

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК 616.12-008.46:615.065

**ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2:
ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ**

Лазарева И.А., Цепелев В.Ю., Яковлева Д.Р.

*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск,
e-mail: kurskmed@mail.ru*

Цель данной работы – изучение влияния ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера на сердечно-сосудистую систему у коморбидных пациентов. Было проанализировано 29 научных публикаций с использованием научной базы PubMed, акцентирующих внимание на особенностях применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 у пациентов с различными сопутствующими патологиями и возможной коррекцией данных состояний. Тактика ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью является распространенной проблемой в современной кардиологии. При некоторых патологических состояниях прием базовых препаратов, например влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, необходимо отменить. Для сохранения и улучшения качества жизни пациентов рекомендован переход на ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2. Для изучения особенностей влияния на различные коморбидные состояния важно понимать механизм и точки приложения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2. Грамотное использование препаратов данной группы приводит к снижению частоты госпитализаций у пациентов с сердечной недостаточностью, вероятности развития нефропатии. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 положительно влияют на ионный баланс в кардиомиоцитах и энергетический обмен. Однако необходимо учитывать возможные риски развития нежелательных реакций, что может внести определенные коррективы в тактику лечения. При некоторых патологических состояниях для коррекции хронической сердечной недостаточности будет необходимо перейти на другую фармакологическую группу. Препараты группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 являются уникальными и высокоэффективными фармакологическими средствами с минимальным набором побочных эффектов, способствующими увеличению продолжительности и качества жизни у различных групп пациентов.

Ключевые слова: хроническая недостаточность, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, сердечно-сосудистый риск, кардиопротекция, сахарный диабет 2 типа

**SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS:
APPLICATION FEATURES IN MODERN CARDIOLOGY**

Lazareva I.A., Tsepelev V.Yu., Yakovleva D.R.

*Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk,
e-mail: kurskmed@mail.ru*

The purpose of this work is to study the effect of sodium-glucose cotransporter inhibitors on the cardiovascular system in comorbid patients. Materials and methods of research: analyzed 29 scientific publications using the PubMed scientific database, focusing on the features of the use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with various concomitant pathologies and possible correction of these conditions. Results and discussion: the management of patients with chronic heart failure is a common problem in modern cardiology. In some pathological conditions, the use of basic drugs, for example, those affecting the renin-angiotensin-aldosterone system, must be discontinued. To preserve and improve the quality of life of patients, it is recommended to switch to sodium-glucose cotransporter inhibitors 2. To study the characteristics of the effect on various comorbid conditions, it is important to understand the mechanism and application points of sodium-glucose cotransporter inhibitors 2. Proper use of drugs of this group leads to a decrease in the frequency of hospitalizations in patients with heart failure, the likelihood of developing nephropathy. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors have a positive effect on the ion balance in cardiomyocytes and energy metabolism. However, it is necessary to take into account the possible risks of adverse reactions, which may make certain adjustments to treatment tactics. In some pathological conditions, it will be necessary to switch to another pharmacological group to correct chronic heart failure. Conclusion: preparations of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor group are unique and highly effective pharmacological agents with a minimal set of side effects that contribute to an increase in life expectancy and quality of life in various groups of patients.

Keywords: chronic insufficiency, inhibitors sodium-glucose cotransporter 2, cardiovascular risk, cardioprotection, type 2 diabetes

Введение

В настоящее время актуальной проблемой является разработка методов коррекции хронической сердечной недостаточности. По оценкам экспертов, в России хронической сердечной недостаточностью

страдают около 12,35 млн чел., из которых 35% составляют пациенты моложе 60 лет. Существует ряд схем назначения и комбинаций различных препаратов. Однако в марте 2024 г. Американской коллегией кардиологов были обновлены рекомендации по лечению хронической сердечной

недостаточности со сниженной фракцией выброса. В данном документе была подчеркнута важность 4-компонентной терапии, включающей ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 [1].

Цель исследования – изучить фармакологические эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 и оценить особенности влияния на сопутствующие патологические состояния.

Материалы и методы исследования

Был проведен анализ литературных источников платформы PubMed за последние 5 лет, содержащих данные, отвечающие современным вопросам особенностей применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2.

