

Курашин В.К.¹, Боровкова Н.Ю.¹, Курашина В.А.¹, Бакка Т.Е.²

ВОЗМОЖНОСТИ КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ SGLT2

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603005, Нижний Новгород, Россия

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», 603126, Нижний Новгород, Россия

В настоящей работе предпринята попытка проанализировать данные о механизмах кардио- и нефропротекции препаратов из группы ингибиторов SGLT2 (Sodium/glucose cotransporter 2 — натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа). Показаны данные исследований последних лет, которые свидетельствуют о влиянии препаратов данной группы на показатели центральной гемодинамики, в основном на объем циркулирующей плазмы, что может снижать риск прогрессирования и декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН). Продemonстрирована способность эмпаглитозина уменьшать пульсовое давление, которое является маркером увеличения жесткости сосудистой стенки. Также ингибиторы SGLT2 улучшают энергообеспечение миокарда и почечной ткани путем увеличения концентрации кетонных тел в крови, которые являются более эффективным энергетическим субстратом, нежели глюкоза и жирные кислоты. Не исключается также благоприятное действие на миокард, улучшение диастолической дисфункции миокарда. Известно, что ингибиторы SGLT2 уменьшают корковую гипоксию, снижают внутриклубочковую гипертензию и увеличивают скорость клубочковой фильтрации, уменьшая вероятность появления нефропатии, ее тяжесть и скорость прогрессирования. В некоторых исследованиях выявлены антиоксидантные, противовоспалительные, антифибротические свойства ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Применение данной группы препаратов также приводит к снижению массы тела, больше этот эффект выражен в комбинации с другими лекарственными средствами, предназначенными для лечения ожирения. Все это делает ингибиторы SGLT2 перспективной группой лекарственных средств, имеющих большое количество патогенетических точек приложения на развитие кардиоренального синдрома.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром; ингибиторы SGLT2; хроническая сердечная недостаточность; хроническая болезнь почек; кардиопротекция; нефропротекция.

Для цитирования: Курашин В.К., Боровкова Н.Ю., Курашина В.А., Бакка Т.Е. Возможности кардио- и нефропротективного действия препаратов группы ингибиторов SGLT2. *Клиническая медицина*. 2021;99(3):172–176.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-3-172-176>

Для корреспонденции: Курашин Владимир Константинович — врач-ординатор, аспирант ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, e-mail: kurashin-vk@yandex.ru

Kurashin V.K.¹, Borovkova N.Yu.¹, Kurashina V.A.¹, Bakka T.E.²

POSSIBILITIES OF CARDIO- AND NEPHROPROTECTIVE EFFECTS OF DRUGS OF THE SGLT2 INHIBITOR GROUP

¹Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after Semashko N.A., 603126, Nizhny Novgorod, Russia

This work is an attempt to analyze the data on the mechanisms of cardio- and nephroprotection of drugs of the SGLT2 inhibitor group (Sodium / glucose cotransporter 2). The data of recent studies are shown to indicate the effect of drugs of this group on the indices of central hemodynamics, on the volume of circulating plasma in particular, which can reduce the risk of progression and decompensation of chronic heart failure (CHF). The ability of empagliflozin to reduce pulsatility, a marker of increased vascular wall stiffness, has been demonstrated. Also, SGLT2 inhibitors improve the energy supply of the myocardium and kidney tissue by increasing the concentration of ketone bodies in the blood, which are a more efficient energy substrate than glucose and fatty acids. A direct pleiotropic effect on the myocardium, improvement of diastolic myocardial dysfunction is also not excluded. It is known that SGLT2 inhibitors also reduce cortical hypoxia, decrease intraglomerular hypertension and increase glomerular filtration rate, lessen incidence of nephropathy, its severity and rate of progression. Some studies have revealed antioxidant, anti-inflammatory, antifibrotic effect of type 2 sodium glucose cotransporter inhibitors. The use of this group of drugs also leads to a decrease in body weight. This effect is more pronounced in combination with other drugs intended for the treatment of obesity. All this makes SGLT2 inhibitors a promising group of drugs that have a large number of pathogenetic points of application in relation to cardiorenal syndrome.

Key words: cardiorenal syndrome; SGLT2 inhibitors; chronic heart failure; chronic kidney disease; cardioprotection; nephroprotection.

