

Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Виллевалде С. В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

## ИНГИБИТОРЫ SGLT2: ОБОСНОВАНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сахарный диабет, ингибиторы SGLT2, глифлозины.

Ссылка для цитирования: Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Виллевалде С. В. Ингибиторы SGLT2: обоснование и перспективы применения при сердечной недостаточности. Кардиология. 2018;58(2):42–54.

Kobalava Zh. D., Lazarev P. V., Villevalde S. V.

RUDN University (Peoples Friendship University of Russia), Moscow, Russia

## SGLT2 INHIBITORS: RATIONALE AND PERSPECTIVES OF USE IN HEART FAILURE

Keywords: heart failure; diabetes; SGLT2 inhibitors; glyflosins.

For citation: Kobalava Zh. D., Lazarev P. V., Villevalde S. V. SGLT2 Inhibitors: Rationale and Perspectives of Use in Heart Failure. Kardiologiia. 2018;58(2):42–54.

Постоянно увеличивающаяся распространенность сахарного диабета и сердечной недостаточности, а также их сочетания, грозящего тяжелыми последствиями, является сложной клинической проблемой, отягощенной еще недавним отсутствием сахароснижающих препаратов, эффективно и безопасно действовавших на сердечно-сосудистую систему. В настоящем обзоре представлены материалы по ингибиторам SGLT2 (глифлозинам) – представителям нового класса противодиабетических средств, способным улучшить прогноз в разных группах кардиологических пациентов, включая больных с сердечной недостаточностью. Рассмотрены механизмы действия, основные эффекты, результаты клинических исследований данных лекарственных средств, их место в клинических рекомендациях и перспективы дальнейшей разработки.

### Эпидемиологические и клинические аспекты сочетания сердечной недостаточности (СН) с сахарным диабетом (СД)

В последние годы в мире отмечается значительное увеличение числа пациентов, страдающих сердечной недостаточностью (СН), за счет увеличения средней продолжительности жизни и успехов в лечении других кардиологических заболеваний [1]. Так, указанной патологией страдают 1–2% взрослого населения экономически развитых стран, а в старших возрастных группах ее распространенность превышает 10% [2, 3]. Кроме того, наличие

СН ассоциируется с высокой смертностью, которая колеблется от 6 до 25% в зависимости от течения заболевания [4, 5]. Распространенность СД, в свою очередь, приобретает характер эпидемии с четырехкратным увеличением числа больных в период с 1980 по 2004 г. и последующим увеличением до 415 млн к 2015 г. Подобное явление специалисты объясняют возрастающим воздействием факторов риска, которые оказывают схожее влияние на развитие метаболических расстройств и кардиологических заболеваний: не только старение населения, но и малоподвижный образ жизни, ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия [6].

Общие этиологические и патогенетические звенья обуславливают также высокую частоту сочетания СД и СН в популяциях экономически развитых стран: распространенность СН среди больных СД 2-го типа составляет 12% и более, возрастая с увеличением уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) [7], в то время как в популяции пациентов с СН распространенность СД колеблется от 25 до 50% [8, 9]. Кроме того, наличие СД увеличивает риск развития симптомов недостаточности кровообращения в 2–5 раз вне зависимости от прочих факторов, что продемонстрировано еще в 1974 г. в рамках Фрамингемского исследования [10]. В настоящее время именно проявления СН (наряду с атеросклерозом периферических артерий) являются самыми частыми кардиологическими симптомами у пациентов с СД, а данный диагноз у них регистрируется чаще, чем инфаркты мио-

карда (ИМ) [11]. Необходимо отметить, что сочетание указанных заболеваний ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом, подтвержденным при анализе крупных исследований, включавших больных СН и СД [12]. Например, у таких пациентов более чем в 2 раза выше риск госпитализации по поводу СН, а риск смерти от любых причин увеличивается на 16–45% по сравнению с таковым у больных, страдающих изолированной недостаточностью кровообращения [8, 13, 14]; медиана выживаемости составляет около 4 лет [15]. При длительном течении СД говорят о развитии диабетической кардиомиопатии, обладающей весьма сложным патогенезом, способной привести к развитию выраженной СН [16].

Перечисленные эпидемиологические особенности обуславливают необходимость не только применения эффективных сахароснижающих средств и препаратов для лечения СН, но и разработки противодиабетических препаратов, благоприятно действующих на сердечно-сосудистую систему. Несмотря на, казалось бы, очевидную связь эффективного лечения СД со снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и существование множества пероральных сахароснижающих препаратов, до недавнего времени ни одно из средств, применяемых для лечения СД, включая инсулины, не подтвердило своей эффективности в снижении частоты общей и сердечно-сосудистой смертности [17]. Ретроспективно отмечали увеличение риска неблагоприятного прогноза при снижении уровня  $HbA_{1c}$  менее 7% у пациентов с одновременным наличием СН и СД [18]. Интенсификация гликемической терапии в крупных исследованиях (ADVANCE, ACCORD, VADT) приводила к небольшому снижению риска развития ИМ, но не влияла на вероятность госпитализации по поводу СН, а также смертность [19, 20]. К тому же, применение ряда препаратов, напротив, ассоциировалось с риском развития ССО. В частности, назначение тиазолидиндионов розиглитазона и пиоглитазона в рамках крупных рандомизированных исследований RECORD (n=4447) и PROactive (n=5238), соответственно, ассоциировалось с увеличением частоты госпитализации по поводу СН в 1,5–2 раза, в том числе у больных без предшествовавшего анамнеза данного заболевания [21, 22].

В свете результатов указанных исследований Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) в США в 2008 г. поменяло требования к регистрации новых противодиабетических средств: в качестве обязательного условия для утверждения новых препаратов необходимо проведение крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в группах пациентов с высоким риском развития ССО с целью демонстрации кардиологической безопасности

[23]. Даже после вступления в силу нового правила другие препараты, нейтральное действие которых на общую смертность доказано в таких исследованиях, ассоциировались со значительными рисками у пациентов с СН. Так, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 алоглиптин и саксаглиптин увеличивали вероятность госпитализации по поводу СН на 19 и 27% соответственно [24, 25]. Таким образом, остро стоял вопрос о разработке новых групп противодиабетических средств с благоприятным кардиологическим профилем.

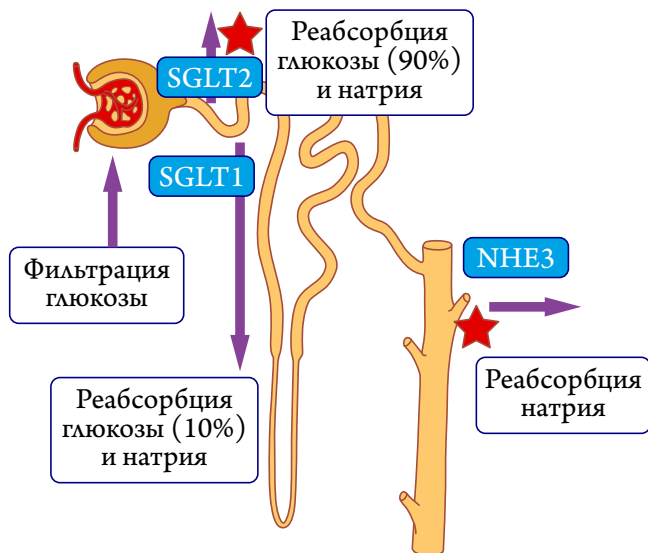
### **Механизм сахароснижающего действия ингибиторов SGLT2**

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (sodium/glucose cotransporter 2, SGLT2) представляют собой группу сахароснижающих препаратов с принципиально новым механизмом действия. В отличие от других противодиабетических средств гипогликемический эффект, развивающийся при применении так называемых глифлозинов, достигается за счет глюкозурии [26].