Результаты исследования и их обсуждение

Важную роль в метаболизме глюкозы играют белки-переносчики – глюкозные транспортеры (ГЛЮТ) и натрий-глюкозные котранспортеры (НГЛТ). Они обеспечивают оптимальный трансмембранный перенос глюкозы, причем ГЛЮТ облегчают диффузию молекул моносахарида, а НГЛТ – активный транспорт D-глюкозы и ионов натрия. Гипотезу о НГЛТ впервые выдвинул Боб Крейн в 1960 г., описав схему переноса глюкозы и ионов натрия через мембрану щеточной каемки тонкой кишки. Позднее данная гипотеза была подтверждена и расширена. В настоящее время изучено большое количество структур белков НГЛТ, однако наибольший интерес у ученых вызывают НГЛТ 1 и 2 типа. НГЛТ 1 типа является преимущественным транспортером глюкозы в кишечнике и расположен на щеточной каемке энтероцитов. Функция транспортера заключается в абсорбции глюкозы в кровоток, поэтому при поступлении больших объемов глюкозы наблюдается повышение количества НГЛТ. У пациентов с СД 2 типа количество НГЛТ превышает его объем у здоровых лиц в 4 раза, в результате чего наблюдается постпрандиальная динамика гликемии и возникает важность блокирования НГЛТ-1. НГЛТ-2 расположены преимущественно на апикальной мембране эпителиоцитов почечных канальцев и отвечают за реабсорбцию глюкозы (в S1-S2 сегментах реабсорбируется 90% глюкозы, в S3 – 10%). У пациентов, страдающих СД 2 типа, количество транспортеров значительно увеличено, что приводит к активной реабсорбции и развитию состояния гипергликемии. Ингибирование данной цепочки осуществляется за счет ингибиторов НГЛТ-2, которые обеспечивают сахароснижающий

эффект, а также снижение массы тела, за счет выведения некоторой концентрации глюкозы с мочой. Однако при блокировании SGLT-2 роль переносчиков глюкозы активно берут на себя SGLT-1. Этим объясняется низкий фармакологический эффект iSGLT-2 [2, 3].

В настоящее время известны четыре iSGLT-2: эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, эртуглифлозин. Было выявлено, что данная группа лекарственных средств оказывает благоприятное влияние на показатели АД, массу тела, уровень мочевой кислоты и внутрисердечную гемодинамику.

Известно, что iSGLT-2 снижают сердечно-сосудистые риски и частоту госпитализации пациентов с сердечной недостаточностью, однако механизм развития данной патогенетической цепочки до сих пор остается невыясненным. Для изучения механизмов кардиопротекции было проведено исследование с крысами, страдающими инфарктом миокарда. Поддержание оптимального pH и уровня натрия обеспечивается за счет мембранного насоса – NaH-обменника (NHE), обеспечивающего перенос ионов натрия в клетку, а водорода – из клетки. Данный переносчик преимущественно располагается в сердечно-сосудистой системе. При развитии некоторых патологических состояний, например СД, активность NHE может значительно повышаться. При активации обменника происходит внутриклеточная натриевая перегрузка кардиомиоцитов и впоследствии приводит к реперфузионным повреждениям миокарда. Применение iSGLT-2 способно угнетать процессы, приводящие к повреждениям миокарда, за счет ингибирования NHE. Для изучения данного эффекта проводилась перевязка левой передней нисходящей коронарной артерии у 56 мышей. Все количество мышей было рандомизировано в группы, получавшие эмпаглифлозин (одна группа в момент эксперимента, вторая – после), метформин и плацебо. Через неделю после операции было выявлено, что выживаемость была достоверно выше в группах мышей, принимавших метформин и эмпаглифлозин. Также у мышей, получавших эмпаглифлозин, не наблюдалось снижения систолической функции левого желудочка. При гистологическом исследовании у исследуемой группы мышей наблюдался меньший по размеру фибриозный постинфарктный очаг и незначительный уровень гипертрофии в очаге, расположенном вблизи зоны инфаркта. Таким образом, можно сделать вывод, что терапия iSGLT-2 значительно уменьшает зону некроза сердечной мышцы и значительно улучшает выживаемость [4–6].

Важно понимать, что сердечная недостаточность является довольно распространенным заболеванием, не только приводящим к снижению продолжительности жизни, но и ухудшающим ее качество. Предположительно, следствием СН может выступать развитие СД 2 типа. Поэтому таким пациентам важно следить за уровнем глюкозы в крови. В настоящее время широкое распространение получили iSGLT. Представители данной группы используются не только в эндокринологии, но и вошли в стандарт лечения ХСН. Несмотря на основные эффекты iSGLT, выясняется механизм влияния на энергетические процессы в миокарде, а также функционирование почек. В 2015 г. было проведено исследование Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (EMPA-REG OUTCOME), участие в котором приняли 7020 чел. с СД2, рандомизированных на эмпаглифлозин или плацебо, со средним периодом наблюдения 3,1 года. Наблюдалось поразительное снижение частоты основных нежелательных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ); (ОР 0,86; 95% ДИ 0,74–0,99), смертности от всех причин (ОР 0,68; 95% ДИ 0,57–0,82), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,62; 95% ДИ 0,49–0,77) и госпитализации с СН (ОР 0,65; 95% ДИ 0,50–0,85) [7–9].