For citation: Kurashin V.K., Borovkova N.Yu., Kurashina V.A., Bakka T.E. Possibilities of cardio- and nephroprotective effects of drugs of the SGLT2 inhibitor group. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(3):172–176. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-3-172-176>

For correspondence: Vladimir K. Kurashin, e-mail: kurashin-vk@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 15.01.2021

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения мира [1]. Несмотря на постепенное устойчи-

чивое снижение летальности от ССЗ в последние годы, их частота в Российской Федерации, как и во всем мире, остается на достаточно высоком уровне [2].

Известно, что нередко ССЗ осложняются хронической болезнью почек (ХБП), составляя компоненты кардиоренального континуума, прогрессирование которого еще больше увеличивает риск неблагоприятных исходов у данной когорты пациентов, снижает качество жизни, увеличивает частоту госпитализаций, а также значимо повышает летальность [3–7]. Все это обуславливает необходимость поиска дополнительных методов лечения для улучшения прогноза у таких пациентов.

Одной из перспективных групп препаратов у больных с сопутствующей кардиоваскулярной и почечной патологией являются ингибиторы SGLT2 (Sodium/glucose cotransporter 2 — натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа). Эти достаточно недавно пришедшие в клиническую практику лекарственные средства создавались для терапии сахарного диабета 2-го типа. При этом они показали значимые преимущества по снижению сердечно-сосудистой смертности не только у пациентов с нарушениями углеводного обмена, но и с нормогликемией [8–12], положительно влияя на динамику снижения почечной функции у данной когорты лиц [12, 13]. При лечении ингибиторами SGLT2 было отмечено уменьшение количества госпитализаций по поводу прогрессирования сердечной недостаточности. Так, у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) увеличивалось время до первого введения петлевых диуретиков или возникновения отеков [14–16].

Можно отметить, что в настоящий момент существуют различные сведения о точках приложения и механизмах действия ингибиторов SGLT2 в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов. Это направление в исследованиях последних лет активно развивается.

В настоящем обзоре литературы предпринята попытка проанализировать данные о возможных механизмах кардио- и нефропротекции препаратов из группы SGLT2.

Плейотропные эффекты SGLT2

Центральная гемодинамика является одной из основных точек приложения ингибиторов SGLT2 в отношении снижения рисков сердечно-сосудистой смерти. Это опосредуется блокадой натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в проксимальном почечном канальце [17], что приводит к снижению реабсорбции почками натрия и глюкозы, увеличению их экскреции с мочой [18]. В результате усиления натрийуреза также увеличивается общий диурез, что отражает диуретические свойства ингибиторов SGLT2 [19]. В свою очередь это приводит к уменьшению объема циркулирующей плазмы и преднагрузки на миокард, что может снижать риск прогрессирования и декомпенсации ХСН [20].

Отмечено, что при применении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера отмечается снижение систолического и диастолического артериального давления без влияния на частоту сердечных сокращений [21].

Жесткость сосудистой стенки является мощным предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [22–24]. В исследовании одного из препаратов группы ингибиторов SGLT2 — эмпаглифлозина — было от-

мечено, что он способен уменьшать пульсовое давление, повышение которого является одним из маркеров увеличения жесткости сосудистой стенки [25]. Механизм этого влияния пока не до конца ясен, предполагается, что он связан с уменьшением объема циркулирующей плазмы, снижением уровня окислительного стресса и выраженности эндотелиальной дисфункции [26–29].

Отмечается, что при применении ингибиторов SGLT2 увеличивается содержание кетоновых тел в крови [30]. Стоит отметить, что в сложившейся клинической практике обычно это считается неблагоприятным признаком отсутствия должного контроля сахарного диабета в виде диабетического кетоацидоза. При этом известно, что энергообеспечение клеток жизненно важных органов, таких как сердце, почки и головной мозг, кетоновыми телами является мощным эволюционно сформированным адаптационным фактором, который включается при голодании и стрессе [31]. Обеспечение клеток энергией путем утилизации кетоновых тел более эффективно, чем окисление глюкозы или жирных кислот. Отмечено, что вызванное приемом ингибиторов SGLT2 повышенное содержание кетоновых тел в крови увеличивает эффективность работы миокарда и почечной ткани, замедляя прогрессирование нефропатии, снижая вероятность прогрессирования ХСН и ее декомпенсации [32].

