

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: механизмы кардиоренальной защиты

М.В. Леонова✉

Межрегиональная общественная организация Ассоциации клинических фармакологов (Московское отделение), Москва, Россия

Аннотация

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) – новый класс гипогликемических препаратов, которые первоначально одобрены для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа. В настоящее время 5 препаратов класса иНГЛТ-2 одобрены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для контроля гликемии: канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин и сотаглифлозин. Однако вскоре установлена их эффективность в снижении риска хронической сердечной недостаточности и прогрессирования хронической болезни почек вне зависимости от статуса СД. Кроме того, по данным ряда метаанализов рандомизированных клинических исследований, у пациентов с кардиометаболическими и почечными заболеваниями применение иНГЛТ-2 снижает сердечно-сосудистую и общую смертность и количество серьезных нежелательных сердечных событий и почечных исходов у пациентов с СД или без него, что нашло отражение в показаниях к их применению. Представлены научные данные в обсуждении механизмов кардиопротективных и ренопротективных эффектов класса иНГЛТ-2, многие из которых рассматривают как плеiotропные эффекты, не связанные с влиянием на уровень гликемии.

Ключевые слова: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, кардиоренопротекция, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, диабет

Для цитирования: Леонова М.В. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: механизмы кардиоренальной защиты. Consilium Medicum. 2024;26(4):225–231. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202763

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: mechanisms of cardiorenal protection: A review

Marina V. Leonova✉

Interregional Public Organization Association of Clinical Pharmacologists (Moscow Branch), Moscow, Russia

Abstract

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2) are a new class of hypoglycemic drugs that were initially approved for the treatment of type 2 diabetes. Currently, 5 drugs in the SGLT-2 class of drugs are approved by the FDA for glycemic control: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin and sotagliflozin. However, their effectiveness in reducing the risk of heart failure and progression of chronic kidney disease was soon established, regardless of diabetes status. In addition, according to a number of meta-analyses of RCTs in patients with cardiometabolic and renal diseases, the use of SGLT-2 reduces cardiovascular and overall mortality and the number of serious adverse cardiac events and renal outcomes in patients with or without diabetes, which is reflected in the indications to their use. Scientific data are presented in a discussion of the mechanisms of cardioprotective and renoprotective effects of the SGLT-2 class, many of which are considered as pleiotropic effects not related to the effect on glycemic levels.

Keywords: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, cardiorenoprotection, heart failure, chronic kidney disease, diabetes

For citation: Leonova MV. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: mechanisms of cardiorenal protection: A review. Consilium Medicum. 2024;26(4):225–231. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202763

Введение

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) – новый класс гипогликемических препаратов; они первоначально появились как препараты для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа (СД 2) в 2013 г. В настоящее время 5 препаратов класса иНГЛТ-2 одобрены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для контроля гликемии: дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин. Однако вскоре установили их эффективность в снижении риска сердечной недостаточности (СН) или прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) вне зависимости от изменения гликированного гемоглобина, и появилась гипотеза, что кардиоренальная польза может быть достигнута у пациентов без СД. Исследование DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of

Adverse Outcomes in Heart Assessment) с дапаглифлозином стало первым рандомизированным клиническим исследованием (РКИ), в котором участвовали пациенты с хронической СН (ХСН) и сниженной фракцией выброса (ФВ), где показано достоверное снижение риска ухудшения ХСН или сердечно-сосудистой смертности на 26% ($p < 0,001$) независимо от статуса СД [1].

С тех пор опубликованы другие РКИ с применением разных препаратов класса иНГЛТ-2 для снижения риска кардиоренальных осложнений, которые расширили число и фенотип пациентов-кандидатов для возможности оптимизации фармакотерапии.

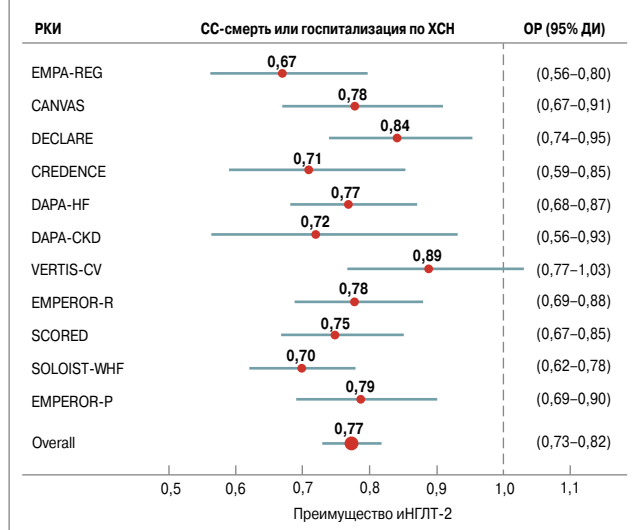
В обновленном метаанализе 11 РКИ с участием 77 541 пациента с кардиометаболическими и почечными заболеваниями показано, что применение иНГЛТ-2 снижает сердечно-

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Леонова Марина Васильевна** – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., член Межрегиональной общественной организации Ассоциации клинических фармакологов (Московское отделение). E-mail: anti23@mail.ru; SPIN-код: 3281-7884

✉ **Marina V. Leonova** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Interregional Public Organization Association of Clinical Pharmacologists (Moscow Branch). E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114

Рис. 1. Метаанализ влияния иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистую смертность или госпитализации по поводу ХСН независимо от наличия СД ([2])



сосудистую смертность на 16% и общую смертность на 13%, уменьшает количество серьезных нежелательных сердечных событий на 12%, снижает количество госпитализаций и неотложных посещений по поводу ХСН на 32% и почечных исходов – на 35% у пациентов с СД или без него (рис. 1) [2].

Таким образом, в настоящее время произошло изменение парадигмы в отношении класса иНГЛТ-2 для оптимизации сердечно-сосудистых и почечных исходов. Благодаря доказанным кардиопротекторным и ренопротекторным действиям иНГЛТ-2 получили лицензированное использование для лечения ХСН и ХБП независимо от статуса диабета.