Исследование «Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при сердечной недостаточности» (DAPA-HF) было первым, в котором проспективно изучались преимущества дапаглифлозина в популяции пациентов с СН со сниженной фракцией выброса с сахарным диабетом или без него. Дапаглифлозин продемонстрировал значительное снижение общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний или обострения СН (определяемой как госпитализация или срочное посещение по поводу СН) (ОР 0,74 [95% ДИ 0,65–0,85]). У пациентов, получавших дапаглифлозин, также наблюдалось меньше симптомов СН по сравнению с традиционной терапией СН, о чем свидетельствует значительное и клинически значимое улучшение показателей по опроснику Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [10, 11].

Сердечно-сосудистая система и почки являются связанными системами, поэтому при нарушении функционирования одной из систем возникает нарушение в другой и приводит к развитию кардиоренального синдрома. Примерно 60% пациентов, помимо СН, страдают ХБП, что, несомненно, увеличивает риск смертности. У пациентов с СД 2 типа вследствие повышения концентрации глюкозы в моче повышается экс-

прессия SGLT 1 и 2 типа в проксимальных канальцах. Вследствие повышения абсорбции глюкозы возникает электролитный дисбаланс, приводящий к расширению почечных артериол и гиперфльтрации. Важно учитывать, что пациентам с кардиоренальным синдромом не рекомендуется назначать ИАПФ, БРА, АРНИ, так как они повышают риск острого повреждения почек и гиперкалиемии. В исследовании CRE-DENCE у 4401 пациента была диагностирована хроническая болезнь почек, у 50,4% также было установлено сердечно-сосудистое заболевание, и у 16% была исходная СН. Канаглифлозин замедлял прогрессирование заболевания почек (ОР 0,60; 95% ДИ 0,48–0,76) и снижал риск терминальной стадии заболевания почек (ОР 0,68; 95% ДИ 0,54–0,86). Риск госпитализации по поводу СН также был снижен на 39% [12, 13].

Исследование по оценке влияния дапаглифлозина на почечные исходы и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с хронической болезнью почек (DAPA-CKD) дает дополнительные подтверждения применению ингибиторов SGLT2 как при диабетической, так и при недиабетической этиологии ХБП. Дапаглифлозин снижал риск ухудшения функции почек или смерти от почечной недостаточности на 44%, госпитализации по поводу СН или сердечно-сосудистой смерти на 29% и смертности от всех причин на 31% (все $p < 0,05$) [14–16].

Одной из причин смертности у пациентов с СД 2 типа являются злокачественные новообразования. Особенно связь «СД 2 типа – рак предстательной или молочной желез» широко распространена в Японии. Соответственно, Японское диабетическое общество и Японская онкологическая ассоциация выпустили предупреждение относительно повышенного риска развития рака у пациентов с сахарным диабетом. Предполагается, что iSGLT обладают противораковым эффектом. Это было продемонстрировано на экспериментальных моделях с раком молочной и предстательной желез. В исследовании оценивалась экспрессия SGLT2 в клетках рака молочной железы человека, который не экспрессируется в нормальной молочной железе человека. Результаты показали, что ингибитор SGLT2 ипраглифлозин ослабляет пролиферацию клеток рака молочной железы и синтез ДНК. Кроме того, при пероральном приеме ипраглифлозин распределяется в железистых тканях в аналогичных или более высоких концентрациях по сравнению с сывороткой. Хотя рост также подавлялся при более низкой дозе ипраглифлозина. Ипраглифлозин в высокой дозе, 50–100 мкг, снижал

синтез ДНК. Эти данные свидетельствуют о том, что ипраглифлозин ослабляет пролиферацию клеток рака молочной железы не только за счет ингибирования синтеза ДНК, но и других механизмов, таких как гибель клеток, включая апоптоз. Также было установлено, что ипраглифлозин подавляет поглощение натрия через SGLT2 и индуцирует гиперполяризацию мембраны клеток MCF-7 [17–19].

