

УДК 616-008+615.254.4

**А.Э. Багрий, В.А. Ефременко, И.А. Голодников, В.А. Багрий,
А.Н. Гончаров, В.Б. Кривущев**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КО-ТРАНСПОРТЕРА 2 В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Подходы к контролю гликемии у лиц с сахарным диабетом (СД) 2 типа уже сейчас не должны ограничиваться стремлением к достижению и поддержанию целевого уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1C). В настоящее время существуют классы сахароснижающих препаратов, которые наряду с эффективным снижением гликемии способны обеспечивать значимые органопротективные эффекты. Одним из таких новых классов сахароснижающих препаратов являются ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (иНГЛТ-2). До настоящего времени эти препараты отечественному врачу широкой практики мало известны, они достаточно дороги, в связи с чем используются весьма редко и должного места в назначениях не находят. Между тем, их возможность благоприятно влиять на сердечно-сосудистый (СС) и почечный прогноз у лиц с СД 2 типа, а также лиц без диабета позволяют рассчитывать на расширение их применения в эндокринологической, кардиологической и нефрологической практике.

Современные данные указывают на то, что количество больных СД в мире за последние 10 лет выросла более, чем в 2 раза. К концу 2017 года их численность превысила 425 млн. человек. Международная диабетическая федерация прогнозирует, что к 2045 г. СД будет страдать 629 млн. человек [1].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) встречается примерно у 1,5% взрослого населения, а среди лиц старше 60 лет ее распространенность достигает 10%. Распространенность ХСН среди лиц с СД 2 типа достигает 9-22%, что в 4-6 раз выше, чем у лиц без сопутствующего диабета. Сочетание ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и СД 2 типа по данным крупных мета-анализов является значимым фактором риска смерти. У этих людей риск декомпенсации ХСН в 2 раза выше, также они демонстрируют более высокую частоту повторных поступлений в стационар по поводу ХСН и более низкое качество жизни. Среди больных СД 2 типа и ХСН с сохранной ФВ ЛЖ

также увеличен риск декомпенсации сердечной недостаточности и смерти [2].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – ведущая причина заболеваемости, инвалидизации и смертности населения развитых стран. На долю ИБС приходится 75% причин смерти от СС заболеваний [3]. У больных СД 2 типа ИБС регистрируется в 2-4 раза чаще, чем у людей того же возраста без СД. Смертность при развитии острого коронарного синдрома у таких лиц выше в 2-3 раза. У них чаще диагностируется диффузное поражение коронарных артерий, имеется большая вероятность рестеноза в месте имплантации стента и более высокая частота развития таких осложнений, как: кардиогенный шок, фатальные нарушения ритма [4].

Диабетическая нефропатия (ДН) – классическое осложнение СД. При СД 2 типа развивается в 40% случаев [3]. В настоящее время, ДН является ведущей причиной терминальной стадии почечной недостаточности в мире. Удельный вес лиц с ДН среди больных, получающих заместительную почечную терапию, достигает 40% [1, 5, 6]. Так же, ДН ассоциирована со значительным ухудшением СС прогноза [7, 8].

Механизм действия иНГЛТ-2 заключается в комбинации нескольких эффектов.

1. Сахароснижающий эффект. Связан со способностью иНГЛТ-2 снижать реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах нефронов и вызывать глюкозурию. В основе данного эффекта лежит селективное ингибирование трансмембранного переносчика (натрий-глюкозного ко-транспортера). Эта мембранная структура обеспечивает реабсорбцию до 90% глюкозы, возвращаемой в кровь из первичной мочи. При нормальных значениях глюкозы крови иНГЛТ-2 способствует экскреции 50-80 г глюкозы в сутки. В случае гипергликемии и гиперфльтрации

у больных СД 2 типа глюкозурия может превышать 100 г в сутки [9]. Применение иНГЛТ-2 связано с низкими рисками гипогликемии в связи с тем, что со снижением гликемии происходит уменьшение гипогликемических эффектов препарата. Индуцируемая глюкозурия вызывает мобилизацию жирных кислот из депо и приводит к снижению массы тела. Кроме того, при монотерапии канаглифлозином отмечались уменьшение уровня триглицеридов и повышение уровня липопротеидов высокой плотности [10-12].