В ходе серии экспериментов было продемонстрировано, что один из препаратов группы ингибиторов SGLT2 — эмпаглифлозин — способен непосредственно улучшать диастолическую дисфункцию миокарда человека [33]. В этих экспериментах использовались клетки миокарда пациентов с терминальной сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. На них действовали раствором эмпаглифлозина, а затем измеряли параметры контрактильности. Выяснилось, что эмпаглифлозин снижал диастолическое напряжение миокарда, не изменяя его систолических свойств, не нарушая токи через кальциевые каналы. Кроме того, были проведены эксперименты на крысах с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса с сопутствующим сахарным диабетом и без него. Эмпаглифлозин вводился им внутривенно, затем регистрировалась эхокардиограмма, на которой также отмечалось улучшение диастолической дисфункции миокарда. Этот эффект связывается с увеличением фосфорилирования белков, участвующих в регуляции сокращения сердечной мышцы [34]. Однако пока остается неясным, является ли это свойство присущим исключительно эмпаглифлозину или же другие ингибиторы SGLT2 проявляют схожие качества, оказывая прямое влияние на миокард человека. Для оценки иных препаратов данной фармакологической группы необходимы дополнительные сходные исследования.

Известно, что натрий-глюкозный транспортер расположен в проксимальном почечном канальце, а его блокада вызывает выраженный натрийурез [18]. В результате этого большое количество натрия доходит до дистального извитого канальца, где воспринимается *macula densa* [35]. Это одна из основных структур юктагломерулярного аппарата, начального анатомического элемента

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая является одним из важнейших регуляторов системного и почечного кровотока, а также водно-солевого обмена и задействована в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Вазоконстрикция афферентной и вазодилатация эфферентной артериол почек приводит к снижению внутриклубочковой гипертензии [36]. Данное влияние может снижать вероятность появления нефропатии, уменьшать ее тяжесть, а также скорость прогрессирования. Ожидаемыми могли бы быть увеличение секреции ренина в результате активации *macula densa* и, следовательно, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что оказывало бы негативное влияние на прогрессирование сердечно-сосудистых и почечных патологий. Но достоверно известно, что применение ингибиторов SGLT2 не приводит к значимой активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [37].

Одним из вероятных механизмов действия ингибиторов SGLT2 является их способность снижать количество образующихся в клетках свободных радикалов. Один из препаратов группы, использующийся в экспериментальных целях в связи с низкой избирательностью относительно SGLT1/SGLT2, флоризин, снижал уровень окислительного стресса у крыс, что вероятно связано с активацией каталаз и глутатионпероксидаз [38]. Также известно, что использующийся в настоящее время в терапевтических целях дапаглифлозин снижал уровень предшественников свободных радикалов, таких как никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза 2-го и 4-го типов (NOX 2, NOX 4) [39], в тканях почек больных сахарным диабетом 2-го типа, что уменьшало скорость прогрессирования диабетической нефропатии. В исследовании на крысах с сахарным диабетом 2-го типа эмпаглифлозин снижал уровень окислительного стресса в тканях миокарда путем активации сигнального пути NRF2/ARE [40]. Исходя из результатов этих исследований, можно предположить, что ингибиторы SGLT2 могут иметь антиоксидантные свойства, уменьшая количество предшественников свободных радикалов или же увеличивая количество действующих ферментов оксидантной защиты клеток.

В исследованиях показано, что ингибиторы SGLT2 проявляют противовоспалительные свойства, а также замедляют фиброзные изменения. Так, в некоторых работах отмечено, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа через сигнальный путь каспазы-1 подавляют секрецию интерлейкина-1-бета макрофагами, что снижает уровень системного воспаления и фиброза [41–43]. Возможно, что это влияние может замедлить прогрессирование атеросклероза, увеличить стабильность атеросклеротических бляшек, уменьшить темпы ремоделирования сосудов и миокарда, так как в эти патологические процессы неизбежно вовлечены воспаление и фибрирование, однако это требует дополнительных подтверждений. В исследованиях эмпаглифлозина продемонстрировано, что он снижает уровни экспрессии Толл-подобного рецептора типов 2 и 4 и фактора NF-κB в клетках проксимального извитого канальца почек, что

уменьшает выраженность воспаления и следующего за ним фиброза и, вероятно, может снизить темпы ухудшения почечной функции [44]. В экспериментах на мышах препараты группы ингибиторов SGLT2 также снижали степень ишемически реперфузионных повреждений миокарда, уменьшая интерстициальный фиброз и активируя эндотелиальный ростовой фактор VEGF-A [45]. Известно также, что канаглифлозин способен уменьшать количество системных провоспалительных хемокинов, таких как лептин и интерлейкин-6, и увеличивать количество противовоспалительных, таких как адипонектин [46]. Следует отметить, что противовоспалительные эффекты данной группы препаратов не связаны с их сахароснижающим действием.