Реабсорбция глюкозы преимущественно осуществляется в проксимальных извитых канальцах за счет участия SGLT2 – обладающего низким средством переносчика с большой транспортной способностью, а оставшаяся небольшая часть (около 10%) подвергается обратному всасыванию за счет взаимодействия с более прочно связывающими субстрат белками SGLT1, расположенными дистальнее. Оба указанных белка локализованы в щеточной каемке на обращенной в просвет канальца клеточной мембране [27]. Дисфункция SGLT2 может развиваться при генетически наследуемой семейной почечной глюкозурии, являющейся редким заболеванием, которое обычно протекает малосимптомно, но в некоторых случаях (при гомозиготных мутациях) сопровождается гипотонией и гиповолемией [28].

Первой природной молекулой, изолированной из коры яблони и являющейся конкурентным блокатором SGLT2 и SGLT1, является флоризин. Вначале данное вещество использовалось в качестве жаропонижающего средства, хотя о его глюкозурическом действии стало известно более 100 лет назад [29]. Впоследствии на животных моделях был показан гипогликемический эффект флоризина, сопровождавшийся снижением инсулинорезистентности. Разработка новых молекул проводилась с целью увеличения селективности препаратов по отношению к SGLT2, а также улучшения их биодоступности.

В конце 2012 г. первым одобренным к применению препаратом из группы ингибиторов SGLT2 стал дапаглифлозин (5 мг и 10 мг; форсига, «AstraZeneca»), вслед за которым в США и странах Европы были также зарегистрированы канаглифлозин (100 мг и 300 мг; инвока-



**Рис. 1. Механизм действия глифлозинов на почки.**

Звездочками обозначены белки-переносчики, ингибируемые указанными препаратами.

на, «Janssen») и эмпаглифлозин (10 мг и 25 мг; джардинс, «Boehringer Ingelheim») (рис. 1). В Японии также доступны другие препараты аналогичного действия: ипраглифлозин, тофоглифлозин, лузеоглифлозин.

Все указанные средства способствуют развитию стабильной глюкозурии на уровне 40–80 г/сут [30], сопровождающейся снижением уровня HbA<sub>1c</sub> на 0,7–0,8% (при исходных значениях около 8%) [31]. На примере эмпаглифлозина была продемонстрирована дозозависимость антигипергликемического эффекта, однако разница между низкой и высокой дозами в снижении HbA<sub>1c</sub> составляет не более 0,2% [32]. В силу независимости механизма действия от выработки инсулина и чувствительности к нему периферических тканей прием ингибиторов SGLT2 не сопровождается постепенным снижением эффективности [33]. При назначении эмпаглифлозина отмечается снижение уровня глюкозы в крови как натощак, так и после приема пищи [34, 35]. Кроме того, при использовании в комбинации с другими сахароснижающими препаратами глифлозины оказывают аддитивный эффект в отношении снижения уровня глюкозы в крови, не сопровождающийся увеличением числа выраженных нежелательных явлений [36]. Прямых сравнительных исследований между глифлозинами не проводилось [37].

Снижение массы тела и концентрации глюкозы в крови на фоне терапии ингибиторами SGLT2 способствует «разгрузке» β-клеток поджелудочной железы и уменьшению инсулинорезистентности [38]. Так, применение эмпаглифлозина в эксперименте при СД 1-го типа в большинстве случаев позволяло уменьшить суточную дозу инсулинов [39], что может служить доказательством указанного эффекта.

## Влияние на частоту развития ССО: структура и результаты крупных исследований

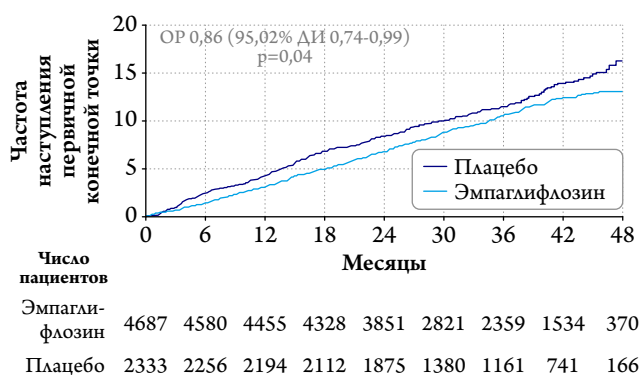
Первым исследованием, позволившим по-новому взглянуть на проблему улучшения кардиологических исходов у пациентов с СД, является EMPA-REG OUTCOME, результаты которого опубликованы в 2015 г. Исходной целью была демонстрация безопасности эмпаглифлозина (критерий «не хуже», non-inferiority). В указанное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включались пациенты старше 18 лет, имевшие СД 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ (верифицированная ишемическая болезнь сердца, ИМ и мозга давностью более 2 мес) в анамнезе, а также уровень HbA<sub>1c</sub> от 7 до 9% в отсутствие приема сахароснижающих препаратов в течение предшествовавших 12 нед или от 7 до 10% в случае стабильной противодиабетической терапии в данные сроки. Ключевым критерием исключения служила скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Большинство пациентов получали адекватную гиполипидемическую и антигипертензивную терапию с достижением целевых значений соответствующих показателей [40].

После двухнедельного вводного периода с получением плацебо все включенные больные (n=7 028, из них 10,1% с анамнезом СН) были рандомизированы в 3 равные группы: эмпаглифлозин в дозе 10 мг, 25 мг и плацебо. Рандомизация проводилась с учетом индекса массы тела, функции почек, уровня HbA<sub>1c</sub> на момент скрининга и географической области. В качестве компонентов первичной конечной точки рассматривались смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт [40].

Через 12 нед различия по уровню HbA<sub>1c</sub> между группами эмпаглифлозина и плацебо составляли –0,54 и –0,60% для доз 10 и 25 мг соответственно. Частота наступления первичного исхода по истечении трехлетнего наблюдения была значительно ниже в группе эмпаглифлозина (490/4 687, 10,5%) по сравнению с плацебо (282/2 333, 12,1%) [относительный риск (ОР) 0,86 при 95,02% доверительном интервале (ДИ) от 0,74 до 0,99; p<0,001 для критерия «не хуже»; p=0,04 для критерия «лучше»] (рис. 2). Указанные результаты были однородными в различных подгруппах пациентов вне зависимости от возраста, пола, наличия ожирения, артериальной гипертензии и сниженной функции почек, а также сопутствующей терапии, включая блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Говоря о других конечных точках, следует отметить значительное снижение общей (5,7% против 8,3%; ОР 0,68 при 95% ДИ от 0,57 до 0,82; p<0,001) и сердечно-сосудистой (3,7% против 5,9%; ОР 0,62 при 95% ДИ от 0,49 до 0,77; p<0,001) смертности, а также часто-





**Рис. 2. Основные результаты исследования EMPA-REG OUTCOME. Назначение эмпаглифлозина достоверно снижало вероятность смерти от ССЗ, ИМ и инсультов.**

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда.