По данным метаанализа 5 основных плацебо-контролируемых РКИ по изучению эффективности иНГЛТ-2 у 21 947 пациентов с ХСН (EMPEROR-REDUCED, DAPA-HF, EMPEROR-PRESERVED, DELIVER, SOLOIST-WH), использование иНГЛТ-2 приводило к значимому снижению риска развития комбинированного исхода (сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ХСН) на 23% (относительный риск – ОР 0,77; $p<0,0001$) по всему спектру ФВ левого желудочка (ЛЖ), в том числе снижение сердечно-сосудистой смертности – на 13% (ОР 0,87; $p=0,0022$), общей смертности – на 8% (ОР 0,92; $p=0,025$) и первой госпитализации в связи с ХСН – на 28% (ОР 0,72; $p<0,0001$); табл. 1 [3].

По данным метаанализа 9 РКИ по изучению влияния иНГЛТ-2 на почечные исходы у 25 749 пациентов с ХБП, имеющих и не имеющих СД, выявлено значимое снижение риска ухудшения функции почек (удвоение уровня креатинина в сыворотке, терминальная хроническая почечная недостаточность, смерть от ХБП): на 30% у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м² (ОР 0,70, 95% доверительный интервал – ДИ 0,58–0,83), в том числе на 32% – при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² (ОР 0,68, 95% ДИ 0,49–0,96) и на 43% у пациентов с индексом альбумин/креатинин в моче >300 мг/г (ОР 0,57, 95% ДИ 0,48–0,67) [4].

В специальном метаанализе 8 РКИ с применением иНГЛТ-2 у 5233 пациентов с ХСН без СД дополнительно проведена оценка влияния на сердечно-сосудистую систему и метаболические процессы [5]. Установлено, что у пациентов без диабета применение иНГЛТ-2 обеспечивает метаболические преимущества, такие как уменьшение массы тела на -1,21 кг ($p<0,001$), индекса массы тела на -0,47 кг/м² ($p<0,001$), систолического артериального давления (АД) на -1,90 мм рт. ст. ($p=0,04$) и уровня глюкозы натощак – на -0,38 ммоль/л ($p=0,05$), но не выявлено существенного влияния на гликированный гемоглобин и окружность талии [5]. Полученные данные указывают на потенциальную полез-

Таблица 1. Эффекты иНГЛТ-2 на исходы у пациентов с ХСН [3]

Фено-тип ХСН	ФВ ЛЖ	ОР (95% ДИ)		
		Комбинированный исход	Сердечно-сосудистая смертность	Госпитализации в связи с ХСН
СНнФВ	≤40%	0,75 (0,68–0,83)**	0,86 (0,76–0,98)*	0,69 (0,62–0,78)**
СНпФВ и СНсФВ	>40%	0,80 (0,73–0,87)**	0,88 (0,77–1,00)	0,74 (0,67–0,83)**

*Статистическая значимость $p<0,05$; **статистическая значимость $p<0,001$.

ность иНГЛТ-2 для оптимизации профиля сердечно-сосудистого риска у пациентов без СД.

Дополнительная ценность класса иНГЛТ-2 показана для категории с СД и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). На основе данных исследований EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program и DECLARE-TIMI 58 проведен метаанализ и показана клиническая польза иНГЛТ-2 в снижении риска инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности на 24% (ОР 0,76; $p<0,0001$) только у пациентов с установленным атеросклеротическим ССЗ, а не у пациентов с множественными факторами риска (ОР 0,84; $p=0,0634$). И наоборот, снижение риска госпитализации по поводу ХСН или прогрессирования ХБП оказалось устойчивым независимо от наличия атеросклеротического ССЗ [6].

Таким образом, одобрение Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США получили следующие показания для иНГЛТ-2:

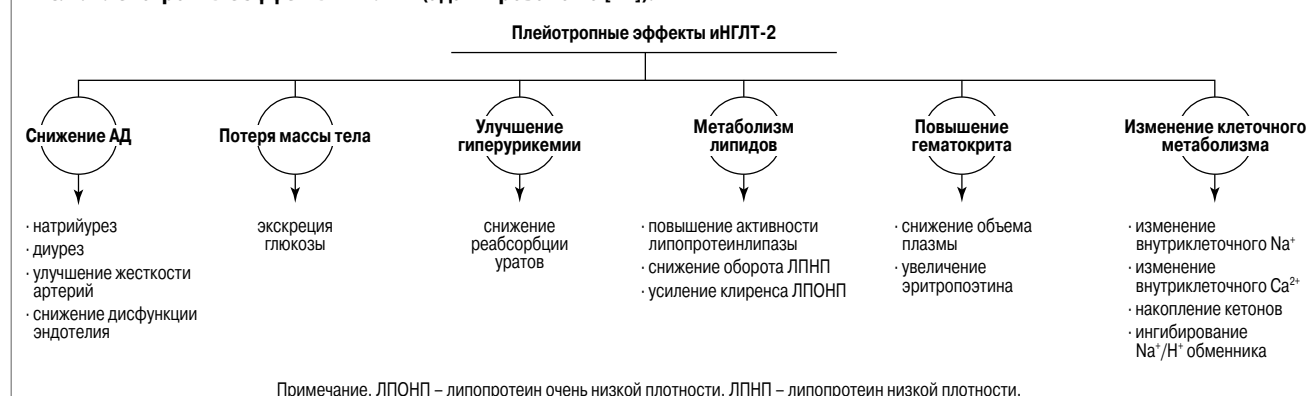
- улучшение гликемического контроля при СД 2 (в дополнение к диете и физическим упражнениям);
- снижение основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта, сердечно-сосудистой смерти) у пациентов с СД 2 и установленным ССЗ;
- снижение риска госпитализации по сердечно-сосудистым причинам и смерти от СН у пациентов с СН с низкой ФВ – СНнФВ (II–IV класс по NYHA);
- снижение риска снижения рСКФ и госпитализации пациентов с ХБП с риском прогрессирования;
- улучшение сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СН с сохраненной ФВ (СНсФВ);
- лечение ХСН по всему спектру ФВ ЛЖ, включая СНнФВ, СНсФВ и СН с промежуточной ФВ (СНпФВ) для дапаглитфлозина.