Имеющийся при ожирении избыток жировой ткани является предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний и увеличивает риск неблагоприятных исходов [47, 48]. Из этого следует вывод о том, что больным с патологией сердца и сосудов необходимо снижение массы тела. В результате применения ингибиторов SGLT2 происходит экскреция глюкозы с мочой (потеря энергетического субстрата), чем опосредуется снижение веса у пациентов [49]. Применение данных препаратов в комплексе с другими средствами, предназначенными для лечения ожирения, может давать лучший эффект [50].

Заключение

Можно сделать вывод, что ингибиторы SGLT2 являются перспективной фармакологической группой и имеют много патогенетических точек приложения в отношении кардиоренального синдрома, а их эффекты, обеспечивающие улучшение исходов сердечно-сосудистых заболеваний, не связаны с сахароснижающими свойствами. Здесь же стоит отметить, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера не влияют на атеротромботические процессы, опосредуя снижение смертности от ССЗ путем влияния, по большей части, на механизмы прогрессирования сердечной недостаточности, такие как перегрузка сердца объемом, систолическая и диастолическая дисфункция миокарда. В некоторых работах описываются также и гиполипидемические, гипоурикемические, антиаритмические свойства ингибиторов SGLT2, однако они еще недостаточно изучены. Необходимы дальнейшие исследования использования данной лекарственной группы у больных без нарушения углеводного обмена с различным спектром сердечно-сосудистых заболеваний, а также хронической болезнью почек.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national agesex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117–171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2

2. Бойцов С.А., Самородская И.В., Старинская М.А., Семенов В.Ю., Какорина Е.П. Анализ структуры и динамики показателей смертности от болезней системы кровообращения в России в 2006 и 2014 гг. *Профилактическая медицина*. 2016;19(2):11–12. [Boytsov S.A., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Semenov V.Ju., Kakorina E.P. Analysis of structure and dynamics of indicators of mortality from cardiovascular diseases in Russia in 2006 and 2014. *Profilakticheskaja medicina*. 2016;19(2):11–12. (in Russian)]
3. Natalia G. Vallianou, Shah Mitesh, Agathoniki Gkogkou, Eleni Geladari. Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship? *Cur. Cardiol. Rev.* 2019;15:55. DOI: 10.2174/1573403X14666180711124825
4. Kim H., Yoo T.H., Choi K.H., Oh K.H., Lee J., Kim S.W., Kim T.H., Sung S., Han S.H., KNOW-CKD Group. Baseline Cardiovascular Characteristics of Adult Patients with Chronic Kidney Disease from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). *J. Korean Med. Sci.* 2017;32(2):231–239. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.2.231
5. Sarnak M.J., Amann K., Bangalore S., Cavalcante J.L., Charytan D.M., Craig J.C. et al. Conference participants. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(14):1823–1838. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017
6. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709–733. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
7. Provenzano M., Coppolino G., Faga T., Garofalo C., Serra R., Andreucci M. Epidemiology of cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: the real silent killer. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2019;20(4):209–220. DOI: 10.31083/j.rcm.2019.04.548
8. McGuire D.K., Shih W.J., Cosentino F., Charbonnel B., Cherney D.Z.I., Dagogo-Jack S. et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6(2):148–158. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.4511
9. Zou C.Y., Liu X.K., Sang Y.Q., Wang B., Liang J. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(49):e18245. DOI: 10.1097/MD.00000000000018245
10. Williams D.M., Nawaz A., Evans M. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Are They All the Same? A Narrative Review of Cardiovascular Outcome Trials. *Diabetes Ther.* 2021;12(1):55–70. DOI: 10.1007/s13300-020-00951-6
11. Nakagawa Y., Kuwahara K. Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibitors are potential therapeutic agents for treatment of non-diabetic heart failure patients. *J. Cardiol.* 2020;76(2):123–131. DOI: 10.1016/j.jjcc.2020.03.009
12. Giorgino F., Vora J., Fenici P., Solini A. Renoprotection with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes over a spectrum of cardiovascular and renal risk. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020;19(1):196. DOI: 10.1186/s12933-020-01163-9
13. Vasquez-Rios G., Nadkarni G. SGLT2 Inhibitors: Emerging Roles in the Protection Against Cardiovascular and Kidney Disease Among Diabetic Patients. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2020;13:281–296. DOI: 10.2147/IJNRD.S268811
14. Petrie M.C., Verma S., Docherty K.F., Inzucchi S.E., Anand I., Belohlávek J. et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020;323(14):1353–1368. DOI: 10.1001/jama.2020.1906
15. Böhm M., Slawik J., Brueckmann M., Mattheus M., George J.T., Ofstad A.P. et al. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22(1):126–135. DOI: 10.1002/ehf.1663
16. Paterno E., Pawar A., Franklin J.M., Najafzadeh M., Déruaz-Luyet A., Brodovicz K.G., Sambevski S., Bessette L.G., Santiago Ortiz A.J., Kulldorff M., Schneeweiss S. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care. *Circulation*. 2019;139(25):2822–2830. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177
17. Grempler R., Thomas L., Eckhardt M., Himmelsbach F., Sauer A., Sharp D.E., Bakker R.A., Mark M., Klein T., Eickelmann P. Empagliflozin a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes. Metab.* 2012;14(1):83–90. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01517.x
18. Heise T., Seewaldt-Becker E., Macha S., Hantel S., Pinnett S., Serman L., Woerle H.J. Safety tolerability pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2013;15(7):613–21. DOI: 10.1111/dom.12073
19. Heise T., Jordan J., Wanner C., Heer M., Macha S., Mattheus M. et al. Pharmacodynamic Effects of single and multiple doses of empagliflozin in patients with type 2 Diabetes. *Clin. Ther.* 2016;38(10):2265–2276. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.09.001
20. Rajasekaran H., Lytvyn Y., Cherney D.Z. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int.* 2016;89(3):524–6. DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.038
21. Kario K., Ferdinand K.C., O'Keefe J.H. Control of 24-hour blood pressure with SGLT2 inhibitors to prevent cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020;63(3):249–262. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.04.003
22. Tapolska M., Spalek M., Szybowicz U., Domin R., Owsik K., Sochacka K. et al. Arterial stiffness parameters correlate with estimated cardiovascular risk in humans: a clinical study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;16(14):2547. DOI: 10.3390/ijerph16142547
23. Chirinos J.A., Segers P., Hughes T., Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(9):1237–1263. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.012
24. Vasan R.S., Short M.I., Niiranen T.J., Xanthakis V., DeCarli C., Cheng S., Seshadri S., Mitchell G.F. Interrelations between arterial stiffness, target organ damage, and cardiovascular disease outcomes. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(14):e012141. DOI: 10.1161/JAHA.119.012141
25. Chilton R., Tikkanen L., Cannon C.P., Crowe S., Woerle H.J., Broedl U.C., Johansen O.E. 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. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26343814; PMCID: PMC5057299
26. Sugiyama S., Jinnouchi H., Kurinami N., Hieshima K., Yoshida A., Jinnouchi K. et al. The sgl2 inhibitor dapagliflozin significantly improves the peripheral microvascular endothelial function in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *Intern. Med.* 2018;57(15):2147–2156. DOI: 10.2169/internalmedicine.0701-17
27. Solini A., Giannini L., Seghieri M., Vitolo E., Taddei S., Ghiadoni L., Bruno R.M. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017;16(1):138. DOI: 10.1186/s12933-017-0621-8
28. Ferreira M.T., Leite N.C., Cardoso C.R., Salles G.F. Correlates of aortic stiffness progression in patients with type 2 diabetes: importance of glycemic control: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Diabetes Care*. 2015;38(5):897–904. DOI: 10.2337/dc14-2791
29. Herat L.Y., Magno A.L., Rudnicka C., Hricova J., Carnagarin R., Ward N.C. et al. SGLT2 Inhibitor-induced sympathoinhibition: a novel mechanism for cardiorenal protection. *JACC Basic Transl. Sci.* 2020;5(2):169–179. DOI: 10.1016/j.jacbs.2019.11.007
30. 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
31. Cahill G.F. Jr. Fuel metabolism in starvation. *Annu. Rev. Nutr.* 2006;26:1–22. DOI: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258
32. Maejima Y. SGLT2 Inhibitors Play a Salutary Role in Heart Failure via Modulation of the Mitochondrial Function. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;6:186. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00186
33. Pabel S., Wagner S., Bollenberg H., Bengel P., Kovács Á., Schach C. et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20(12):1690–1700. DOI: 10.1002/ehf.1328
34. Hamdani N., Bishu K.G., von Frieling-Salewsky M., Redfield M.M., Linke W.A. Deranged myofilament phosphorylation and function in experimental heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc. Res.* 2013;97(3):464–71. DOI: 10.1093/cvr/cvs353
35. Petrykiv S., Sjöström C.D., Greasley P.J., Xu J., Persson F., Heerspink H.J.L. Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;12(5):751–759. DOI: 10.2215/CJN.10180916
36. Nespoux J., Vallon V. SGLT2 inhibition and kidney protection. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(12):1329–1339. DOI: 10.1042/CS20171298

37. Yoshimoto T., Furuki T., Kobori H., Miyakawa M., Imachi H., Muro K., Nishiyama A. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on urinary excretion of intact and total angiotensinogen in patients with type 2 diabetes. *J. Investig. Med.* 2017;65(7):1057–1061. DOI: 10.1136/jim-2017-000445
38. Osorio H., Coronel I., Arellano A., Pacheco U., Bautista R., Franco M., Escalante B. Sodium-glucose cotransporter inhibition prevents oxidative stress in the kidney of diabetic rats. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2012;2012:542042. DOI: 10.1155/2012/542042
39. Tang L., Wu Y., Tian M., Sjöström C.D., Johansson U., Peng X.R., Smith D.M., Huang Y. Dapagliflozin slows the progression of the renal and liver fibrosis associated with type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2017;313(5):E563–E576. DOI: 10.1152/ajpendo.00086.2017
40. Li C., Zhang J., Xue M., Li X., Han F., Liu X. et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019;18(1):15. DOI: 10.1186/s12933-019-0816-2
41. Heerspink H.J.L., Perco P., Mulder S., Leierer J., Hansen M.K., Heinzel A., Mayer G. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia.* 2019;62(7):1154–1166. DOI: 10.1007/s00125-019-4859-4
42. Dekkers C.C.J., Petrykiv S., Laverman G.D., Cherney D.Z., Gansevoort R.T., Heerspink H.J.L. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes Obes. Metab.* 2018;20(8):1988–1993. DOI: 10.1111/dom.13301
43. Leng W., Ouyang X., Lei X., Wu M., Chen L., Wu Q., Deng W., Liang Z. The SGLT-2 Inhibitor Dapagliflozin Has a Therapeutic Effect on Atherosclerosis in Diabetic ApoE-/Mice. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:6305735. DOI: 10.1155/2016/6305735
44. Panchapakesan U., Pegg K., Gross S., Komala M.G., Mudaliar H., Forbes J., Pollock C., Mather A. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells—renoprotection in diabetic nephropathy? *PLoS One.* 2013;8(2):e54442. DOI: 10.1371/journal.pone.0054442
45. Zhang Y., Nakano D., Guan Y., Hitomi H., Uemura A., Masaki T., Kobara H., Sugaya T., Nishiyama A. A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor-dependent pathway after renal injury in mice. *Kidney Int.* 2018;94(3):524–535. DOI: 10.1016/j.kint.2018.05.002
46. Garvey W.T., Van Gaal L., Leiter L.A., Vijapurkar U., List J., Cuddihy R., Ren J., Davies M.J. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2018;85:32–37. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.02.002
47. Khan S.S., Ning H., Wilkins J.T., Allen N., Carnethon M., Berry J.D., Sweis R.N., Lloyd-Jones D.M. Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. *JAMA Cardiol.* 2018;3(4):280–287. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0022
48. Iliodromiti S., Celis-Morales C.A., Lyall D.M., Anderson J., Gray S.R., Mackay D.F. et al. The impact of confounding on the associations of different adiposity measures with the incidence of cardiovascular disease: a cohort study of 296 535 adults of white European descent. *Eur. Heart J.* 2018;39(17):1514–1520. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy057
49. Ferrannini G., Hach T., Crowe S., Sanghvi A., Hall K.D., Ferrannini E. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1730–5. DOI: 10.2337/dc15-0355
50. Frias J.P., Guja C., Hardy E., Ahmed A., Dong F., Öhman P., Jabbour S.A. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(12):1004–1016. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30267-4

Поступила 15.01.2021

Информация об авторах

Курашин В.К. (Kurashin V.K.), <https://orcid.org/0000-0002-3730-5831>
 Боровкова Н.Ю. (Borovkova N.Yu.), <https://orcid.org/0000-0001-7581-4138>
 Курашина В.А. (Kurashina V.A.), <https://orcid.org/0000-0003-2609-3703>
 Бакка Т.Е. (Bakka T.E.), <https://orcid.org/0000-0002-6997-1759>