ты госпитализаций по поводу СН (2,7% против 4,1%; ОР 0,65 при 95% ДИ от 0,50 до 0,85;  $p=0,002$ ) [40]. Таким образом, необходимо лечить 72 пациентов в течение 3 лет, чтобы предотвратить одну госпитализацию по поводу СН, в то время как у 1 из 39 больных будет предотвращен смертельный исход. Кроме того, эмпаглифлозин на 38% снижал время до первого назначения петлевых диуретиков в исследуемой популяции (ОР 0,62 при 95% ДИ от 0,53 до 0,73;  $p<0,001$ ), что также служит косвенным признаком эффективной профилактики развития СН [41].

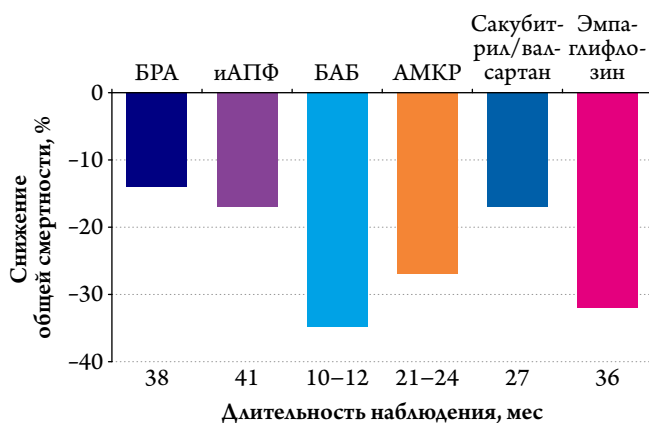
Различия по частоте первичных исходов наблюдались в течение всего периода наблюдения с прогрессирующим увеличением различий (расхождением кривых выживаемости) между исследуемым препаратом и плацебо. Приведенные данные были получены, несмотря на то что большинство больных, получавших эмпаглифлозин, не достигли целевых уровней  $HbA_{1c}$  (среднее 7,81%) [40].

При анализе заранее определенных подгрупп снижение сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по поводу СН было одинаково выражено как у пациентов, исходно имевших признаки недостаточности кровообращения, так и у лиц без анамнеза данного заболевания, причем величина эффекта эмпаглифлозина была сопоставима с величиной эффекта препаратов основных классов, применяемых при недостаточности кровообращения с целью улучшения прогноза [41] (рис. 1). Более того, вероятность смерти от ССО была ниже при применении эмпаглифлозина вне зависимости от исходного риска развития СН; при этом наибольшая абсолютная разница по данному показателю (снижение на 4,9%) в сравнении с плацебо регистрировалась у лиц с высокой вероятностью развития СН [42]. Что касается нежелательных явлений, то частота развития гипогли-

кемии ( $<3,9$  ммоль/л) составляла 27,8% и существенно не отличалась от таковой в группе плацебо (27,9%). Более частыми явлениями были лишь инфекции мочеполовой системы (6,4% против 1,8%;  $p<0,001$ ). К положительным аспектам следует отнести более низкую частоту развития мочевых инфекций у женщин (36,4% против 40,6%;  $p<0,05$ ) и острого повреждения почек (1,0% против 1,6%;  $p<0,05$ ) по сравнению с аналогичными показателями в группе плацебо. В группе эмпаглифлозина также отмечались небольшое снижение массы тела, уменьшение окружности талии и повышение концентрации липопротеинов как высокой, так и низкой плотности [40].

В другом многоцентровом международном исследовании (CANVAS), завершившемся спустя 1,5 года, принимали участие 10 142 пациента в возрасте 30 лет и старше с высоким риском развития ССО, страдавших СД 2-го типа (уровень  $HbA_{1c}$  от 7 до 10,5%). Первичная комбинированная точка была аналогична таковой в исследовании EMPA-REG OUTCOME, хотя анамнез кардиологических заболеваний имелся лишь у 65,6% больных. Доля пациентов с анамнезом СН составила 16%. К тому же, у всех больных при включении в исследование СКФ также была выше 30 мл/мин/м<sup>2</sup>. Все пациенты были рандомизированы в равные группы к получению 100 мг канаглифлозина, 300 мг исследуемого препарата или плацебо с использованием двойного слепого метода. В части исследования (CANVAS-R) больные были разделены на 2 группы, причем у пациентов, получавших активное лечение, предусматривалась титрация дозы с 100 до 300 мг на 13-й неделе при необходимости [43].

Частота наступления первичных событий была достоверно более низкой в группе канаглифлозина (26,9 против 31,5 случая на 1000 пациенто-лет; ОР 0,86 при 95%



**Рис. 3. Влияние эмпаглифлозина на риск смерти от любых причин по сравнению с другими классами препаратов, применяемых при СН.**

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; БАБ –  $\beta$ -адреноблокаторы; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

ДИ от 0,75 до 0,97;  $p < 0,001$  для критерия «не хуже»;  $p = 0,02$  для критерия «лучше»). Основным отличием от исследования с эмпаглифлозином является отсутствие различий между группами канаглифлозина и плацебо по частоте общей (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,74 до 1,01;  $p = 0,24$ ) и сердечно-сосудистой (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,72 до 1,06) смертности. Другой особенностью было не вполне объяснимое увеличение вероятности ампутации нижних конечностей (6,3 против 3,4 случая на 1000 пациенто-лет; ОР 1,97 при 95% ДИ от 1,41 до 2,75) в группе изучаемого препарата, не отмечавшееся в предыдущих исследованиях меньшего размера. Кроме того, более высокой в группе канаглифлозина была частота переломов (15,4 против 11,9 случая на 1000 пациенто-лет; ОР 1,26 при 95% ДИ от 1,04 до 1,52) [42]. При анализе подгрупп отмечался дифференцированный эффект канаглифлозина в зависимости от одновременного приема диуретиков ( $p < 0,001$ ) в отсутствие влияния на первичную конечную точку у пациентов, не получавших мочегонные препараты. Менее выраженные, но схожие взаимосвязи отмечены по отношению к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов ( $p = 0,01$ ). Указанные особенности ограничивают применение канаглифлозина и свидетельствуют о наличии важных различий между представителями одного класса препаратов [44].

Завершение третьего аналогичного исследования DECLARE-TIMI 58 с большим количеством участников ( $n = 17276$ ) и применением дапаглифлозина в дозе 10 мг в качестве ингибитора SGLT2 у пациентов с СД 2-го типа и высоким риском развития ССЗ ожидается в 2018 г. [45]. Чуть позже станут известны данные в отношении эртруглифлозина, немного отстающего в процессе клинических исследований от своих конкурентов [46].

Данные клинической практики также могут косвенно свидетельствовать об эффективности глифлозинов. При анализе медицинской документации и национальных регистров США, Норвегии, Дании, Швеции, Германии и Великобритании с последующим сравнением пациентов с СД 2-го типа, начавших прием ингибиторов SGLT2 ( $n = 154528$ ), с аналогичными больными, которым назначены иные сахароснижающие препараты ( $n = 154528$ ), снижение риска смерти или госпитализации по поводу СН составило 46% [47]. Необходимо отметить, что 87% пациентов, включенных в данное исследование, не имели установленного диагноза ССЗ. Это свидетельствует о возможной эффективности ингибиторов SGLT2 в группах низкого риска развития ССЗ [47, 48]. Тем не менее, нужно помнить о возможных ограничениях наблюдательных исследований, в связи с чем наличие эффекта класса можно считать лишь предположительным и требующим подтверждения в рандомизированных исследованиях [49].