Снижение уровня глюкозы и метаболические эффекты, опосредованные иНГЛТ-2

Почки играют ключевую роль в поддержании гомеостаза глюкозы, используя глюкозу в качестве метаболического топлива, производя глюкозу посредством глюконеогенеза и реабсорбируя всю отфильтрованную глюкозу через специфические мембранные транспортные белки – натрий-глюкозные котранспортеры 1 и 2, расположенные в проксимальных канальцах. В почках канальцевая реабсорбция глюкозы сочетается с натрием (Na⁺) по градиенту концентрации в эпителиальных тубулярных клетках и также осуществляется через НГЛТ-1 и НГЛТ-2. НГЛТ-2 экспрессируется преимущественно в проксимальных извитых канальцах почек и отвечает за реабсорбцию примерно 80–90% отфильтрованной глюкозы вместе с натрием [7].

Механизм действия иНГЛТ-2 связан с уменьшением реабсорбции глюкозы в почках путем ингибирования НГЛТ-2 в эпителиальной мембране проксимальных извитых канальцев, что приводит к снижению порога глюкозурии от обычного значения гликемии с 180–200 до 40 мг/дл без развития гипогликемии и также снижает реабсорбцию натрия.

Снижая реабсорбционную способность почек и порог глюкозурии, иНГЛТ-2 усиливают экскрецию глюкозы, что в ре-

Рис. 2. Плейотропные эффекты иНГЛТ-2 (адаптировано по [14]).

зультате приводит к снижению уровней глюкозы в плазме натощак и после приема пищи, а также улучшению как секреции инсулина, так и чувствительности к инсулину. Однако благоприятные эффекты иНГЛТ-2 выходят за рамки гликемического контроля, и отмечаются снижение АД и другие гемодинамические эффекты, которые приводят к улучшению сердечно-сосудистых и почечных исходов [7, 8].

Хотя иНГЛТ-2 разработаны в первую очередь для снижения уровня глюкозы в плазме, одновременно с ингибированием реабсорбции глюкозы происходит сопутствующее ингибирование реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек [9]. Натрийуретический эффект иНГЛТ-2 может восстановить физиологическую канальцево-гломерулярную обратную связь, тем самым снижая внутриклубочковое давление. Натрийурез и осмотический диурез, связанные с ингибированием НГЛТ-2, сопровождаются умеренным уменьшением объема плазмы и интерстициального объема, что может способствовать улучшению сердечно-сосудистой системы, наблюдаемому в исследованиях особенно у пациентов с ХСН [9]. Помимо изменения осмотически активного натрия иНГЛТ-2 могут модулировать неосмотическое накопление натрия в тканях, влияющее на внутриклеточный гомеостаз натрия, что в большей степени может иметь значение в уменьшении интерстициального объема жидкости [9].

Таким образом, иНГЛТ-2 способствуют осмотическому диурезу и уменьшению перегрузки объемом, АД, преднагрузки и постнагрузки, оказывая положительное воздействие на процесс ремоделирования в сердце и почках [8].

Ингибитор НГЛТ-2 также способствует снижению массы тела в результате потери жировой ткани. По данным РКИ, потеря калорий за счет выведения глюкозы с мочой на фоне приема иНГЛТ-2 составляет примерно 200 ккал в день, а потеря массы тела примерно на 2–3 кг развивается постепенно в течение 6 мес и затем выходит на плато [10]. В экспериментальных исследованиях показано, что на фоне введения иНГЛТ-2 развивается состояние с повышенным окислением жирных кислот и кетонезом, что уменьшает жировую ткань и стеатоз печени [11]. Более того, применение иНГЛТ-2 сопровождается уменьшением эпикардального жира – биологически высокоактивной ткани, участвующей в передаче сигналов лептина и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и, таким образом, может оказывать кардиозащитное действие [12].

На основе многочисленных клинических данных к настоящему времени установлено, что иНГЛТ-2 не только являются новым классом гипогликемических средств, но также оказывают ряд плейотропных метаболических эффектов и прямое кардиопротекторное и нефропротективное действие (рис. 2, 3) [13–15]. Эти плейотропные эффекты следует рассматривать как класс-эффекты для разных представителей иНГЛТ-2.

Плейотропное и прямое кардиопротекторное действие иНГЛТ-2

Предложен целый ряд механизмов, объясняющих благотворное кардиопротекторное действие иНГЛТ-2. К ним от-

Рис. 3. Кардиопротекторное и ренопротекторное действие иНГЛТ-2 (адаптировано по [14]).

носятся положительные эффекты ингибирования НГЛТ-2 на следующее:

- 1) увеличение диуреза/натрийуреза;
- 2) снижение АД;
- 3) улучшение сосудистой дисфункции;
- 4) улучшение сердечного энергетического обмена;
- 5) повышение уровня эритропоэтина;
- 6) потеря массы тела;
- 7) угнетение симпатической нервной системы;
- 8) уменьшение активности РААС;
- 9) предотвращение неблагоприятного ремоделирования сердца;
- 10) предотвращение воспаления;
- 11) снижение окислительного стресса [13–15].

Влияние ингибирования НГЛТ-2 на уровень АД, жесткость артерий и функцию эндотелия

Молекулярные механизмы действия иНГЛТ-2, участвующие в модуляции процессов артериальной жесткости и старения сосудов, сложны и в настоящее время вызывают большой интерес научного сообщества. Эндотелий сосудов является местом протекания множества патофизиологических процессов, при которых действие провоспалительных медиаторов вызывает дисфункцию эндотелия, сосудистое воспаление или ремоделирование сосудов. Эффекты иНГЛТ-2 также отражаются на сосудистой функции путем модуляции АД, снижения воспалительного статуса, окислительного стресса или ингибирования симпатической нервной системы.