Миокардит – это воспалительное сердечно-сосудистое заболевание, которое способствует развитию дилатационной кардиомиопатии (ДКМ) и сердечной недостаточности. Установлено, что канаглифлозин оказывает противовоспалительное и кардиопротекторное действие при сердечной недостаточности, помимо развития гипогликемического эффекта. Проводилось исследование с участием самцов мышей BALB/c (возраст 6–8 недель, вес 19 ± 1 г). Мышей иммунизировали подкожно (200 мкг на мышшь) пептидом МуНС- α , эмульгированного 1:1 с полным адьювантом Freund's на 0 и 7-й дни. Все животные были случайным образом разделены на три группы ($n = 5$ на группу): контрольную группу (мышам вводили внутривенно только физиологический раствор (150 мкл/сут на мышшь)) группу ЕАМ (мышам вводили подкожно МуНС- α и вводили внутривенно физиологический раствор (150 мкл/сут на мышшь)); группу САНА (мышам вводили подкожно МуНС- α и внутривенно с канаглифлозином (30 мг/кг/сут, разведенным в 150 мкл физиологического раствора)). Мышам вводили физиологический раствор или канаглифлозин в течение 21 дня подряд. На 21-й день всех животных взвешивали, подвергали эвтаназии и проводили гистологическое исследование сердца и селезенки. У мышей в группах ЕАМ и САНА проявлялись такие симптомы, как усталость, изменение оттенка шерсти, нечувствительность к стимуляции или раздражительности, начиная с 5-го дня после подкожной иммунизации пептидом МуНС- α , в то время как в контрольной группе данной симптоматики не наблюдалось. Мыши в группе ЕАМ были слабее по сравнению с таковыми в группе САНА. Канаглифлозин вызывал снижение уровня глюкозы в крови, при этом не имел статистической разницы по сравнению с контрольной группой и группой ЕАМ (все $P > 0,05$). Соотношение массы сердца к массе тела (HW/BW), уровни сТnT в сыворотке крови и патологические показатели срезов сердца, которые обычно ассоциируются с тяжестью миокардита, были значительно увеличены в группе ЕАМ по сравнению с контрольной

группой (все $P < 0,05$), при этом показатели оценки тяжести повреждения сердца были ниже в группе САНА (все $P < 0,05$). Исходя из этих результатов, можно предполагать, что лечение канаглифлозином может облегчить тяжесть воспаления сердца при ЕАМ. Эхокардиографию использовали для оценки сердечной функции мышей в разных группах на 21-й день. Изображения в М-режиме показали, что ФВЛЖ и LVFS были явно снижены в группах ЕАМ и САНА по сравнению с контрольной группой (все $P < 0,01$), а средние значения LVID были выше в группах ЕАМ и САНА по сравнению с контрольной группой (все $P < 0,05$). В группе ЕАМ был значительно более высокий процент клеток Th17 селезенки по сравнению с контрольной группой ($P < 0,01$). Кроме того, доля клеток Th17 в селезенке в группе САНА была ниже, чем в группе ЕАМ ($P < 0,05$). Процент Th1-клеток селезенки был выше в группе ЕАМ, чем в контрольной группе, в то время как статистическая значимость между этими двумя группами отсутствовала. Примечательно, что процент Th1-клеток селезенки в группе САНА был значительно снижен по сравнению с группой ЕАМ ($P < 0,01$). IL-17 является репрезентативным маркером клеток Th17. С помощью иммуногистохимического исследования обнаружили, что экспрессия IL-17 в тканях сердца в группах ЕАМ и САНА была намного выше, чем в контрольной группе, тогда как в группе САНА уровень экспрессии IL-17 был заметно ниже по сравнению с группой ЕАМ ($P < 0,01$) [20–22].

Повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови часто наблюдается у людей с сахарным диабетом 2 типа и часто бывает связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХБП. Таким образом, снижение уровня мочевой кислоты в плазме крови рассматривалось как потенциальное лечение, позволяющее остановить растущую распространенность диабетической нефропатии. Однако недавние исследования не смогли продемонстрировать преимущества снижения образования мочевой кислоты в почках с помощью ингибитора ксантиноксидазы – аллопуринола у людей с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Тем не менее имеются данные о нефропротективном эффекте за счет снижения концентрации мочевой кислоты iSGLT. Целью исследования было изучение урикозурического эффекта с помощью ингибирования SGLT2 у людей с сахарным диабетом 2 типа и сохраненной функцией почек. В это исследование были включены 54 участника, получавших ингибиторы SGLT2, из которых 44 были участ-