В исследовании EASEL, проведенном в медицинских учреждениях министерства обороны США, в сопоставимых группах пациентов ( $n = 25258$ ) с СД и ССЗ, начавших лечение ингибиторами SGLT2 и другими пероральными сахароснижающими препаратами, наблюдались различия по общей смертности и частоте госпитализации по поводу СН со снижением частоты данных исходов у больных, получавших глифлозины (ОР 0,57 при 95% ДИ от 0,50 до 0,65). У тех же пациентов отмечалось приблизительно двукратное увеличение риска ампутаций нижних конечностей на уровне ниже колена (0,17 случая против 0,09 случая на 100 пациенто-лет;  $p = 0,018$ ), которое, впрочем, отмечалось лишь на фоне применения канаглифлозина [50].

### Влияние на функцию почек

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) количество глюкозы, проходящее через клубочки, изначально снижено. Вследствие этого использование ингибиторов SGLT2 в указанной группе больных ранее не рекомендовалось. Тем не менее вскоре было отмечено положительное влияние глифлозинов на исходы ХБП. Данные клинических исследований эмпаглифлозина указывают на отсутствие необходимости коррекции дозы при снижении СКФ разной степени, однако величина глюкозурического эффекта обратно пропорциональна тяжести поражения почек [51].

В эксперименте на мышах показано замедление прогрессирования диабетической нефропатии, снижение выраженности процессов воспаления, фиброза и тубулярного некроза с применением эмпаглифлозина [52]. Применение ингибиторов SGLT2 сопровождается снижением гидростатического давления в почечных клубочках за счет повышения концентрации электролитов (натрия и хлоридов) в моче и расширения выносящих артериол, что способно предотвратить ухудшение функции почек и является причиной транзиторного снижения СКФ (примерно на 5 мл/мин) сразу после начала приема препаратов с последующим возвратом к исходной [53]. У пациентов с гломерулярной гиперfiltrацией (СКФ  $\geq 135$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) применение ингибиторов SGLT2 ассоциируется с нормализацией функции почек, особенно при выраженной гипергликемии, сопровождающей СД 1-го типа, что также вносит вклад в нефропротективное действие данных лекарственных средств, сопоставимое по величине с ингибиторами РААС [39].

В исследовании EMPA-REG RENAL при назначении эмпаглифлозина снижалась вероятность возникновения или прогрессирования нефропатии (появление макроальбуминурии, двукратное увеличение уровня креатинина в сыворотке крови, начало заместительной почечной терапии или смерть от почечной недостаточности) по сравнению с плацебо (12,7% против 18,8%; ОР 0,61 при 95%

ДИ от 0,53 до 0,70;  $p < 0,001$ ), в том числе при анализе подгрупп и разных доз препарата. В частности, значительные различия отмечены по частоте удвоения креатининемии (1,5% против 2,6%; ОР 0,56), выявления экскреции белка с мочой (11,2% против 16,2%, ОР 0,62), а также начала заместительной почечной терапии (0,3% против 0,6%; ОР 0,45) [54]. В то же время уменьшение частоты всех неблагоприятных исходов ССЗ в равной степени наблюдалось в подгруппах пациентов с нормальной и сниженной СКФ (менее 60 мл/мин,  $n=2250$ ) [55].

В исследовании CANVAS у пациентов, получавших канаглифлозин, также отмечалась более низкая частота развития почечных осложнений (стойкое снижение СКФ на 40% и более, необходимость заместительной почечной терапии или смерть от почечной недостаточности): 5,5 случая против 9,0 случая на 1000 пациенто-лет; ОР 0,60 при 95% ДИ от 0,47 до 0,77 [56]. Считается, что на фоне приема глифлозинов кардиоренальные взаимосвязи заключаются в благоприятном влиянии улучшения функции почек на работу сердца, а не в обратном механизме [57]. Особенно ценным является достижение таких эффектов при условии одновременной терапии ингибиторами РААС.

### Механизмы действия глифлозинов на сердечно-сосудистую систему

Очевидно, что положительное действие ингибиторов SGLT2 на сердечно-сосудистую систему нельзя объяснить лишь их глюкозурическим (сахароснижающим) действием. В качестве объяснения уникальных свойств глифлозинов предложено несколько механизмов, основные из которых изображены на рис. 4.

Эффекты глифлозинов принято делить на метаболические и гемодинамические (рис. 5). Так, первые обеспечивают гипогликемическое действие и снижение риска неблагоприятных исходов в долгосрочной перспективе. Тем не менее, примерно схожее улучшение прогноза в исследовании EMPA-REG OUTCOME отмечалось при назначении разных доз эмпаглифлозина, а величина эффекта не зависела от степени снижения уровня  $HbA_{1c}$  на фоне терапии [40]. Так, влияние на гемодинамику позволяет улучшить прогноз уже на ранних этапах лечения, что и было продемонстрировано для эмпаглифлозина при сравнении с плацебо.

Вначале рассмотрим дополнительные компоненты метаболического эффекта глифлозинов. Длительный прием указанных препаратов сопровождается уменьшением массы тела на 2–3 кг вследствие утилизации жиров в качестве источника энергии и потери 200–300 ккал/сут с мочой [57, 58]. Помимо прочего, прием ингибиторов SGLT2 ассоциировался с увеличением концентрации липопротеинов высокой плотности

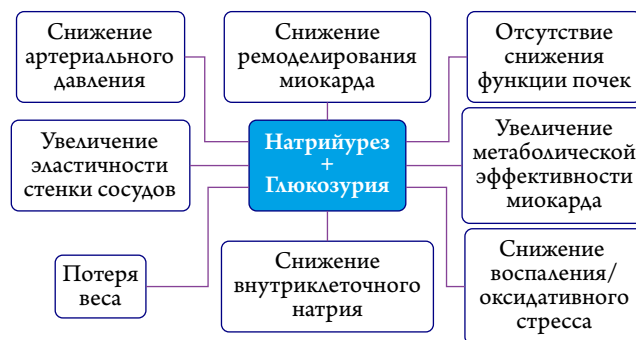


Рис. 4. Основные механизмы, опосредующие благоприятное действие ингибиторов SGLT2 на сердечно-сосудистую систему.

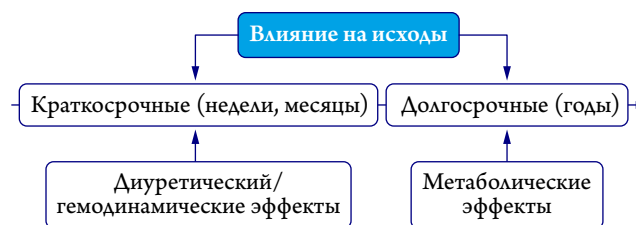


Рис. 5. Ключевые эффекты ингибиторов SGLT2 и время их проявления.

в крови [33], уменьшением уровня маркеров воспаления и окислительного стресса, способствующих прогрессированию атеросклероза [59].

На фоне приема глифлозинов отмечается повышение экспрессии глюкагона, стимулирующего глюконеогенез в печени [60] и, как следствие, многократное увеличение количества  $\beta$ -гидроксibuтирата, обладающего антиоксидантным и антиаритмическим эффектами и являющегося одним из наиболее важных питательных субстратов для кардиомиоцитов (КМЦ) [61]. В условиях СН  $\beta$ -гидроксibuтират позволяет ускорить энергетическую активность КМЦ с увеличением эффективности расходования кислорода [62]. Кроме того, ингибиторы SGLT2 предупреждают накопление свободных жирных кислот в миокарде, которое при СН может привести к апоптозу КМЦ вследствие липотоксичности [63]. Стимуляция глюкагоновых рецепторов миокарда дает положительный инотропный и хронотропный эффекты [64]. Другим полезным компонентом действия глифлозинов является снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, являющейся фактором риска развития неблагоприятных исходов [65].