Ингибирование НГЛТ-2 демонстрирует стойкое снижение АД, что может частично объяснять кардиоренальную пользу иНГЛТ-2 и частично может быть обусловлено снижением

содержания натрия в организме [8, 9]. Также показано, что иНГЛТ-2 уменьшают жесткость артерий и улучшают функцию эндотелия. Жесткость артерий, определяемая в основном соотношением эластина и коллагена в сосудистой стенке, связана с риском сердечно-сосудистых событий.

В апостериорном post-hoc-анализе РКИ III фазы у пациентов с СД и артериальной гипертензией (АГ) на фоне применения эмпаглифлозина в течение 12 нед наблюдалось снижение систолического и диастолического АД по данным суточного мониторинга АД в сравнении с плацебо (-3,9 и -1,5 мм рт. ст. соответственно; $p < 0,001$) без увеличения частоты сердечных сокращений [16]. Кроме того, эмпаглифлозин достоверно снижал пульсовое давление ($p < 0,001$), которое в клинической практике используется в качестве суррогатного маркера жесткости артерий и является независимым предиктором ССЗ, и амбулаторный индекс жесткости артерий. Аналогично в объединенном post-hoc-анализе РКИ с применением канаглифлозина отмечено достоверное снижение систолического и диастолического АД по данным суточного мониторинга АД (-4,5 и -2,2 мм рт. ст. соответственно), а также пульсового АД [17].

Эти данные нашли масштабное подтверждение в метаанализах исследований по оценке влияния иНГЛТ-2 на 24-часовое амбулаторное АД, которое является лучшим предиктором сердечно-сосудистого риска. В метаанализе 6 РКИ ($n=2098$) с применением иНГЛТ-2 показано статистически значимое снижение 24-часового систолического на -3,76 мм рт. ст. и диастолического АД – на -1,83 мм рт. ст. по сравнению с плацебо [18]. В другом метаанализе 10 РКИ ($n=9913$) у пациентов с СД и АГ эффект снижения 24-часового систолического АД на фоне иНГЛТ-2 по сравнению с плацебо составил -5,06 мм рт. ст. ($p < 0,05$) и диастолического АД -2,39 мм рт. ст. ($p = 0,004$) [19]. Никакой существенной разницы между отдельными препаратами класса иНГЛТ-2 не наблюдалось.

Полагаемыми механизмами снижения АД иНГЛТ-2 считают: уменьшение объема плазмы и интерстициального объема вследствие натрийуретического и осмотического диуретического действия; небольшое снижение массы тела за счет уменьшения жировой массы вследствие метаболического действия; влияние на жесткость артерий; снижение активности симпатической нервной системы и, вероятно, активности РААС благодаря влиянию на физиологию почек [18, 20].

Влияние иНГЛТ-2 на эритропоз

Изменения гематокрита вследствие уменьшения объема плазмы на фоне иНГЛТ-2 могут отражать благоприятные гемодинамические эффекты, приводя к снижению давления наполнения желудочков и нагрузки на сердце [9]. В клинических исследованиях с применением иНГЛТ-2 сообщается о среднем увеличении значения гематокрита на 2–4% по сравнению с плацебо [21]. Хотя часть увеличения гематокрита может обуславливаться диуретическим эффектом (гемоконцентрация), связанным с иНГЛТ-2, дополнительные исследования показали, что эффект снижения объема плазмы оказался временным (2–12 нед), в то время как увеличение гематокрита являлось устойчивым, что указывает на усиление эритропоза [21].

Изменения в физиологии почек могут затем привести к изменениям в метаболизме кислорода в почках, которые влияют на выработку эритропоэтина. Фибробласты в интерстициальных канальцах почек ответственны за синтез эритропоэтина, продукция которого опосредована индуцируемым фактором гипоксии в присутствии кислорода. У больных СД возникает тубулоинтерстициальная гипоксия в результате избыточного потребления кислорода в процессе нарушения реабсорбции глюкозы [22]. Применение иНГЛТ-2 устраняет гипоксию в интерстициальных канальцах, тем самым улучшая выработку эритропоэтина в фибробластах. Так, в небольшом исследовании у 8 пациентов с СД, ХБП и анемией лечение канаглифлозином привело к улучшению показателей

эритропоза: концентрация эритропоэтина в сыворотке увеличилась на 38% ($p = 0,043$) через 2 и 4 нед; увеличились количество ретикулоцитов, эритроцитов ($p = 0,0009$), гемоглобина ($p = 0,0049$) и показатель гематокрита (с 37,1 до 40,4%; $p = 0,002$) к завершению исследования через 12 нед [22].

Таким образом, стимулирование эритропоза способствует увеличению гематокрита и может быть маркером благоприятного кардиопротекторного действия иНГЛТ-2, учитывая, что повышенные уровни эритропоэтина могут способствовать улучшению доставки кислорода миокарду.

Улучшение сердечного энергетического метаболизма

Сердце постоянно требует энергии и способно потреблять различные субстраты, включая глюкозу и свободные жирные кислоты. Метаболические исследования показывают, что в условиях стресса, таких как ХСН и СД, утилизация глюкозы нарушается, и сердце в большей степени зависит от метаболизма свободных жирных кислот и кетонов [23, 24].