никами исследования RED и 10 – участниками исследования UREX. Участниками были преимущественно мужчины с избыточным весом, хорошо контролируемым сахарным диабетом 2 типа и сохранной функцией почек. Исследование RED проводилось с целью оценки гемодинамических эффектов 12-недельного приема ингибитора SGLT2 дапаглифлозина по сравнению с гликлазидом сульфонилмочевины. Участниками выступили мужчины или женщины в постменопаузе в возрасте от 35 до 75 лет с СД 2 типа с уровнем HbA1c от 7 до 9% и индексом массы тела > 25 кг/м². Все участники получали монотерапию метформином в стабильной дозе в течение ≤ 3 месяцев. Участники были рандомизированы на дапаглифлозин в дозе 10 мг в день и гликлазид в дозе 30 мг в день В исследовании UREX изучалось влияние 1-недельной моно- и комбинированной терапии ингибитором URAT1 бензбромароном и ингибитором SGLT2 эмпаглифлозином на уровень мочевой кислоты в плазме и фракционную экскрецию мочевой кислоты (FE-UA). Для изучения роли URAT1 в глюкозурии, индуцированной SGLT2, использовали бензбромарон для ингибирования активности переносчика URAT1. У участников, получавших дапаглифлозин, уровень мочевой кислоты в плазме крови снижался натошак с 5,5±1,1 до 4,6±1,0 мг/дл (P < 0,001), при гиперинсулинемически-эугликемическом состоянии с 5,2±1,1 до 4,2±1,1 мг/дл (P < 0,001), а при гипергликемии – с 5,0±0,9 до 4,2±0,9 мг/дл (P < 0,001). У лиц, получавших гликлазид, уровень мочевой кислоты в плазме значительно повышался натошак с 5,2±0,9 до 5,6±0,9 мг/дл (P = 0,02) и при гиперинсулинемически-эугликемическом состоянии с 5,0±0,9 до 5,4±0,9 мг/дл (P = 0,02), тогда как при гипергликемических состояниях он не менялся. Изменение концентрации мочевой кислоты в плазме крови после 12 недель лечения дапаглифлозином и гликлазидом достоверно различалось при лечении натошак, эугликемии и гипергликемии (P < 0,001 для всех). Содержание FE-UA в моче за 24 ч значительно увеличилось после лечения дапаглифлозином с 5,5%±2,3% до 8,5%±2,6% (P < 0,001); оно увеличилось с 8,2±2,6 до 10,8±4,3% (P = 0,003) при гиперинсулинемически-эугликемических состояниях, тогда как при гипергликемических состояниях оно не изменилось (с 14,3±3,1 до 13,0±3,3%; P = 0,16). Изменение концентрации FE-UA после 12 недель лечения достоверно различалось между дапаглифлозином и гликлазидом при любых условиях (P < 0,001). Во время гипергликемии уровень FE-UA снижался при применении да-

паглифлозина по сравнению с гликлазидом. После 12 недель лечения дапаглифлозином FE-UA был положительно связан с FE-Gluc (r = 0,44; P < 0,001). Исходно уровень мочевой кислоты в плазме крови составлял 5,3±0,9 мг/дл и снижался на 1,0±0,4 мг/дл при приеме эмпаглифлозина (P = 0,02), на 3,5±0,4 мг/дл при приеме бензбромарона (P < 0,001) и на 3,1±0,4 мг/дл при комбинированной терапии эмпаглифлозином и бензбромароном (P < 0,001). Параллельно уровень FE-UA увеличился с исходных 5,6±2,5% на 5,0±3,3% при приеме эмпаглифлозина (P = 0,04), на 18,8±3,3% при приеме бензбромарона (P < 0,001) и на 17,1±3,3% при их комбинации (P < 0,001) [23, 24].

Большая часть применения ингибиторов SGLT2 сосредоточена на пациентах с сердечной недостаточностью или сахарным диабетом 2 типа. Учитывая, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа и сопутствующим атеросклеротическим поражением сосудов имеют высокий сердечно-сосудистый риск, была проведена оценка влияния применения ингибиторов SGLT2 у таких пациентов. В исследование были включены пациенты в возрасте 65–105 лет с диагнозами как атеросклероза, так и сахарного диабета, зарегистрированными в период с 1 апреля 2016 г. по 31 марта 2020 г. [25].

Для изучения частоты назначений iSGLT было составлено 4 когорты и идентифицировано 139653, 145950, 152313 и 158566 пациентов с диагнозом как сахарного диабета, так и атеросклеротических поражений в когортах 2016/17, 2017/18, 2018/19 и 2019/20 гг. соответственно. В исследовании приняли участие 208303 уникальных пациента со средним возрастом 74,0 (межквартильный диапазон [IQR] 68,0–80,0) лет, из которых 132 196 (63,5%) были мужчинами. В каждой ежегодной когорте около 94,5% пациентов имели артериальную гипертензию, 26,8–28,5% – ХБП, около 21,5% – сердечную недостаточность, 73,2–74,8% получали статины и 63,7–66,6% получали ингибиторы АПФ / БРА исходно. Во всех когортах пациенты, которым назначали ингибитор SGLT2, по сравнению с пациентами, которым не назначали ингибитор SGLT2, были моложе (например, когорта 2019/20: средний возраст 72,0 года [IQR 68,0–76,0 года] против 76,0 года [IQR 71,0–82,0 года]) (p < 0,001 для каждого ежегодного сравнения), имели меньше сопутствующих заболеваний и более низкие показатели оценки риска госпитальной смертности (например, когорта 2019/20: среднее значение 2,94 [стандартное отклонение 4,53] против 5,19 [стандартное отклонение 6,99]) (p < 0,001 для каждого ежегодного сравнения) [26].

Доля пациентов, получавших ингибитор SGLT2 в течение одного года после поступления в когорту, увеличилась примерно в три раза за период исследования, с 7,0% в 2016/17 г. до 10,9% в 2017/18 г., 15,1% в 2018/19 г. и 20,1% в 2019/20 г. Доля назначений ингибиторов SGLT2 увеличилась с 42,2% пациентов в 2016/17 г. до 73,1% пациентов в 2019/20 г. Доля пациентов, получавших статины в течение одного года после включения в когорту, незначительно увеличилась за период исследования, а доля пациентов, получавших ингибитор АПФ/БРА в течение одного года после включения в когорту, незначительно снизилась. В 2016/17 г. количество назначений статинов и ингибиторов АПФ/БРА было примерно в 10 раз больше, чем ингибиторов SGLT2 ($p < 0,001$), тогда как в 2019/2020 г. количество назначений статинов и ингибиторов АПФ/БРА было примерно в 4 раза больше, чем количество назначений ингибиторов SGLT2 ($p < 0,001$). Количество назначений эмпаглифлозина увеличилось в 5,1 раза за период исследования, количество назначений дапаглифлозина увеличилось в 3,1 раза, а количество назначений канаглифлозина не увеличилось [27].

Назначение ингибиторов SGLT2 увеличилось во всех подгруппах. У пациентов в возрасте 75 лет и старше, пациентов с ХБП и пациентов с сердечной недостаточностью наблюдался наибольший относительный прирост в 3,8 раза за период исследования. В 2019/20 г. количество назначений ингибиторов SGLT2 среди лиц в возрасте 75 лет и старше по-прежнему было на 54,4% ниже, чем среди лиц моложе 75 лет (12,9% против 28,3%, $p < 0,001$). Назначение ингибиторов SGLT2 было на 49,7% выше у мужчин, чем у женщин (22,9% против 15,3%, $p < 0,001$), на 47,3% выше у лиц без ХБП, чем у лиц с ХБП (22,1% против 15,0%, $p < 0,001$) и на 34,2% выше у лиц без сердечной недостаточности, чем у лиц с сердечной недостаточностью (21,2% против 15,8%, $p < 0,001$). Частота назначения ингибиторов SGLT2 различалась. Были выявлены гендерные и социально-экономические различия при назначении ингибиторов SGLT2. Мужчины на 42% чаще, чем женщины, получали ингибитор SGLT2 [28].

Одним из нежелательных эффектов применения ингибиторов SGLT-2 является развитие кетоацидоза. Вследствие снижения концентрации глюкозы в крови происходит компенсаторное повышение уровня глюкагона. Так как углеводное депо не способно покрыть потребность организма в энергии, запускаются процессы липолиза. В большинстве случаев каскад данных реакций

приводит к снижению веса у людей и лабораторных животных, за счет снижения объема висцерального и подкожного жира. При распаде жиров синтезируется большая концентрация продуктов распада, в частности ацетил-КоА. Важно подчеркнуть, что состояние эугликемического ацидоза при назначении ISGLT-2 не является частым побочным эффектом, а вероятным состоянием. Эугликемический кетоацидоз возникает лишь при дисбалансе между дозировкой препарата и уровнем инсулина в крови [29].

Заключение

Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера являются уникальными препаратами и обладают различными положительными эффектами. Применение таких препаратов у лиц с СД 2 типа и различными сопутствующими патологическими состояниями влияет на высокий уровень приверженности к лечению и, как следствие, увеличению продолжения и качества жизни, что является важным аспектом лечения. Также препараты данной группы являются вполне безопасными, так как практически не вызывают нежелательных реакций.

Список литературы

1. Kolwelter J., Kannenkeril D., Linz P., Jung S., Nagel A.M., Bosch A., Ott C., Bramlage P., Nöh L., Schiffer M., Uder M., Achenbach S., Schmieder R.E. The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces tissue sodium content in patients with chronic heart failure: results from a placebo-controlled randomised trial // *Clinical Research in Cardiology*. 2023. Vol. 112, Is. 1. P. 134–144. DOI: 10.1007/s00392-022-02119-7.
2. Zhang Y., Han Q. A review of cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors. *Medicine (Baltimore)*. 2022. Vol. 101, Is. 36. P. 1–5. DOI: 10.1097/MD.00000000000030310.
3. Jiang K., Xu Y., Wang D., Chen F., Tu Z., Qian J., Xu S., Xu Y., Hwa J., Li J., Shang H., Xiang Y. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis // *Protein Cell*. 2022. Vol. 13, Is. 5. P. 336–359. DOI: 10.1007/s13238-020-00809-4.
4. Croteau D., Baka T., Young S., He H., Chambers J.M., Qin F., Panagia M., Pimentel D.R., Balschi J.A., Colucci W.S., Luptak I. SGLT2 inhibitor ertugliflozin decreases elevated intracellular sodium, and improves energetics and contractile function in diabetic cardiomyopathy // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023. P. 1–13. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114310.
5. Chawla G., Chaudhary K.K. A complete review of empagliflozin: Most specific and potent SGLT2 inhibitor used for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019. Vol. 13, Is. 3. P. 1685–2328. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.04.035.
6. Kongmalai T., Hadnorntun P., Leelahavarong P., Kongmalai P., Srinonprasert V., Chirakarnjanakorn S., Chaikledkaew U., McKay G., Attia J., Thakkestian A. Comparative cardiovascular benefits of individual SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes and heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2023. P. 1–13. DOI: 10.3389/fendo.2023.1216160.
7. Voorrips S.N., Saucedo-Orozco H., Sánchez-Aguilera P.I., De Boer R.A., Van der Meer P., Westenbrink B.D. Could SGLT2 Inhibitors Improve Exercise Intolerance in Chron-

- ic Heart Failure? // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, Is. 8631. P. 1–32. DOI: 10.3390/ijms23158631.
8. Nelinson D.S., Sosa J.M., Chilton R.J. SGLT2 inhibitors: a narrative review of efficacy and safety // *Journal of Osteopathic Medicine*. 2021. Vol. 121, Is. 2. P. 229–239. DOI: 10.1515/jom-2020-0153.
9. Gao Y.M., Feng S.T., Wen Y., Tang T.T., Wang B., Liu B.C. Cardiorenal protection of SGLT2 inhibitors – Perspectives from metabolic reprogramming // *EBioMedicine*. 2022. P. 229–239. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104215.
10. Ho C.K., Turley A., Hammonds M. Evaluation of clinical practice regarding SGLT2 inhibitor use in patients with type 2 diabetes mellitus and established coronary artery disease in James Cook University Hospital // *Clinical Medicine*. 2022. Vol. 82, Is. 4. P. 88–89. DOI: 10.7861/clinmed.22-4-s88.
11. Fathi A., Vickneson K., Singh J.S. SGLT2-inhibitors; more than just glycosuria and diuresis // *Heart Failure Reviews*. 2021. Vol. 26, Is. 3. P. 623–642. DOI: 10.1007/s10741-020-10038-w.
12. Chen H.B., Yang Y.L., Meng R.S., Liu X.W. Indirect comparison of SGLT2 inhibitors in patients with established heart failure: evidence based on Bayesian methods // *ESC Heart Failure Journal*. 2023. Vol. 10, Is. 2. P. 1231–1241. DOI: 10.1002/ehf2.14297.
13. Nonomura K., Iizuka K., Kuwabara-Ohmura Y., Yabe D. SGLT2 Inhibitor and GLP-1 Receptor Agonist Combination Therapy Substantially Improved the Renal Function in a Patient with Type 2 Diabetes: Implications for Additive Renoprotective Effects of the Two Drug Classes // *Journal of Internal Medicine*. 2020. Vol. 59, Is. 12. P. 1535–1539. DOI: 10.2169/internalmedicine.4323-19.
14. Wang W., Chen L.Y., Walker R.F., Chow L.S., Norby F.L., Alonso A., Pankow J.S., Lutsey P.L. SGLT2 Inhibitors Are Associated With Reduced Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes: An Analysis of Real-World Data // *Mayo Clinic Proceedings*. 2023. Vol. 98, Is. 7. P. 985–996. DOI: 10.1016/j.mayocp.2023.01.023.
15. Ishibashi T., Morita S., Furuta H., Nishi M., Matsuo-ka T.A. Renoprotective potential of concomitant medications with SGLT2 inhibitors and renin-angiotensin system inhibitors in diabetic nephropathy without albuminuria: a retrospective cohort study // *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13, Is. 1. P. 1–8. DOI: 10.1038/s41598-023-43614-9.
16. Komatsu S., Nomiya T., Numata T., Kawanami T., Hamaguchi Y., Iwaya C., Horikawa T., Fujimura-Tanaka Y., Hamanoue N., Motonaga R., Tanabe M., Inoue R., Yanase T., Kawanami D. SGLT2 inhibitor ipragliflozin attenuates breast cancer cell proliferation // *Endocrine Journal*. 2020. Vol. 67, Is. 1. P. 99–106. DOI: 10.1507/endocrj.EJ19-0428.
17. Jaiswal A., Jaiswal V., Ang S.P., Hanif M., Vadhera A., Agrawal V., Kumar T., Nair A.M., Borra V., Garimella V., Ishak A., Wajid Z., Song D., Attia A.M., Huang H., Aguilera Alvarez V.H., Shrestha A.B., Biswas M. SGLT2 inhibitors among patients with heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomised controlled trials // *Medicine (Baltimore)*. 2023. Vol. 102, Is. 39. P. 1–7. DOI: 10.1097/MD.00000000000034693.
18. Tanaka A., Node K. Clinical application of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor into a real-world setting of heart failure care // *Cardiovascular Diabetology*. 2020. Vol. 19, Is. 132. P. 1–3. DOI: 10.1186/s12933-020-01113-5.
19. Long Q., Li L., Yang H., Lu Y., Yang H., Zhu Y., Tang Y., Liu C., Yuan J. SGLT2 inhibitor, canagliflozin, ameliorates cardiac inflammation in experimental autoimmune myocarditis // *International Immunopharmacology*. 2022. Vol. 110. P. 1–5. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109024.
20. Sayour A.A., Ruppert M., Oláh A., Benke K., Barta B.A., Zsáry E., Merkely B., Radovits T. Effects of SGLT2 Inhibitors beyond Glycemic Control-Focus on Myocardial SGLT1 // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, Is. 9852. P. 1–14. DOI: 10.3390/ijms22189852.
21. Oh T.J., Moon J.Y., Hur K.Y., Ko S.H., Kim H.J., Kim T., Lee D.W., Moon M.K., Committee of Clinical Practice Guideline, Korean Diabetes Association; Committee of the Co-operative Studies, Korean Society of Nephrology. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor for Renal Function Preservation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Korean Diabetes Association and Korean Society of Nephrology Consensus Statement // *Diabetes & Metabolism Journal*. 2020. Vol. 44, Is. 4. P. 489–497. DOI: 10.4093/dmj.2020.0172.
22. Suijk D.L.S., van Baar M.J.B., van Bommel E.J.M., Iqbal Z., Krebber M.M., Vallon V., Touw D., Hoorn E.J., Nieuwdorp M., Kramer M.M.H., Joles J.A., Bjornstad P., van Raalte D.H. SGLT2 Inhibition and Uric Acid Excretion in Patients with Type 2 Diabetes and Normal Kidney Function // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2022. Vol. 17, Is. 5. P. 663–671. DOI: 10.2215/CJN.11480821.
23. Wang Y., Gao T., Meng C., Li S., Bi L., Geng Y., Zhang P. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: an updated systematic review and meta-analysis // *European Journal of Medical Research*. 2022. Vol. 27, Is. 314. P. 1–9. DOI: 10.1186/s40001-022-00945-z.
24. Modzelewski K.L., Pipilas A., Bosch N.A. Comparative Outcomes of Empagliflozin to Dapagliflozin in Patients With Heart Failure // *JAMA Network Open*. 2024. Vol. 7, Is. 7. P. 1–4. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.9305.
25. Chen Y.C., Jandeleit-Dahm K., Peter K. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitor Dapagliflozin Stabilizes Diabetes-Induced Atherosclerotic Plaque Instability // *Journal of the American Heart Association*. 2022. Vol. 11, Is. 1. P. 1–11. DOI: 10.1161/JAHA.121.022761.
26. Ozaki A.F., Ko D.T., Chong A., Fang J., Atzema C.L., Austin P.C., Stukel T.A., Tu K., Udell J.A., Naimark D., Booth G.L., Jackevicius C.A. Prescribing patterns and factors associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor prescribing in patients with diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease // *Canadian Medical Association Journal*. 2023. Vol. 11, Is. 3. P. 494–503. DOI: 10.9778/cmajo.20220039.
27. Hayes A.G., Raven L.M., Viardot A., Kotlyar E., Greenfield J.R. SGLT2 Inhibitor-Induced Ketoacidosis in a Patient Without Diabetes // *Diabetes Care*. 2024. Vol. 47, Is. 1. P. 1–2. DOI: 10.2337/dc23-1903.
28. Zügner E., Yang H.C., Kotzbeck P., Boulgaropoulos B., Sourij H., Hagvall S., Elmore C.S., Esterline R., Moosmang S., Oscarsson J., Pieber T.R., Peng X.R., Magnes C. Differential In Vitro Effects of SGLT2 Inhibitors on Mitochondrial Oxidative Phosphorylation, Glucose Uptake and Cell Metabolism // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, Is. 14. P. 1–17. DOI: 10.3390/ijms23147966.
29. Palmer B.F., Clegg D.J. Euglycemic Ketoacidosis as a Complication of SGLT2 Inhibitor Therapy // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2021. Vol. 16, Is. 8. P. 1284–1291. DOI: 10.2215/CJN.17621120.