К гемодинамическим составляющим успешного действия ингибиторов SGLT2 относится уже упомянутое улучшение работы почек [66–68]. Кроме того, умеренный осмотический диурез (100–470 мл/сут) и натрийурез [69] при применении препаратов данной группы ассоциируются со стойким снижением систолического артериального давления на 3–6 мм рт. ст. [70], что нель-



зя объяснить лишь метаболическим действием [71]. Выведение натрия, вызванное приемом ингибиторов SGLT2, может быть обусловлено как непосредственной блокадой его одновременной реабсорбции с глюкозой, так и побочным блокирующим действием на натриево-водородный обменный белок-3 (NHE3), отвечающий за обратное всасывание около 30% натрия и бикарбонатов (см. рис. 1) [72]. Необходимо отметить, что в предыдущих исследованиях антигипертензивных и противодиабетических препаратов ни разу не регистрировалось столь быстрое проявление клинических эффектов.

Диуретическое и натрийуретическое действие указанных средств является кратковременным, что подтверждается возвращением суточного объема мочи к исходному по окончании первых недель лечения [72, 73]. В то же время глифлозины могут способствовать усилению действия диуретиков, применяемых при артериальной гипертензии и СН [74]. У пациентов, употребляющих эмпаглифлозин, отмечается умеренное снижение объема внеклеточной жидкости (на 5–10%) [71]. Это может оказывать разгрузочное действие у пациентов с СН, что подтверждается увеличением активности ренина плазмы и концентрации сывороточного альдостерона на фоне приема ингибиторов SGLT2 [75]. Стоит отметить, что уменьшение объема плазмы в отличие от эффектов диуретических средств сохраняется в течение длительного времени. Еще одним доказательством гемоконцентрации является увеличение уровня гематокрита и гемоглобина при терапии препаратами указанной группы, хотя исключить зависимый от эритропоэтина механизм возникновения данного явления также не представляется возможным [75].

Существует мнение, что глифлозины могут считаться диуретическими средствами, не дающими типичных для данного класса препаратов побочных эффектов (нефросклероз, электролитные нарушения, гиперурикемия) [76]. Обсуждается также косвенная роль SGLT2 в активации симпатической части вегетативной нервной системы, предупреждаемой глифлозинами, о чем свидетельствует отсутствие тахикардического действия у данных препаратов [77].

При назначении глифлозинов пациентам с СД также отмечалось снижение жесткости артериальной стенки [78], о чем судили по скорости распространения пульсовой волны и пульсовому давлению, хотя в крупных рандомизированных исследованиях данные измерения не проводились. Длительное применение эмпаглифлозина может сопровождаться регрессом гипертрофии левого желудочка и улучшением его диастолической функции [79], что, в свою очередь, может способствовать антиаритмическому эффекту [57]. Тем временем в КМЦ у пациентов с СД и ишемической болезнью сердца были обнаружены высокие концентрации белка SGLT1, компенсаторное увеличение экспрессии которого может

также благоприятно действовать на метаболизм сердечной мышцы путем повышения уровня захвата глюкозы [80]. В экспериментах на животных продемонстрировано положительное влияние эмпаглифлозина на систолическую функцию левого желудочка на фоне перегрузки сердца давлением, с сохранением данного эффекта при эксплантации сердца, т.е. вне зависимости от концентрации кетоновых тел и последующих гемодинамических изменений [81]. Непосредственное воздействие глифлозинов на миокард теперь также объясняют снижением в нем концентрации внутриклеточного натрия путем ингибирования белка-переносчика NHE-1 [82], что приводит к эффективному распределению кальция в КМЦ, уменьшению выраженности окислительного стресса и гипертрофии миокарда [83], косвенно противодействуя основным нейрогуморальным медиаторам СН (норэпинефрин, ангиотензин II, альдостерон, неприлизин), напротив, способствующим усилению экспрессии данной группы белков [84]. По мнению некоторых исследователей, активация NHE-1 в миокарде и NHE-3 в почках является объединяющим патогенетическим звеном для СД и СН, а препараты глифлозинов – уникальными средствами, способными остановить прогрессирование обоих заболеваний [84].

Такие изменения также теоретически могут объяснить более низкий риск внезапной сердечной смерти у больных, принимающих эмпаглифлозин, в исследовании EMPA-REG OUTCOME (1,1% против 1,6% в группе плацебо) [40].

В дополнение к перечисленному следует отметить отсутствие увеличения концентрации высокочувствительного тропонина I и натрийуретических пептидов у пациентов с высоким риском развития СН, причем различия по сравнению с плацебо регистрируются в дальнейшем как минимум на протяжении 2 лет наблюдения, однако данные о влиянии первых доз препарата на указанные показатели отсутствуют [85].

Наконец, частично благоприятное воздействие ингибиторов SGLT2 в крупных исследованиях можно объяснить более редким назначением альтернативных сахароснижающих средств, обладающих сравнительно негативными кардиоваскулярными характеристиками (например, препаратов сульфонилмочевины), в случае недостижения целевых уровней гликемии через 8–18 недель наблюдения в группах плацебо [57].

### **Меры предосторожности**

На первых этапах изучения глифлозинов отмечалось лишь дозозависимое увеличение частоты развития мочеполовых инфекций, особенно у женщин. Грибковое поражение может иметь вид покраснения, болезненности и зуда в области наружных половых органов, обычно под-





КОНГРЕСС ЮЖНОГО  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

# СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



Следите за новостями  
на сайте [www.ossn.ru](http://www.ossn.ru)



**РОСТОВ-НА-ДОНУ** 13.04.2018



дается стандартной терапии и не рецидивирует в 75–85% случаев [86]. По данным мета-анализа, включившего более 35 000 пациентов, риск развития мочевых инфекций составил 15% (при 95% ДИ от 1,06 до 1,26), в то время как число случаев инфекции наружных половых органов превышало таковое в группах плацебо в 4,75 раза (при 95% ДИ от 4,00 до 5,63). По сравнению с эмпаглифлозином в дозе 25 мг дапаглифлозин ассоциировался с небольшим увеличением частоты развития мочевых инфекций. Указанные побочные эффекты, как правило, не сопровождалась вовлечением верхних мочевых путей [87].

Применение ингибиторов SGLT2 характеризуется минимальным риском развития гипогликемии, поскольку при концентрации глюкозы в крови менее 5,0 ммоль/л ее экскреция практически не осуществляется, при этом ОР развития гипогликемии по сравнению с другими противодиабетическими средствами составляет 0,44 (при 95% ДИ от 0,35 до 0,54) [88]. Наблюдавшиеся эпизоды гипогликемии не были тяжелыми [89]. У 2,9–5,7% пациентов возможны поллакиурия, гиповолемия, гиперкетонемия и кетонурия. Гиповолемические осложнения, частота развития которых в клинической практике достигала 1,9%, могут наблюдаться преимущественно у больных старческого возраста, а также у пациентов со сниженной функцией почек или получающих ингибитор РААС [90].