Ингибиторы НГЛТ-2 улучшают и оптимизируют энергетический метаболизм сердца за счет переключения утилизации субстрата глюкозы миокардом на окисление свободных жирных кислот и стимуляцию кетогенеза, что улучшает функцию митохондрий, энергетическую эффективность кардиомиоцитов и сократительную способность желудочков. Ингибирование НГЛТ-2 вызывает глюкозурию и натрийурез, одновременно увеличивая уровень глюкагона и циркулирующих кетонов вследствие мобилизации жирных кислот жировой ткани, которые затем используются печенью для кетогенеза. Согласно гипотезе «экономичного субстрата» эти кетоны улучшают энергетику и эффективность работы сердца, поскольку являются «экономным» топливом для сердца [13, 14, 25].

В условиях легкой, стойкой гиперкетонемии на фоне терапии иНГЛТ-2 кетонный субстрат β -гидроксibuтират свободно поглощается сердцем (среди других органов) и окисляется миокардом в большей степени, чем жирные кислоты и глюкоза. Такой выбор «супертоплива» улучшает преобразование потребления кислорода в эффективность работы на митохондриальном уровне. Кроме того, гемоконцентрация, которая обычно наблюдается при ингибировании НГЛТ-2, усиливает высвобождение кислорода в тканях, тем самым обеспечивая мощный синергизм со сдвигом метаболического субстрата [25].

Помимо участия кетонов в энергетическом обмене миокарда они улучшают сердечную функцию при СН и имеют другие защитные эффекты, что может быть особенно полезно при ХСН. Так, установлено, что β -гидроксibuтират оказывает несколько гемодинамических эффектов, включая снижение периферического сосудистого сопротивления и давления наполнения, умеренное увеличение частоты сердечных сокращений и увеличение сердечного выброса. Кроме того, он может оказывать противовоспалительное действие за счет ингибирования воспаления и снижения продукции воспалительных цитокинов [26].

Прямое влияние иНГЛТ-2 на гомеостаз натрия в миокарде

Содержание натрия в кардиомиоцитах играет решающую роль в электромеханическом соединении и сократимости сердца, а также в митохондриальных процессах окисления-восстановления, поэтому нарушение регуляции обмена Na^+ играет центральную роль в развитии и прогрессировании ХСН [27]. Гомеостаз Na^+ в кардиомиоцитах тесно связан с гомеостазом Ca^{2+} посредством активности множественных ионных каналов. При ХСН увеличивается концентрация Na^+ в цитозоле кардиомиоцитов из-за дисбаланса между притоком и оттоком ионов, а также повышается цитозольная концентрация Ca^{2+} . Обмен Ca^{2+} и Na^+ в кардиомиоцитах регулирует сопряжение возбуждения-сокращения и сократимость сердца, а нарушение регуляции гомеостаза этих ионов спо-

способствует сократительной дисфункции и присутствует при ХСН [28].

В почках НГЛТ-2 функционально взаимодействует с натрий-водородным (Na^+/H^+) обменником, который отвечает за большую часть канальцевого обратного захвата натрия после фильтрации. Активность Na^+/H^+ обменника изоформы 1 (NHE1) в миокарде заметно повышается у больных с ХСН и может быть ответственна за резистентность как к диуретикам, так и к эндогенным натрийуретическим пептидам [22]. Хотя НГЛТ-2 не экспрессируется в сердце, ингибирование НГЛТ-2 в проксимальных канальцах почек способствует натрийурезу путем снижения активности Na^+/H^+ обменника изоформы 3 (NHE3), экспрессия которого опосредует обратный захват Na^+ в канальцах, что может служить дополнительным механизмом восстановления гомеостаза натрия во всем организме. Следовательно, ингибирование Na^+/H^+ обменников NHE1 и NHE3 может быть общим кардиоренальным механизмом, посредством которого иНГЛТ-2 предотвращают и/или лечат СН [15, 28, 29].

Прямое влияние иНГЛТ-2 на сокращение и расслабление миокарда

Улучшение релаксации миокарда часто рассматривается как потенциальный прогностический механизм действия иНГЛТ-2 [28]. В исследовании *in vivo* описано влияние иНГЛТ-2 на диастолическую функцию. В исследовании EMPA-REG OUTCOME у пациентов с СД 2 и установленным ССЗ эмпаглифлозин улучшал диастолическую функцию, оцененную с помощью эхокардиографии [30]. Аналогично каналифлозин улучшил эхокардиографическую диастолическую функцию у 38 пациентов с СД 2 в проспективном observational исследовании после 3 мес лечения [31]. В проспективном исследовании у пациентов с СД 2 и стабильной ХСН независимо от ФВ дапаглифлозин вызывал улучшение диастолической функции по данным эхокардиографии после 6 мес лечения [32]. В то же время при исследовании методом магнитно-резонансной томографии показано снижение конечно-диастолических объемов ЛЖ при лечении эмпаглифлозином у пациентов с СНФВ, тогда как влияние на систолические параметры противоречиво [33].

Изучается вопрос о потенциальных механизмах, лежащих в основе улучшения диастолической функции при лечении иНГЛТ-2. Обсуждается, что улучшение диастолической функции на фоне иНГЛТ-2 связано с гемодинамическими, метаболическими или структурными изменениями. Так, эмпаглифлозин напрямую снижает пассивную жесткость миофиламентов в миокарде с СНсФВ, и эти эффекты опосредованы усиленным фосфорилированием регуляторных белков миофиламентов [34]. Кроме того, снижение фиброза и изменения ионного гомеостаза кардиомиоцитов также могут благоприятно влиять на диастолическую функцию миокарда при СНсФВ [28]. Усиление воспаления и окислительного стресса уменьшает фосфорилирование миофиламентов и, следовательно, ухудшает диастолическую функцию; уменьшение воспаления и окислительного стресса может служить объяснением усиления сигнальных путей после иНГЛТ-2, что приводит к уменьшению диастолической жесткости ЛЖ [28].

Уменьшение воспаления

Воспаление является важным фактором, способствующим развитию атеросклероза и ССЗ, а провоспалительные биомаркеры повышены у пациентов с ССЗ и атеросклерозом. Воспаление также служит предшественником раннего сосудистого старения и артериальной жесткости [14]. Воспалительные цитокины играют роль в развитии эндотелиальной дисфункции и могут увеличивать выработку внеклеточного матрикса и усиливать фиброз.