2. Натрийуретический эффект. Параллельно снижению реабсорбции глюкозы уменьшается реабсорбция ионов натрия, усиливается натрийурез. Это способствует умеренному снижению артериального давления (АД) без активации симпатoadреналовой системы и увеличения частоты сердечных сокращений. Натрийурез и снижение АД запускают механизм тубулогломерулярной обратной связи, что приводит к уменьшению интрагломерулярного давления и устранению гиперфльтрации [13]. Именно эти эффекты играют важную роль в ренопротективном действии иНГЛТ-2 и синергичны соответствующему действию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и сартанов [9, 12]. Их совместное применение рассматривается как весьма желательное [9]. Кроме того, снижение нагрузки давлением на ЛЖ оказывает позитивное влияние на гемодинамику и состояние миокарда в целом.

3. Диуретический эффект. Преимущественно связан с осмотическим диурезом вследствие индуцированной глюкозурии и натрийурии. Комбинация этих эффектов оказывает позитивное влияние на течение сердечной недостаточности, что отмечается в ряде рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) [2, 14, 15]. Препараты способны потенцировать эффекты петлевых диуретиков [16, 17].

4. Плейотропные эффекты. При приеме иНГЛТ-2 выделяют ряд плейотропных эффектов, не связанных с влиянием препарата на гликемию [18]:

- локальное ингибирование натрий-глюкозного ко-транспортера в тканях миокарда и поджелудочной железы приводит к снижению поступления натрия и глюкозы и к уменьшению продукции активных водородных радикалов, снижению оксидативного стресса [18, 19];
- благоприятное влияние на натрий-водородные трансэпителиальные транспортеры в сосудах сердца и почек. Гиперфункция этого транспортного белка приводит к перегрузке клеток ионами натрия и кальция, что отрицательно влияет на течение ХСН [18];

- усиление реабсорбции кетоновых тел в проксимальных канальцах с улучшением локального обеспечения альтернативными источниками энергии и улучшением работы митохондрий в почках и миокарде. Кетоновые тела способны служить дополнительными источниками энергии для истощенного миокарда (так называемый адаптивный процесс окисления кетоновых тел). иНГЛТ-2 улучшают липидный профиль, повышая уровень липопротеидов высокой плотности, снижая концентрацию липопротеидов низкой и очень низкой плотности в плазме крови [10-12, 18];

- противовоспалительные, антиоксидантные и антифибротические эффекты в почках, миокарде, печени и сосудах [18, 20];

- замедление ремоделирования миокарда. Вследствие противовоспалительных и антифибротических эффектов иНГЛТ-2 происходит уменьшение массы и размера ЛЖ, уменьшение напряжения стенки и улучшению систолической и диастолической функции миокарда [18, 21-23];

- уменьшение гиперурикемии. Индуцируемая глюкозурия увеличивает секрецию мочевой кислоты проксимальными канальцами [23, 24];

- снижение содержания жира в эпикарде, улучшение аутофагии и лизосомальной деградации [18, 21, 23];

- увеличение содержания эритропоэтина и гематокрита. Улучшение эритропоэза приводит к повышению доставки кислорода к миокарду и периферическим тканям, уменьшая клинические проявления ХСН [2, 18];

- увеличение вазодилатации [22].

Ниже представлены результаты трех масштабных РКИ, проведенных с иНГЛТ-2 у лиц с ХСН за последние годы.