Вследствие относительно высокого уровня глюкозы на фоне приема глифлозинов может наблюдаться небольшое увеличение риска развития кетоацидоза (0,1–0,4% случаев), отмеченное как в отдельных клинических сообщениях, так и при ретроспективном сравнении с другими классами гипогликемических препаратов, в том числе при невысоком уровне глюкозы в крови (10–15 ммоль/л). В связи с этим назначение ингибиторов SGLT2 пациентам с СД 1-го типа, у которых частота данного явления достигает 5–9%, в настоящее время не рекомендовано [91].

Ранее опубликованные данные об увеличении числа зарегистрированных случаев рака молочной железы и мочевого пузыря, а также тромбэмболических осложнений с применением глифлозинов не подтверждены. При назначении некоторых препаратов данной группы отмечается снижение плотности костной ткани на фоне небольшого увеличения концентрации фосфатов и паратгормона в сыворотке крови [92]. Так, сообщалось об увеличении частоты переломов на фоне приема канаглифлозина (за счет падений, остеопороза, гиперфосфатемии или секреции 23-го фактора роста фибробластов), хотя по данным мета-анализа 38 исследований (n=30384), такие ассоциации отсутствовали для всех ингибиторов SGLT2 [93]. В случае назначения канаглифлозина в свете результатов исследования CANVAS необходимо уделять большее внимание уходу за кожей

нижних конечностей и тщательно наблюдать пациентов с ампутациями в анамнезе.

С учетом изложенного эксперты рекомендуют обращать внимание на артериальную гипотонию и корректировать гиповолемические состояния перед применением глифлозинов, соблюдая особенную осторожность в подобных случаях [94]. Кроме того, ингибиторы SGLT2 не рекомендовано назначать беременным и женщинам в период лактации.

### Клинические рекомендации

Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME отражены в тексте рекомендаций по профилактике ССЗ Европейского общества кардиологов (2016). При этом предлагается применять ингибиторы SGLT2 на ранних стадиях СД 2-го типа с целью снижения сердечно-сосудистой и общей смертности у лиц с ССЗ (класс рекомендаций IIa; уровень доказательности B) [95]. В одновременно вышедшем документе Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению СН (2016) рекомендуется рассмотреть назначение эмпаглифлозина при лечении пациентов с СД 2-го типа с целью замедления развития СН и увеличения продолжительности жизни [96]. Одним из ключевых событий в истории нового класса препаратов считается одобрение FDA эмпаглифлозина в декабре 2016 г. к применению у больных СД 2-го типа и ССЗ для первичной профилактики смерти от ССО [97].

Возможность применения эмпаглифлозина у пациентов с длительно текущим плохо контролируемым СД 2-го типа отражена и в рекомендациях по оказанию помощи больным СД Американской ассоциации диабета (2017) [64]. В Российских алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД (выпуск 8, 2017) эмпаглифлозин выделен в качестве единственного представителя класса ингибиторов SGLT-2 с доказанным снижением общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций по поводу СН у лиц с подтвержденными ССЗ. Именно этот препарат является средством выбора при терапии СД 2-го типа также у пациентов с СН и ХБП I–IIIa стадии [98].

### Актуальные направления исследований

Суммируя изложенное, можно констатировать начало новой эпохи в лечении пациентов с СД 2-го типа и ССЗ, в том числе СН [99]. Время больших открытий продолжается: проводится активное изучение сотаглифлозина, являющегося ингибитором как SGLT1, так и SGLT2 [100]. В дополнение к ингибиторам SGLT2 следует упомянуть также положительные результаты исследований ингибиторов глюконагоподобного пептида-1 (ГПП-1) при СД 2-го типа лираглутида (n=9340), ассоциировавшегося с уменьшением риска неблагоприятных кардио-

логических исходов с 14,9 до 13%, в том числе общей смертности, а также семаглутида (n=3 297, SUSTAIN-6), снижавшего частоту развития ССО у пациентов с СД 2-го типа и высоким риском развития ССО с 8,9 до 6,6% по сравнению с плацебо за счет уменьшения риска развития нефатальных ИМ и инсультов [101, 102]. Механизм действия данных препаратов кардинальным образом отличается от глифлозинов, а прямых сравнительных исследований между указанными группами препаратов не проводилось. По-видимому, благоприятное действие ингибиторов ГПП-1 связано исключительно с их метаболическими эффектами: влияние на исходы, связанные с СН, отсутствовало в исследованиях лираглутида [103] и ликсенатида [104] с тенденцией к ухудшению прогноза в отсутствие СД [105]. При этом благоприятное влияние на частоту развития ССО проявлялось лишь спустя несколько месяцев после начала лечения, что, главным образом, означает их воздействие на атеросклеротические процессы [101, 102]. Данные различия позволяют надеяться на возможность комбинированного применения препаратов указанных групп с целью дальнейшего улучшения прогноза у кардиологических пациентов [57].

Говоря об ингибиторах SGLT2, большинство исследователей сходятся на мнении о необходимости продолжения интенсивного изучения препаратов данной группы с целью более точного определения особенностей их фармакологического действия, побочных эффектов, а также показаний с вероятным их расширением в ближайшем будущем [105–107]. К числу немногих недостатков исследования EMPA-REG OUTCOME относятся относительно небольшое число включенных пациентов с СН, отсутствие данных о структурных и функциональных изменениях миокарда, в том числе в отношении фракции выброса [57].

В связи с этим в программу изучения большинства глифлозинов входит оценка их действия у пациентов с СН

без СД в качестве критерия включения, стимулированно-го открытием их плейотропного действия на сердечно-сосудистую систему. В частности, начато двойное слепое исследование EMPEROR-Reduced, в которое планируется включить 2850 пациентов с хронической СН II–IV функционального класса и сниженной фракцией левого желудочка ( $\leq 40\%$ ) с последующей рандомизацией в группы плацебо и эмпаглифлозина (10 мг). Одновременно проводится набор больных с сохранной фракцией выброса левого желудочка (n=4216) в исследование EMPEROR-Preserved с аналогичным дизайном и конечными точками [76]. Расширение показаний к применению эмпаглифлозина возможно и в другом направлении: этот препарат активно изучается у пациентов с СД 1-го типа с учетом инсулиннезависимого механизма его действия [108].

## Заключение

Препараты из группы глифлозинов дают много положительных метаболических и гемодинамических эффектов. Можно констатировать, что с появлением ингибиторов SGLT2 в арсенале эндокринологов и кардиологов появилось мощное оружие, позволяющее снизить как общую смертность, так и частоту развития осложнений, связанных с сердечной недостаточностью, что является уникальным свойством для сахароснижающих препаратов. В настоящее время достаточное количество данных накоплено в отношении пользы эмпаглифлозина, назначение которого в крупном плацебо-контролируемом исследовании ассоциировалось с благоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему, сопоставимым с эффектами антигипертензивной и гиполипидемической терапии, а также малым числом побочных эффектов. Надеемся, что продолжающееся изучение и активное внедрение глифлозинов в практику позволят увеличить выживаемость и качество жизни пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

### Сведения об авторах:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

*Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института*

Кобалава Ж. Д. – д. м. н., проф., зав. кафедрой.

Виллеваальде С. В. – д. м. н., проф. кафедры.

Лазарев П. В. – к. м. н., ассистент кафедры.

E-mail: zkobalava@mail.ru

### Information about the author:

RUDN University (Peoples Friendship University of Russia), Moscow, Russia

*Department of Internal Diseases*

Zhanna D. Kobalava – MD, professor.

E-mail: zkobalava@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Maggioni A. P. Epidemiology of Heart Failure in Europe. *Heart Fail Clin* 2015;11 (4):625–635.
2. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al.; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37 (27):2129–2200.
3. Fomin I. V. Epidemiology of chronic heart failure in Russian Federation. In: Ageev F. T., G. P. Arutyunov, Yu. N. Belenkov, Yu. A. Vasyuk, V. Yu. Mareev, A. V. Martynenko, M. Yu. Sitnikova, I. V. Fomin, E. V. Shlyakhto. *Chronic heart failure. Geotar-Media, Moscow, 2010;7–77. Russian (Фомин И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В кн.: Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Васюк Ю. А., Мареев В. Ю., Мартыненко А. В., Ситникова М. Ю., Фомин И. В., Шляхто Е. В. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа 2010;7–77.)*
4. Crespo-Leiro M. G., Anker S. D., Maggioni A. P. et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016;18 (6):613–625.
5. Metra M., Teerlink J. R. Heart failure. *Lancet* 2017;390 (10106):1981–1995.
6. Chatterjee S., Khunti K., Davies M. J. Type 2 diabetes. *Lancet* 2017;389 (10085):2239–2251.
7. MacDonald M. R., Petrie M. C., Hawkins N. M. et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29 (10):1224–1240.
8. Targher G., Dauriz M., Laroche C. et al. ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:54–65.
9. Dei Cas A., Fonarow G. C., Gheorghiade M., Butler J. Concomitant diabetes mellitus and heart failure. *Curr Probl Cardiol* 2015;40:7–43.
10. Kannel W. B., Hjortland M., Castelli W. P. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29–34.
11. Dinesh Shah A., Langenberg C., Rapsomaniki E. et al. Type 2 diabetes and incidence of a wide range of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people. *Lancet* 2015;385 Suppl 1: S86.
12. Lehrke M., Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Am J Med* 2017;130 (6S): S40 – S50.
13. MacDonald M. R., Petrie M. C., Varyani F. et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008;29:1377–1385.
14. Johansson I., Dahlström U., Edner M. et al. Prognostic Implications of Type 2 Diabetes Mellitus in Ischemic and Nonischemic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68 (13):1404–1416.
15. Cubbon R. M., Adams B., Rajwani A. et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10 (4):330–336.
16. Seferović P. M., Paulus W. J. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;36 (27):1718–27,1727a–1727c.
17. Gilbert R. E., Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015;385 (9982):2107–2117.
18. Tomova G. S., Nimal V., Horwich T. B. Relation between hemoglobin a (1c) and outcomes in heart failure patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012;109:1767–1773.
19. Turnbull F. M., Abraira C., Anderson R. J. et al., and the Control Group. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–2298.
20. Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M. et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343: d4169.
21. Home P. D., Pocock S. J., Beck-Nielsen H. et al., RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multi-centre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125–2135.
22. Dormandy J. A., Charbonnel B., Eckland D. J. et al., PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289.
23. [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance Compliance Regulatory Information/Guidances/UCM071627.pdf?utm\\_campaign=Google2utm\\_source=fdaSearchutm\\_medium=websiteutm\\_term=guidance](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20Compliance%20Regulatory%20Information/Guidances/UCM071627.pdf?utm_campaign=Google2utm_source=fdaSearchutm_medium=websiteutm_term=guidance)
24. Zannad F., Cannon C. P., Cushman W. C. et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385 (9982):2067–2076.
25. Scirica B. M., Bhatt D. L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–1326.
26. Biryukova E. V. Empagliflozin: increasing possibilities in treatment of type 2 diabetes mellitus. *Farmateka* 2016;318 (5):51–61. Russian (Бирюкова Е. В. Эмпаглифлозин: расширение возможностей терапии сахарного диабета 2-го типа. *Фарматека* 2016;318 (5):51–61.)
27. Wright E. M., Loo D. D., Hirayama B. A. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011;91 (2):733–794.
28. Santer R., Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5 (1):133–141.
29. Ehrenkranz J. R., Lewis N. G., Kahn C. R., Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21 (1):31–38.
30. Tahrani A. A., Barnett A. H., Bailey C. J. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1 (2):140–151.
31. Berhan A., Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr Disord* 2013;13:58.
32. Sarashina A., Koiwai K., Seman L. J. et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in healthy Japanese subjects. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013;28 (3):213–219.
33. Andrianesis V., Glykofridi S., Doupis J. The renal effects of SGLT2 inhibitors and a mini-review of the literature. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016;7 (5–6):212–228.
34. Scheen A. J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2014;53 (3):213–225.
35. Krivosheeva A. A. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on the effectiveness of type 2 diabetes mellitus management. *Endocrinology: news, opinion, education* 2017;19 (2):120–121. Russian (Кривошеева А. А. Влияние ингибитора натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа на эффективность управления сахарным диабетом типа 2. *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2017;19 (2):120–121).
36. Whalen K., Miller S., Onge E. S. et al. The role of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Clin Ther* 2015;37:1150–1166.
37. Shyangdan D. S., Uthman O. A., Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6: e009417.
38. Merovci A., Solis-Herrera C., Daniele G. et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 2014;124 (2):509–514.



39. Cherney D.Z., Perkins B.A., Soleymanlou N. et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129:587–597.
40. 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.
41. Fitchett D., Zinman B., Wanner C. et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME (R) trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526–1534.
42. Fitchett D., Butler J., van de Borne P. et al.; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2017 Aug 28. doi: 10.1093/eurheartj/ehx511. [Epub ahead of print]
43. Neal B., Perkovic V., de Zeeuw D. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) – a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013;166 (2):217–223. e11.
44. Niessner A., Tamargo J., Koller L. et al. Non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J* 2017 Nov 8. doi: 10.1093/eurheartj/ehx625. [Epub ahead of print]
45. Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TW et al. Long-term maintenance of efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab* 2016;18 (8):766–74.
46. Cinti F, Moffa S, Impronta F. et al. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:2905–2919.
47. Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z. et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017;136 (3):249–259.
48. Ametov A.S., Kamynina L.L., Litvinenko V.M. Cardiovascular effects of SGLT2 inhibitors in type diabetes patients in real clinical practice: CVD-REAL study. *Endocrinology: news, opinions, education* 2017;19 (2):28–36. Russian (Амегов А.С., Камынина Л.Л., Литвиненко В.М. Сердечно-сосудистые эффекты ингибиторов SGLT2 у пациентов с сахарным диабетом типа 2 в реальной клинической практике: исследование CVD-REAL. *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2017;19 (2):28–36).
49. Patel A., Billot L. Reality and Truth: Balancing the Hope and the Hype of Real-World Evidence. *Circulation* 2017;136 (3):260–262.
50. Udell J.A., Yuan Z., Rush T. et al. Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor: Results From the EASEL Population-Based Cohort Study. *Circulation* 2017 Nov 13. pii: CIRCULATIONAHA.117.031227. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031227. [Epub ahead of print]
51. Barnett A.H., Mithal A., Manassie J. et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2 (5):369–384.
52. Vallon V., Gerasimova M., Rose M.A. et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306 (2):F194–204.
53. Gilbert R.E. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? *Kidney Int* 2014;86:693–700.
54. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–334.
55. Wanner C., Lachin J.M., Inzucchi S.E. et al.; EMPA-REG OUTCOME® investigators. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, Established Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2017 Sep 13. pii: CIRCULATIONAHA.117.028268. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268. [Epub ahead of print]
56. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377 (7):644–657.
57. Neeland I.J., McGuire D. K., Chilton R. et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res* 2016;13:119–126.
58. Sattar N., Petrie M.C., Zinman B., Januzzi J.L. Jr. Novel Diabetes Drugs and the Cardiovascular Specialist. *J Am Coll Cardiol* 2017;69 (21):2646–2656.
59. Terasaki M., Hiromura M., Mori Y. et al. Amelioration of hyperglycemia with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor prevents macrophage-driven atherosclerosis through macrophage foam cell formation suppression in type 1 and type 2 diabetic mice. *PLOS ONE* 2015;10: e0143396.
60. Rajeev S.P., Cuthbertson D.J., Wilding J.P. Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:125–134.
61. Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a «thrifty substrate» hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39 (7):1108–1114.
62. Chong C.R., Clarke K., Levelt E. Metabolic Remodeling in Diabetic Cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2017 Feb 8. doi: 10.1093/cvr/cvx018. [Epub ahead of print]
63. Wende A.R., Abel D.E. Lipotoxicity in the heart. *Biochim Biophys Acta* 2009;1801:311–319.
64. Chamberlain J.J., Herman W.H., Leal S. et al. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes: Synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med* 2017;166 (8):572–578.
65. Lytvyn Y., Skrtic M., Yang G.K. et al. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;308: F77–F83.
66. Abdul-Ghani M., Del Prato S., Chilton R., DeFronzo R.A. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study. *Diabetes Care* 2016;39:717–725.
67. Marx N., McGuire D.K. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2016;37 (42):3192–3200.
68. Korbut A.I., Klimontov V.V. Empagliflozin: new strategy of nephroprotection in diabetes mellitus. *Diabetes mellitus* 2017;20 (1):75–84. Russian (Корбут А.И., Климонтов В.В. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете. *Сахарный диабет* 2017;20 (1):75–84.)
69. Verbrugge F.H., Vangoitsenhoven R., Mullens W. et al. SGLT-2 inhibitors: potential novel strategy to prevent congestive heart failure in diabetes? *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2015;9:38.
70. Baker W.L., Smyth L.R., Riche D.M. et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014;8 (4):262–275.
71. Heerspink H.J., Perkins B.A., Fitchett D.H. et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016;134:752–772.
72. Sha S., Polidori D., Heise T. et al. Effect of the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2014;16 (11):1087–1095.
73. Tikkanen I., Narko K., Zeller C. et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015;38 (3):420–428.

74. Martens P., Mathieu C., Verbrugge F.H. Promise of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: Diabetes and Beyond. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19 (3):23.
75. Lambers Heerspink H.J., de Zeeuw D., Wie L. et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15 (9):853–862.
76. Butler J., Hamo C.E., Filippatos G. et al.; EMPEROR Trials Program. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail*. 2017 Nov;19 (11):1390–1400.
77. Baker W.L., Smyth L.R., Riche D.M. et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:262–275.
78. Chilton R., Tikkanen I., Cannon C.P. et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1180–1193.
79. Verma S., Garg A., Yan A.T. et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Individuals With Diabetes: An Important Clue to the EMPA-REG OUTCOME Trial? *Diabetes Care* 2016;39 (12):e212 – e213.
80. Di Franco A., Cantini G., Tani A. et al. Sodium-dependent glucose transporters (SGLT) in human ischemic heart: A new potential pharmacological target. *Int J Cardiol* 2017;243:86–90.
81. Byrne N.J., Parajuli N., Levasseur J.L. et al. Empagliflozin prevents worsening of cardiac function in an experimental model of pressure overload-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2017;2:347–354.
82. Baartscheer A., Schumacher C.A., Wüst R.C. et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na<sup>+</sup> through inhibition of the cardiac Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia* 2017;60:568–573.
83. Bertero E., Prates Roma L., Ameri P., Maack C. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis. *Cardiovasc Res* 2017 Aug 4. doi:10.1093/cvr/cvx149. [Epub ahead of print]
84. Packer M. Activation and Inhibition of Sodium-Hydrogen Exchanger Is a Mechanism That Links the Pathophysiology and Treatment of Diabetes Mellitus With That of Heart Failure. *Circulation* 2017;136 (16):1548–1559.
85. Januzzi J.L. Jr, Butler J., Jarolim P. et al. Effects of Canagliflozin on Cardiovascular Biomarkers in Older Adults With Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2017;70 (6):704–712.
86. Wu J.H., Foote C., Blomster J., Toyama T. et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4 (5):411–419.
87. Zaccardi F., Webb D.R., Htike Z.Z. et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:783–794.
88. Sonesson C., Johansson P.A., Johnsson E., Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:37.
89. Vasilakou D., Karagiannis T., Athanasiadou E. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262–274.
90. Toto R.D., Wanner C., Gerich J. et al. No overall increase in volume depletion events with empagliflozin (EMPA) in a pooled analysis of more than 11000 patients with type 2 diabetes (T2DM). *J Am Soc Nephrol* 2013;24 (Suppl.).
91. Rosenstock J., Ferrannini E., Peters A. et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38:1638–1642.
92. Bolinder J., Ljunggren O., Johansson L. et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:159–169.
93. Ptaszynska A., Johnsson K.M., Parikh S.J. et al. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: Pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf* 2014;37:815–829.
94. Cherney D.Z., Udell J.A. Use of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Hands of Cardiologists: With Great Power Comes Great Responsibility. *Circulation* 2016;134 (24):1915–1917.
95. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2016;37 (29):2315–2381.
96. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
97. Amosova M.V., Fadeev V.V. Empagliflozin – new indication for use – a turning point in treatment of type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet* 2017;3:38–43. Russian (Амосова М.В., Фадеев В.В. Эмпаглифлозин – новое показание к применению – поворотный момент в лечении сахарного диабета 2-го типа. Медицинский совет 2017;3:38–43.)
98. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Clinical guidelines: Algorithms of specialized medical care of patients with diabetes mellitus (8th edition). *Diabetes Mellitus* 2017;20 (1S): 1–112. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (8-й выпуск). Сахарный диабет 2017;20 (1S): 1–112.)
99. Demidova T.Yu., Salukhov V.V. Empagliflozin: new era in type 2 diabetes treatment. *Терапіа* 2016;4:6–16. Russian (Демидова Т.Ю., Салухов В.В. Эмпаглифлозин: новая эра в лечении сахарного диабета 2-го типа. Терапіа 2016;4:6–16.)
100. Cariou B., Charbonnel B. Sotagliflozin as a potential treatment for type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 2015;24 (12):1647–1656.
101. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375 (4):311–322.
102. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A. et al. Semaglutide and Cardiovascular outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375 (19):1834–1844.
103. Tanaka A., Node K. Emerging roles of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in cardiology. *J Cardiol* 2017;69 (3):501–507.
104. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R. et al., ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–2257.
105. Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. Gliflozins: Characteristics of glucose-lowering action and non-glycemic effects of new drug class. *Clinical pharmacology and therapy* 2016;2:65–71. Russian (Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов. Клиническая фармакология и терапия 2016;2:65–71.)
106. Jorsal A., Kistorp C., Holmager P. et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE) – a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:69–77.
107. Lytvyn Y., Bjornstad P., Udell J.A. et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation* 2017;136 (17):1643–1658.
108. Ahmed-Sarwar N., Nagel A.K., Leistman S., Heacock K. SGLT-2 Inhibitors: Is There a Role in Type 1 Diabetes Mellitus Management? *Ann Pharmacother* 2017 Sep;51 (9):791–796.

Поступила 19.10.17 (Received 19.10.17)