Противовоспалительные свойства иНГЛТ-2 потенциально могут уменьшить молекулярные процессы, связанные с вос-

палением, такие как обмен внеклеточного матрикса и фиброз [14, 15]. На сегодняшний день проведено множество исследований *in vivo* и *in vitro*, демонстрирующих противовоспалительную роль иНГЛТ-2 в эндотелиальных клетках коронарных микрососудистых сосудов, сердца и почек [14]. Показано, что иНГЛТ-2 улучшают воспалительный профиль у пациентов с СД, частично восстанавливая баланс между про- и противовоспалительными адипокинами [15]. В экспериментальных исследованиях установлено, что иНГЛТ-2 снижают уровни адипокина лептина и провоспалительного цитокина ИЛ-6, что может играть патофизиологическую роль при воспалении сердца и фиброзе [35].

Снижение уровня глюкозы с помощью иНГЛТ-2 может снизить воспалительную реакцию макрофагов, которые преимущественно используют глюкозу в результате гликолиза в качестве источника энергии. Альтернативно иНГЛТ-2 могут напрямую воздействовать на воспалительные пути независимо от снижения уровня глюкозы [36].

Дополнительным установленным фактом является, что иНГЛТ-2 ингибируют *in vitro* прогрессирование атеросклеротических поражений артерий, связанных со старением сосудов, за счет увеличения экспрессии NO в эндотелиальных клетках и блокирования пролиферации клеток и миграции гладкомышечных клеток благодаря мощному антиоксидантному и противовоспалительному действию [36, 37].

Предотвращение неблагоприятного ремоделирования сердца

Неблагоприятное ремоделирование сердца является важным фактором, влияющим на тяжесть СН. Оно включает развитие гипертрофии миокарда, фиброза, воспаления и гибели кардиомиоцитов.

Сердечный фиброз рассматривается как распространенный конечный путь развития СН и включает структурное ремоделирование сердца вследствие отложения белков внеклеточного матрикса сердечными фибробластами, что приводит к нарушению растяжимости желудочков и ускоренному развитию ХСН.

Несколько экспериментальных исследований с использованием миокардиальных фибробластов продемонстрировали благотворное влияние ингибирования НГЛТ-2 на фибротические изменения сердца [38, 39]. Так, иНГЛТ-2 проявляют выраженные антифибротические эффекты, значительно ослабляя индуцированную трансформирующим фактором роста β активацию фибробластов и подавляя синтез коллагена за счет увеличения активации макрофагов и ингибирования дифференцировки миофибробластов, что уменьшает клеточно-опосредованное ремоделирование внеклеточного матрикса. В той же серии исследований иНГЛТ-2 показали подавление экспрессии ключевых профибротических маркеров, включая коллаген I типа, α -актин гладких мышц, фактор роста соединительной ткани и матриксную металлопротеиназу 2, которые опосредуют синтез коллагена. Таким образом, новый постулат заключается в том, что ингибирование НГЛТ-2 независимо от гипергликемии может оказывать прямое и благоприятное влияние на фенотип и функцию сердечных фибробластов, одного из наиболее важных факторов СН.

В небольшом исследовании EMPA-HEART ($n=97$) выявлено достоверное изменение индекса массы ЛЖ, оцениваемое с помощью магнитно-резонансной томографии сердца, у пациентов, получавших эмпаглифлозин в течение 6 мес по сравнению с плацебо (скорректированная разница $-3,35 \text{ г/м}^2$; $p=0,01$) [40]. Это позволяет предположить, что даже краткосрочное воздействие иНГЛТ-2 может способствовать обратному ремоделированию сердца. В другом небольшом исследовании DAPA-LVN ($n=66$) прием дапаглифлозина в течение 12 мес также приводил к достоверному регрессу гипертрофии миокарда ($-2,82 \text{ г/м}^2$; $p=0,018$) [41].

Предотвращение неблагоприятного ремоделирования с помощью ингибирования НГЛТ-2 также связано со сниже-

нием фиброза, что может быть частично опосредовано противовоспалительным действием ингибирования НГЛТ-2 [28].

Механизмы почечных эффектов иНГЛТ-2

СД, СН и ХБП имеют взаимодействующие патофизиологические механизмы, формируя «порочный кардиоренальный круг» [42]. СД, особенно длительно существующий и/или требующий инсулинотерапии, часто осложняется развитием ХСН и ХБП; низкий сердечный выброс при ХСН вызывает снижение почечного кровотока и повышение почечного венозного давления, что сопровождается активацией РААС, что приводит к порочному кругу. Ингибиторы НГЛТ-2 потенциально могут смягчить эти патофизиологические изменения, а улучшение сердечной функции может способствовать благоприятному воздействию на почки, останавливая «порочный кардиоренальный круг» [8].

Предполагается, что иНГЛТ-2 опосредуют защитное действие почек за счет снижения внутриклубочкового давления и активации тубулогломерулярной обратной связи, частично восстанавливая ауторегуляторную способность почек за счет вазоконстрикции афферентной артериолы. Ингибирование НГЛТ-2 в проксимальных извитых канальцах и усиление натрийуреза приводят к увеличению доставки натрия в плотное пятно, обнаруживаемое юкстагломерулярным аппаратом в дистальных почечных канальцах, что подавляет выработку ренина и снижает активацию РААС, усиливая вазодилатацию афферентных клубочковых артериол и снижение внутриклубочкового давления, что в результате уменьшает гиперфильтрацию и связанные с ней повреждения почек [28, 43]. Таким образом, уменьшая клубочковую гиперфильтрацию и гипергликемию, ингибирование НГЛТ-2 также уменьшает альбуминурию, рост канальцев и тубулоинтерстициальное воспаление.