EMPA-REG OUTCOME 2015 г. (эмпаглифлозин). 7020 больных (средний возраст 63 года) с СД 2 типа (у 58% давность более 10 лет, средний НВА1С – 8,1%) с высоким СС риском (хроническая ИБС – у 76%; перенесенный инфаркт миокарда – у 47%; ХСН – у 10%; ХБП ≥3 стадии – у 26%). Все больные получали полноценную сахароснижающую и вазо-кардиопротекторную терапию (иАПФ или сартаны – 80%; β-адреноблокаторы (β-АБ) – 65%; диуретики – 43%; статины – 81%; ацетилсалициловая кислота – 90%), в соответствии с имеющимися стандартами. Рандомизация 1:1:1 на 3 группы: прием эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут, 25 мг/сут или плацебо. Длительность наблюдения в среднем – 3,1 года. Первичная конечная точка – СС смерть + несмертельный инфаркт миокарда + несмертельный инсульт. Результаты – в «группах эмпаглифлозина» в сравнении с «группой плацебо»:

- достоверное снижение НВА1С на 0,54-0,60%;

- умеренное достоверное снижение массы тела, окружности живота, уровня мочевины, систолического и диастолического АД;

- первичная конечная точка – достоверное снижение на 14%, <0,001;

- общая смертность – достоверное снижение на 32%, <0,001;

- СС смертность – достоверное снижение на 38%, <0,001;

- частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН – достоверное снижение на 35%, $p = 0,002$;

- частота инфарктов миокарда – недостоверная тенденция к снижению;

- нет различий в частоте смертельных и не смертельных мозговых инсультов и транзиторных ишемических атак;

- благоприятное влияние эмпаглифлозина на СС прогноз существенно не зависело от его дозы;

- переносимость: частота побочных эффектов в целом между группами значимо не различалась; в «группах эмпаглифлозина» выше инфекций мочеполовой системы; отмена препарата из-за побочных эффектов – 17,3% в «группах эмпаглифлозина» и 19,4% – в «группе плацебо», $p < 0,01$ [25].

CANVAS Program 2017 г. (канаглифлозин). 10142 больных (средний возраст 63 года) с СД 2 типа (средняя давность 13,5 лет, средний НВА1С -8,3%) с высоким СС риском (хроническая ИБС – у 55%; АГ – у 90%; ХСН – у 14%; ДН – у 18%). Все больные получали полноценную сахароснижающую и вазо-кардиопротекторную терапию (иАПФ или сартаны – 80%; β -АБ – 54%; диуретики – 44%; статины – 75%; анти тромботики – 74%; метформин – 77%; сульфонилмочевина – 43%; инсулин – 50%), в соответствии с имеющимися стандартами. Рандомизация 1:1:1 на 3 группы: прием канаглифлозина в дозе 100 мг/сут, 300 мг/сут или плацебо. Длительность наблюдения в среднем – 188,2 недели. Первичная конечная точка – СС смерть + несмертельный инфаркт миокарда + несмертельный инсульт. Результаты – в «группах канаглифлозина» в сравнении с «группой плацебо»:

- НВА1С – достоверное снижение на 0,58%;

- умеренное, но достоверное снижение массы тела, систолического и диастолического АД;

- первичная конечная точка – достоверное снижение на 14%, <0,001;

- частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН – достоверное снижение на 33%, $p = 0,001$;

- частота прогрессирования альбуминурии – достоверное снижение на 27%;

- частота инфарктов миокарда, мозговых инсультов, СС и общая смертность – недостоверная тенденция к снижению;

- переносимость: частота серьезных побочных эффектов в «группе канаглифлозина» ниже, чем в «группе плацебо», $p=0,04$; в «группе канаглифлозина» выше частота ампутаций пальцев ног и микотических генитальных инфекций у женщин; отмена препарата из-за побочных эффектов – различия недостоверны [26].

DAPA-HF 2019 г. (дапаглифлозин). 4744 больных (средний возраст 66 лет) с ХСН II-IV функциональных классов при ФВ ЛЖ <40% (в среднем ФВ ЛЖ- 31%; причина ХСН ишемическая – у 56%, фибрилляция предсердий – у 38%; СД 2 типа – у 42%), получающих полноценную терапию в соответствии с современными рекомендациями (диуретики – 94%; иАПФ или сартаны – 84%; сакубитрил-валсартан – 11%; β -АБ – 96%; антагонисты минералокортикоидных рецепторов – 72%, дигоксин – 19%; метформин – 51%; сульфонилмочевина – 22%; инсулин – 28%). Рандомизация 1:1 на 2 группы: прием дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут или плацебо. Длительность наблюдения в среднем – 18,2 месяца. Первичная конечная точка – СС смерть + ухудшение ХСН (госпитализация по поводу декомпенсации или потребность во внутривенном введении лекарственных препаратов). Результаты – в «группах дапаглифлозина» в сравнении с «группой плацебо»:

- НВА1С – достоверное снижение на 0,24%;

- умеренное, но достоверное снижение массы тела и систолического АД;

- достоверное уменьшение уровней мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) – разница в среднем на 303 пг/мл;

- первичная конечная точка – достоверное снижение на 26%, <0,001;

- общая смертность – достоверное снижение на 17%;

- СС смертность – достоверное снижение на 18%;

- частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН – достоверное снижение на 30%;

- благоприятные эффекты дапаглифлозина на СС прогноз при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ не зависели от наличия или отсутствия СД 2 типа;

- переносимость: частота побочных эффектов между группами значимо не различалась; отмена препарата из-за побочных эффектов – 4,7% в «группах эмпаглифлозина» и 4,9% – в «группе плацебо», различия недостоверны [27].

Мета-анализ Zelniker TA et al., 2019 г., в который вошли РКИ с иНГЛТ-2 (суммарно 34322

больных с СД 2 типа, среди которых у 60,6% был установлен диагноз атеросклеротических СС заболеваний. В этом мета-анализе было показано, что назначение иНГЛТ-2 приводило к следующим прогностически весьма важным результатам:

- достоверному уменьшению риска развития ведущих СС осложнений на 11%, $p = 0,0014$;
- достоверному снижению СС смертности и госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН на 23%, $<0,0001$ (этот эффект не зависел от наличия или отсутствия атеросклеротических СС заболеваний, а также от исходного наличия или отсутствия ХСН);
- достоверному уменьшению риска прогрессии ДН на 45%, $<0,0001$ [28].

В ходе масштабного плацебо-контролируемого исследования доказано, что дапаглифлозин снижает риск возникновения диабета у лиц с ХСН на 32% [29].

Кроме отчетливого снижения СС риска препараты иНГЛТ-2 продемонстрировали значимые ренопротективные свойства. Их применение (в том числе на фоне приема оптимальных доз иАПФ или сартанов) в масштабных РКИ ассоциировано с такими достоверными положительными эффектами [20]:

- уменьшение риска альбуминурии;
- снижение риска удвоения креатинина сыворотки крови;
- замедление снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ);
- снижение риска развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) и смерти от почечных причин;
- риск прогрессии ДН снижается на 33%;
- уменьшение вероятности развития острого повреждения почек.

Позитивное влияние иНГЛТ-2 на почечный прогноз было выявлено во всех подгруппах исследования с разными уровнями СКФ. Выраженность ренопротективного эффекта иНГЛТ-2 снижается по мере уменьшения СКФ. Для кардио- и вазопротекции связь с уровнем СКФ имеет обратную направленность [20].

Данные об улучшении почечного и сердечно-го прогноза при приеме иНГЛТ-2 при СД 2 типа также представлены ниже (см. табл.)

Один из побочных эффектов иНГЛТ-2 – развитие микотических поражений гениталий связывают с индуцируемой глюкозурией. Стандартные гигиенические мероприятия (такие как ежедневный душ) и лечение манифестных форм местными противогрибковыми препаратами способствуют снижению риска развития генитальных микотических инфекций [1, 2, 20].

Риск развития кетоацидоза небольшой. Однако, рекомендуется прекращение приема иНГЛТ-2 у лиц с повышенной вероятностью развития этого состояния (инфекционные процессы, повышение температуры тела, хирургические вмешательства, голодание) [2, 20].

