: ilashchuk.tetiana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0094-8315>

Miriniuk I. V. – post-graduate student of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: mdmiriniuk@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 18.05.2023

© Т. О. Ілашчук, І. В. Мірінюк