РКИ продемонстрировали способность иНГЛТ-2 снижать совокупность почечных исходов на 40–70%, включая удвоение уровня креатинина в сыворотке, развитие макроальбуминурии, необходимость диализа и/или трансплантации и смерть почек [44–46].

Недавний вторичный анализ результатов исследования EMPA-REG OUTCOME показал, что эмпаглифлозин снижал частоту комбинированных почечных исходов (удвоение уровня креатинина в сыворотке, начало заместительной почечной терапии или смерти от заболевания почек) на 46% (ОР 0,54, 95% ДИ 0,40–0,75), а также риск возникновения или ухудшения нефропатии – на 39% (ОР 0,61, 95% ДИ 0,53–0,70) [47]. Показано, что изменение почечной гемодинамики под действием иНГЛТ-2 может привести к первоначальному падению рСКФ в диапазоне 3–5 мл/мин/1,73 м² в течение первых нескольких недель лечения, затем рСКФ стабилизируется и наблюдается сдерживание прогрессирования ХБП в долгосрочной перспективе.

Кроме того, длительное лечение иНГЛТ-2 связано со снижением альбуминурии на 30–50% у пациентов с СД 2 независимо от изменений АД или контроля уровня глюкозы даже при явной ХБП.

Так, в метаанализе 48 исследований по изучению влияния иНГЛТ-2 на почечные эффекты показано достоверное снижение соотношения альбумин/креатинин в моче – UACR (на -14,64 мг/г; $p=0,006$), а также значительное снижение риска микроальбуминурии (ОР 0,69; $p=0,032$) и макроальбуминурии (ОР 0,49; $p<0,001$) [48]. Известно, что повышенная экскреция альбумина при диабетической и недиабетической болезни почек главным образом связана с изменениями в барьере клубочковой фильтрации и подоцитах. В экспериментальных исследованиях иНГЛТ-2 уменьшали протеинурию, повреждение и дисфункцию клубочков и гибель подоцитов в той же степени, что и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента [49]. Установлено, что в подоцитах экспрессируется НГЛТ-2, и нефропротекторный эффект иНГЛТ-2 опосредован данным механизмом.

Ингибиторы НГЛТ-2 могут уменьшить повреждение почек благодаря метаболическому эффекту, вызывая переход от окисления глюкозы в организме к окислению жирных кислот, уменьшая накопление токсичных липидных метаболитов в подоцитах и мезангиальных клетках. Это ослабляет окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума, а также провоспалительные и фиброзные процессы [36, 50]. Взаимосвязь между кетонами и почками более сложна, чем между сердцем. Они могут представлять собой более эффективный источник энергии и улучшать эффективность потребления кислорода в почках на 9–10% [50]. Однако окисление кетонов в почках происходит на более низком уровне, чем в миокарде, что указывает на меньшее использование кетоновых тел в качестве источника энергии. Накопление неиспользованных кетонов может способствовать благотворному эффекту против воспаления, окислительного стресса и фиброза в почках, как в миокарде.

Применение иНГЛТ-2 улучшает фрагментацию митохондрий и усиливает аутофагическую активность клеток проксимальных почечных канальцев, что приводит к уменьшению апоптоза и тубулоинтерстициального фиброза [51]. Аутофагия – это механизм, который позволяет здоровым почечным канальцам и подоцитам сохранять свою структурную и функциональную целостность, противодействуя окислительному стрессу.

Еще одним механизмом нефропротекторного действия иНГЛТ-2 является стимуляция эритроцитоза путем воздействия на индуцируемые гипоксией факторы (HIF-2 α), что уменьшает почечную гипоксию [51].

Заключение

За последние несколько лет данные крупных РКИ выявили неожиданные, но мощные и неоспоримые кардиоренальные защитные свойства иНГЛТ-2, выходящие за рамки их первоначальной терапевтической цели по снижению уровня глюкозы, которые проявляются из-за негликемического или плейотропного эффекта. Научные исследования по изучению механизмов, лежащих в основе кардиоренальных плейотропных эффектов, продолжают активно развиваться. Определенные аспекты подтверждены, такие как кардиопротекция и нефропротекция. Получили развитие множество патофизиологических теорий в защитных эффектах иНГЛТ-2, среди которых метаболические, диуретические, гемодинамические и другие многофакторные изменения, взаимодополняющие и взаимосвязанные.