ИНГЛТ-2 могут способствовать развитию гиповолемии. Необходим контроль и, возможно, снижение доз диуретиков [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время иНГЛТ-2 наряду с позицией эффективных и безопасных сахароснижающих лекарственных средств, занимают и позицию препаратов позитивно влияющих на СС и почечный прогноз. Они являются средствами выбора у лиц с сочетанием СД 2 типа и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и/или ДН. Более того, с 2021 г. иНГЛТ-2 включены экспертами ряда мировых профессиональных ассоциаций в качестве ведущих препаратов, применяемых у больных с

Таблица. Некоторые данные крупных РКИ, оценивающих влияние иНГЛТ-2 на течение СД 2 типа

Препарат	РКИ, количество больных	Почечные критерии включения	Оценка первичной к.т.		Оценка влияния на ДН		Побочные эффекты
			Первичная к.т.	Влияние на первичную к.т.	Влияние на альбуминурию	Влияние на темп снижения СКФ	
Эмпаглифлозин	EMPA-REG, 7,020	СКФ ≥ 30	ОССО	$\downarrow < 30\%$	$\downarrow > 30\%$	$\downarrow > 30\%$	Грибковые поражения гениталий, кетоацидоз
Канаглифлозин	CANVAS, 10,142 CREDENCE, 4,401	СКФ ≥ 30 Альбумин / креатинин в моче > 300 , СКФ 30-90	ОССО Течение ДНП	$\downarrow < 30\%$ $\downarrow > 30\%$	$\downarrow < 30\%$ $\downarrow > 30\%$	$\downarrow > 30\%$	
Дапаглифлозин	DECLARE, 17,160	СКФ ≥ 60	ОССО	$\downarrow < 30\%$	$\downarrow < 30\%$	$\downarrow > 30\%$	

ОССО – инсульт, сердечно-сосудистые осложнения, в т.ч. инсульт, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин; к.т. – конечная точка; \uparrow – увеличение; \downarrow – снижение, уменьшение

ХСН со сниженной ФВ даже без диабета. В ряде масштабных РКИ они продемонстрировали отчетливый рено- и кардиопротекторный эффект. Благоприятное влияние на липидный профиль позволяет применять иНГЛТ-2 у лиц с ИБС и/или атеросклеротическим поражением сосудов. Кроме того, зарегистрирован ряд других положительных эффектов на организм в целом (снижение массы тела, уменьшение активности симпатоадреналовой системы и др.). Неосведом-

ленность врачей общей практики о показаниях к назначению этих препаратов, их высокая стоимость на данный момент ограничивают применение иНГЛТ-2 у большого количества пациентов. Однако, широкие возможности использования и ряд позитивных эффектов на здоровье человека дают основание ожидать расширения их применения в общетерапевтической, эндокринологической, кардиологической и нефрологической практике.

А.Э. Багрий, В.А. Ефременко, И.А. Голодников, В.А. Багрий, А.Н. Гончаров, В.Б. Кривущев

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КО-ТРАНСПОРТЕРА 2 В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Подходы к контролю гликемии у лиц с сахарным диабетом 2 типа уже сейчас не должны ограничиваться стремлением к достижению и поддержанию целевого уровня гликозилированного гемоглобина. В настоящее время существуют классы сахароснижающих препаратов, которые, наряду с эффективным снижением гликемии способны обеспечивать значимые органопротективные эффекты. Одним из таких новых классов сахароснижающих препаратов являются ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2. До настоящего времени эти препараты отечественному врачу широкой практики мало известны, поскольку используются весьма редко и должного места в на-

значениях не находят. Между тем, их возможность благоприятно влиять на сердечно-сосудистый и почечный прогноз у лиц с диабетом 2 типа, а также лиц без диабета позволяют рассчитывать на расширение их применения в эндокринологической, кардиологической и нефрологической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, ренопротекция, нефропротекция, кардиопротекция.

A.E. Bagriy, V.A. Efremenko, I.A. Golodnikov, V.A. Bagriy, A.N. Goncharov, V.B. Krivushchev

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

POSSIBILITIES OF APPLICATION OF SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 INHIBITORS IN THE CLINIC OF INTERNAL DISEASES

Approaches to glycemic control of people with type 2 diabetes mellitus shouldn't now restrict striving to achieve and maintain the target glycosylated hemoglobin level. Currently, there are classes of antihyperglycemic drugs that, along with an effective decrease in glycemia, are capable of providing significant organoprotective effects. One of these new classes of antihyperglycemic drugs are inhibitors of sodium-glucose co-transporter 2. Until now, these drugs are little known to the domestic physician of general practice, since they are used very rarely and do not find their proper place in prescrip-

tions. Meanwhile, their ability to favorably influence the cardiovascular and renal prognosis in people with type 2 diabetes, as well as in people without diabetes, allows us to count on the expansion of their use in endocrinological, cardiological and nephrological practice.

Key words: type 2 diabetes mellitus, sodium glucose co-transporter-2 inhibitors, ischemic heart disease, chronic heart failure, diabetic nephropathy, chronic kidney disease, renoprotection, nephroprotection, cardioprotection.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Никонова Т.В., Суркова Е.В., Кононенко И.В., Егорова Д.Н., Ибрагимова Л.И., Шестакова Е.А., Клефтортова И.И., Скляник И.А., Ярек-Мартынова И.Я., Северина А.С., Мартынов С.А., Викулова О.К., Калашников В.Ю., Бондаренко И.З., Гомова И.С., Старостина Е.Г., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бардымова Т.П., Бондарь И.А., Валеева Ф.В., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Рухлякина Л.А., Суплотова Л.А., Ушакова О.В., Халимов Ю.Ш. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020; 23 (2S): 4-102. doi: 10.14341/DM12507
2. Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С., Голодников И.А. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы: российский кардиологический журнал. 2020; 25 (4): 3858. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3858
3. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. и др. Лекции по внутренним болезням в период пандемии COVID-19: учебное пособие. Донецк; 2021. 486.
4. Ворожцова И.Н., Будникова О.В., Афанасьев С.А., Кондрачева Д.С. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2018; 33 (1): 14-20. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20
5. Томилиная Н.А. Хроническая болезнь почек. Избранные главы нефрологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 136.
6. Gomez L.A., Lei Y., Devarapu S.K., Anders H.J. The diabetes pandemic suggests unmet needs for 'CKD with diabetes' in addition to 'diabetic nephropathy'- implications for pre-clinical research and drug testing. Nephrol Dial Transplant. 2018; 33: 1292-1304. doi: 10.1093/ndt/gfx219
7. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Кисина А.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. Нефрология. 2015; 19 (1): 67-77.
8. Pugliese G., Penno G., Natali A. et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on «The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function». J Nephrol. 2020; 33 (1): 9-35. doi: 10.1007/s40620-019-00650-x
9. Herrington W.G., Preiss D., Haynes R. et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. Clinical Kidney Journal. 2018; 11 (6): 749-761. doi: 10.1093/ckj/sfy090
10. Lamos E.M., Younk L.M., Davis S.N. Canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Exp Opin Drug Metab Toxicol. 2013; 9 (6): 763-75.
11. American Diabetes Association; 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. Diabetes Care. 2020; 43 (Suppl. 1): S111-S134. doi: 10.2337/dc20-s010
12. Bonora B.M., Avogaro A., Fadini G.P. Extraglycemic effects of SGLT2 inhibitors: A review of the evidence. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2020; 13: 161-174. doi: 10.2147/DMSO.S233538
13. Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Chertow G.M. et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant. 2020; 35: 274-282. doi: 10.1093/ndt/gfz290
14. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019; 393: 31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
15. Täger T., Atar D., Agewall S. et al. Comparative efficacy

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Sukhareva O.Yu., Galstyan G.R., Tokmakova A.Yu., Nikonova T.V., Surkova E.V., Kononenko I.V., Egorova D.N., Ibragimova L.I., Shestakova E.A., Klefortova I.I., Sklyanik I.A., Yarek-Martynova I.Ya., Severina A.S., Martynov S.A., Vikulova O.K., Kalashnikov V.Yu., Bondarenko I.Z., Gomova I.S., Starostina E.G., Ametov A.S., Antsiferov M.B., Bardymova T.P., Bondar' I.A., Valeeva F.V., Demidova T.Yu., Mkrtyumyan A.M., Petunina N.A., Ruyatkina L.A., Suplotova L.A., Ushakova O.V., Khalimov Yu.Sh. Sakharnyi diabet 2 tipa u vzroslykh. Sakharnyi diabet. 2020; 23 (2S): 4-102 (in Russian). doi: 10.14341/DM12507
2. Bagrii A.E., Suprun E.V., Mikhailichenko E.S., Golodnikov I.A. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' i sakharnyi diabet 2 tipa: sostoyanie problemy: rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2020; 25 (4): 3858 (in Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3858
3. Ignatenko G.A., Bagrii A.E., Oprishchenko A.A. i dr. Lektsii po vnutrennim boleznyam v period pandemii COVID-19: uchebnoe posobie. Donetsk; 2021. 486 (in Russian).
4. Vorozhtsova I.N., Budnikova O.V., Afanas'ev S.A., Kondrat'eva D.S. Vliyanie sakharnogo diabeta 2-go tipa na miokard patsientov s ishemicheskoi boleznyu serdtsa. Sibirskii zhurnal klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny. 2018; 33 (1): 14-20 (in Russian). doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20
5. Tomilina N.A. Khronicheskaya bolezny' pochek. Izbrannye glavy nefrologii. M.: GEOTAR-Media; 2017. 136 (in Russian).
6. Gomez L.A., Lei Y., Devarapu S.K., Anders H.J. The diabetes pandemic suggests unmet needs for 'CKD with diabetes' in addition to 'diabetic nephropathy'- implications for pre-clinical research and drug testing. Nephrol Dial Transplant. 2018; 33: 1292-1304. doi: 10.1093/ndt/gfx219
7. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kisina A.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu diabeticheskoi nefropatii. Nefrologiya. 2015; 19 (1): 67-77 (in Russian).
8. Pugliese G., Penno G., Natali A. et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on «The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function». J Nephrol. 2020; 33 (1): 9-35. doi: 10.1007/s40620-019-00650-x
9. Herrington W.G., Preiss D., Haynes R. et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. Clinical Kidney Journal. 2018; 11 (6): 749-761. doi: 10.1093/ckj/sfy090
10. Lamos E.M., Younk L.M., Davis S.N. Canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Exp Opin Drug Metab Toxicol. 2013; 9 (6): 763-75.
11. American Diabetes Association; 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. Diabetes Care. 2020; 43 (Suppl. 1): S111-S134. doi: 10.2337/dc20-s010
12. Bonora B.M., Avogaro A., Fadini G.P. Extraglycemic effects of SGLT2 inhibitors: A review of the evidence. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2020; 13: 161-174. doi: 10.2147/DMSO.S233538
13. Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Chertow G.M. et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant. 2020; 35: 274-282. doi: 10.1093/ndt/gfz290
14. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019; 393: 31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
15. Täger T., Atar D., Agewall S. et al. Comparative efficacy

- of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2021; 26: 1421-1435. doi: 10.1007/s10741-020-09954-8
16. Packer M., Anker S.D., 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: 1025-1029. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2275
 17. Verma S., McMurray J.J.V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018; 61: 2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
 18. Goldberg L.R. The Pleiotropic Effects of SGLT2 Inhibitors Remodeling the Treatment of Heart Failure. *Journal of American College of Cardiology.* 2021; 77 (3): 256-258. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.029
 19. Hatanaka T., Ogawa D., Tachibana H. et al. Inhibition of SGLT2 alleviates diabetic nephropathy by suppressing high glucose-induced oxidative stress in type 1 diabetic mice. *Pharmacol Res Perspect.* 2016; 4 (2): 00239. doi: 10.1371/journal.pone.0054442
 20. Багрий А.Э., Хоменко М.В., Шверова О.И., Титиевская А.И. Подходы к лечению диабетической нефропатии (обзор литературы). *Нефрология.* 2021; 25 (1): 18-30. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-18-30
 21. Некрасов А.А., Тимошенко Е.С., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А., Баранова А.А., Ботова С.Н., Тимошенко М.В., Ярославцева М.А. Влияние эмпаглифлозина на развитие хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по данным 12-месячного проспективного исследования. *Сахарный диабет.* 2019; 22 (4): 348-357. doi: 10.14341/DM10099
 22. Lopaschuk G.D., Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors A State-of-the-Art Review. *JACC: Basic to Translational Science.* 2020; 5 (6): 632-644. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.02.004
 23. Ferreira J.P., Pocock S.J., Anker S.D., Butler J. et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and empagliflozin in Heart Failure EMPEROR-Reduced: *Journal of American College of Cardiology*; 2021; 77 (11): 1397-1407. doi: 10.1016/j.JACC.2021.01.044
 24. Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В., Насонов Е.Л. Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой. *Тер. Архив.* 2020; 95 (5): 110-118. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000633
 25. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes: *N Engl J Med.* 2015; 373: 2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
 26. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., 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): 644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
 27. McMurray J.J.V., DeMets D.L., Inzucchi S.E. et al. A trial to evaluate the effect of the sodiumglucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2019; 21 (5): 665-675. doi: 10.1002/ehf.1432
 28. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K. et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019; 139 (17): 2022-2031. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.
 29. Inzucchi S.E., Docherty K.F., Køber L. et al. Dapagliflozin and the Incidence of Type 2 Diabetes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis From DAPA-HF. *Diabetes Care.* 2021; 44 (2): 586-594. doi: 10.2337/DC20-1675
 - of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2021; 26: 1421-1435. doi: 10.1007/s10741-020-09954-8
 16. Packer M., Anker S.D., 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: 1025-1029. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2275
 17. Verma S., McMurray J.J.V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018; 61: 2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
 18. Goldberg L.R. The Pleiotropic Effects of SGLT2 Inhibitors Remodeling the Treatment of Heart Failure. *Journal of American College of Cardiology.* 2021; 77 (3): 256-258. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.029
 19. Hatanaka T., Ogawa D., Tachibana H. et al. Inhibition of SGLT2 alleviates diabetic nephropathy by suppressing high glucose-induced oxidative stress in type 1 diabetic mice. *Pharmacol Res Perspect.* 2016; 4 (2): 00239. doi: 10.1371/journal.pone.0054442
 20. Bagrii A.E., Khomenko M.V., Shverova O.I., Titievskaya A.I. Podkhody k lecheniyu diabeticheskoi nefropatii (obzor literatury). *Nefrologiya.* 2021; 25 (1): 18-30 (in Russian). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-18-30
 21. Nekrasov A.A., Timoshchenko E.S., Strongin L.G., Nekrasova T.A., Baranova A.A., Botova S.N., Timoshchenko M.V., Yaroslavtseva M.A. Vliyaniye empagliflozina na razvitiye khronicheskoi serdechnoi nedostatocchnosti posle infarkta miokarda u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa po dannym 12-mesyachnogo prospektivnogo issledovaniya. *Sakharnyi diabet.* 2019; 22 (4): 348-357 (in Russian). doi: 10.14341/DM10099
 22. Lopaschuk G.D., Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors A State-of-the-Art Review. *JACC: Basic to Translational Science.* 2020; 5 (6): 632-644. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.02.004
 23. Ferreira J.P., Pocock S.J., Anker S.D., Butler J. et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and empagliflozin in Heart Failure EMPEROR-Reduced: *Journal of American College of Cardiology*; 2021; 77 (11): 1397-1407. doi: 10.1016/j.JACC.2021.01.044
 24. Panevin T.S., Eliseev M.S., Shestakova M.V., Nasonov E.L. Preimushchestva terapii ingibitorami natrii-glyukoznogo kotransportera 2-go tipa u patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa v sochetanii s giperurikemiei i podagroii. *Ter. Arkhiv.* 2020; 95 (5): 110-118 (in Russian). doi: 10.26442/0403660.2020.05.000633
 25. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes: *N Engl J Med.* 2015; 373: 2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
 26. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., 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): 644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
 27. McMurray J.J.V., DeMets D.L., Inzucchi S.E. et al. A trial to evaluate the effect of the sodiumglucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2019; 21 (5): 665-675. doi: 10.1002/ehf.1432
 28. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K. et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019; 139 (17): 2022-2031. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.
 29. Inzucchi S.E., Docherty K.F., Køber L. et al. Dapagliflozin and the Incidence of Type 2 Diabetes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis From DAPA-HF. *Diabetes Care.* 2021; 44 (2): 586-594. doi: 10.2337/DC20-1675