Ингибиторы НГЛТ-2 заслуживают специального изучения в качестве потенциального терапевтического средства против «кардиоренального синдрома», понятия, введенного около 20 лет назад для определения сильного взаимодействия между ХСН и почечными нарушениями. Вероятно, что иНГЛТ-2 могут противодействовать развитию этого синдрома путем коррекции сильных факторов риска, таких как СД и АГ, а также ряда других патофизиологических механизмов, включая окислительный стресс и воспаление. Растущее количество данных о кардиоренальных преимуществах иНГЛТ-2 привело к расширению их клинического применения за пределы лечения СД. Список плейотропных эффектов этого класса препаратов постоянно расширяется, а лежащие в их основе механизмы продолжают изучаться в мировых исследованиях.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303
- Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, et al. SGLT-2 inhibitors and cardio-renal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):236. DOI:10.1186/s12933-021-01430-3
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400:757-67. DOI:10.1016/S0140-6736(22)01429-5
- Li N, Lv D, Zhu X, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:728089. DOI:10.3389/fmed.2021.728089
- Teo YH, Teo YN, Syn NL, et al. Effects of sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on cardiovascular and metabolic outcomes in patients without diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(5):e019463. DOI:10.1161/JAHA.120.019463
- Zelniker TA, Wiviott SD, 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(10166):31-9. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32590-X
- DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(1):11-26. DOI:10.1038/nrneph.2016.170
- Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardio-renal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:422-34. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.031
- Bjornstad P, Greasley PJ, Wheeler DC, et al. The potential roles of osmotic and nonosmotic sodium handling in mediating the effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on heart failure. *J Card Fail*. 2021;27(12):1447-55. DOI:10.1016/j.cardfail.2021.07.003
- Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, et al. Pooled analysis of phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int*. 2018;93(1):231-44. DOI:10.1016/j.kint.2017.06.017
- Osathanon S, Macchi C, Singhal G, et al. SGLT2 inhibition reprograms systemic metabolism via FGF21-dependent and -independent mechanisms. *JCI Insight*. 2019;4(5):e123130. DOI:10.1172/jci.insight.123130
- Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):6. DOI:10.1186/s12933-017-0658-8
- Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632-44. DOI:10.1016/j.jacbs.2020.02.004
- Adam CA, Anghel R, Marcu DTM, et al. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on arterial stiffness and vascular aging – what do we know so far? (A narrative review). *Life (Basel)*. 2022;12(6):803. DOI:10.3390/life12060803
- Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108-17. DOI:10.1007/s00125-018-4670-7
- Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, 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(12):1180-93. DOI:10.1111/dom.12572
- Pfeifer M, Townsend RR, Davies MJ, et al. Effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on blood pressure and markers of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):29. DOI:10.1186/s12933-017-0511-0
- Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e005686. DOI:10.1161/JAHA.117.005686
- Zhang Q, Zhou S, Liu L. Efficacy and safety evaluation of SGLT2i on blood pressure control in patients with type 2 diabetes and hypertension: a new meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):118. DOI:10.1186/s13098-023-01092-z
- Silva Dos Santos D, Polidoro JZ, Borges-Júnior FA, Girardi ACC. Cardioprotection conferred by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a renal proximal tubule perspective. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;318(2):C328-36. DOI:10.1152/ajpcell.00275.2019
- Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation*. 2019;139:1985-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881
- Maruyama T, Takashima H, Oguma H, et al. Canagliflozin improves erythropoiesis in diabetes patients with anemia of chronic kidney disease. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(12):713-20. DOI:10.1089/dia.2019.0212
- Tran DH, Wang ZV. Glucose metabolism in cardiac hypertrophy and heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(12):e012673. DOI:10.1161/JAHA.119.012673
- Sowton AP, Griffin JL, Murray AJ. Metabolic profiling of the diabetic heart: toward a richer picture. *Front Physiol*. 2019;10:639. DOI:10.3389/fphys.2019.00639
- Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1108-14. DOI:10.2337/dc16-0330
- Challa AA, Lewandowski ED. Short-chain carbon sources: exploiting pleiotropic effects for heart failure therapy. *JACC Basic Transl Sci*. 2022;7(7):730-42. DOI:10.1016/j.jacbs.2021.12.010
- Chen-Izu Y, Shaw RM, Pitt GS, et al. Na⁺ channel function, regulation, structure, trafficking and sequestration. *J Physiol*. 2015;593(6):1347-60. DOI:10.1113/jphysiol.2014.281428
- Pabel S, Hamdani N, Luedde M, Sossalla S. SGLT2 inhibitors and their mode of action in heart failure – has the mystery been unravelled? *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(5):315-28. DOI:10.1007/s11897-021-00529-8
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):1025-9. DOI:10.1001/jamacardio.2017.2275
- Verma S, Garg A, Yan AT, 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):e212-3. DOI:10.2337/dc16-1312
- Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):73. DOI:10.1186/s12933-018-0717-9
- Shim CY, Seo J, Cho I, et al. Randomized, controlled trial to evaluate the effect of dapagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: the IDIA trial. *Circulation*. 2021;143(5):510-2. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051992
- Cohen ND, Gutman SJ, Briganti EM, Taylor AJ. Effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type 2 diabetes: a cardiac magnetic resonance study. *Intern Med J*. 2019;49(8):1006-10. DOI:10.1111/imj.14260
- Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1690-700. DOI:10.1002/ehfj.1328
- Garvey WT, Van Gaal L, Leiter LA, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018;85:32-7. DOI:10.1016/j.metabol.2018.02.002
- Fu WJ, Huo JL, Mao ZH, et al. Emerging role of antidiabetic drugs in cardio-renal protection. *Front Pharmacol*. 2024;15:1349069. DOI:10.3389/fphar.2024.1349069
- Durante W, Behnammanesh G, Peyton KJ. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on vascular cell function and arterial remodeling. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8786. DOI:10.3390/ijms22168786
- Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med*. 2017;104:298-310. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035
- Kang S, Verma S, Teng G, et al. Direct effects of empagliflozin on extracellular matrix remodeling in human cardiac fibroblasts: novel translational clues to EMPA-REG Outcome. *Can J Cardiol*. 2017;33:1569.
- Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: The EMPA-HEART CardioLink – 6 randomized clinical trial. *Circulation*. 2019;140(21):1693-702. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375
- Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, et al. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J*. 2020;41(36):3421-32. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa419
- Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: the vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62:298-302.
- Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. An Overview of the cardio-renal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3651.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-57.
- Mayer GJ, Wanner C, Weir MR, et al. Analysis from the EMPA-REG OUTCOME® trial indicates empagliflozin may assist in preventing the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes irrespective of medications that alter intrarenal hemodynamics. *Kidney Int*. 2019;96(2):489-504. DOI:10.1016/j.kint.2019.02.033
- Bae JH, Park EG, Kim S, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2019;9(1):13009. DOI:10.1038/s41598-019-49525-y
- Cassis P, Locatelli M, Cerullo D, et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocyte damage in proteinuric nondiabetic nephropathy. *JCI Insight*. 2018;3(15):e98720. DOI:10.1172/jci.insight.98720
- Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. An overview of the cardio-renal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3651. DOI:10.3390/ijms23073651
- Lee YH, Kim SH, Kang JM, et al. Empagliflozin attenuates diabetic tubulopathy by improving mitochondrial fragmentation and autophagy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;317(4):F767-80. DOI:10.1152/ajprenal.00565.2018

Статья поступила в редакцию /

The article received: 15.04.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU