

DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-2-K656



ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ SGLT2 НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

А.Н. Паюдис, О.А. Ефремова, Л.А. Камышникова, Ю.С. Павлова, О.В. Дудченко, И.И. Хамнагадаев, Т.П. Голивец

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; Россия, 308015 Белгородская область, Белгород, ул. Победы, 85

Контакты: Алексей Николаевич Паюдис alekseipau@yandex.ru

Сахарный диабет – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при сахарном диабете сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. Сахарный диабет посредством глюкозотоксического действия, влияния на гиперлипидемию и коагуляцию крови, нарушения автономной регуляции сердца и ряда других механизмов оказывает значительное влияние на формирование хронической сердечной недостаточности и является одним из ее значимых факторов риска. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (SGLT2) – это недавно появившийся класс противодиабетических препаратов, действующих посредством подавления реабсорбции глюкозы в почках. Существующие исследования эффективности и безопасности данных препаратов показали, что они обладают не только противодиабетическим, но и выраженным органопротективным, в особенности кардиопротективным, эффектом. Сегодня считается, что основная причина, ведущая к этому, лежит в уменьшении реабсорбции натрия в почках, уменьшении содержания внутриклеточных кальция и натрия, увеличении концентрации кальция в митохондриях. Также рассматриваются роль кетогенного действия этих препаратов, их влияние на окислительный стресс и процессы воспаления и фиброза в миокарде. К наиболее частым побочным эффектам ингибиторов SGLT2 относят инфекции мочевыводящих путей и половых органов, зугликемический кетоацидоз. Другие возможные побочные эффекты включают повышение риска ампутаций нижних конечностей, гангрену Фурнье, рак груди у женщин, рак мочевого пузыря у мужчин, ортостатическую гипотензию и острое почечное повреждение, повышенную склонность к переломам. Большинство побочных эффектов можно избежать благодаря адекватному обучению пациента и оценке факторов риска и противопоказаний перед началом применения препаратов. Несмотря на явную необходимость дополнительных исследований ингибиторов SGLT2, их широкое применение положительным образом скажется на здоровье популяции пациентов, страдающих сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы SGLT2, канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, кардиопротекция, нефропротекция, кетоацидоз, натрийурез, побочные эффекты ингибиторов SGLT2

Для цитирования: Паюдис А.Н., Ефремова О.А., Камышникова Л.А. и др. Влияние ингибиторов SGLT2 на течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа. Клиницист 2022;16(2):10–6. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-2-K656

Effect of SGLT2 inhibitors on the course of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus

A.N. Payudis, O.A. Efremova, L.A. Kamyshnikova, Ju.S. Pavlova, O.V. Dudchenko, I.I. Khamnagadaev, T.P. Golivets

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Belgorod State University”; 85 Pobedy Street, Belgorod, the Belgorod region, 308015, Russia

Contacts: Alexey Nikolaevich Payudis alekseipau@yandex.ru

Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia, which is the result of impaired insulin secretion, insulin action, or both. Chronic hyperglycemia in diabetes is accompanied by damage, dysfunction, and failure of various organs, especially the eyes, kidneys, nerves, heart, and blood vessels. Diabetes mellitus plays a significant role in the formation and is one of the significant risk factors for the development of chronic heart failure (CHF) through its glucose toxic effect, the effect on hyperlipidemia and blood coagulation, impaired autonomic regulation of the heart and a number of other mechanisms. Sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors are a recently emerging class of antidiabetic drugs that act by inhibiting the reabsorption of glucose in the kidneys. Existing studies of the efficacy and safety of these drugs have shown that they have not only antidiabetic, but also a pronounced organoprotective, especially cardioprotective effect. Today it is believed that the main reason leading to this lies in a decrease in sodium reabsorption in the kidneys, a decrease in the content of intracellular calcium and sodium, and an increase in the concentration of calcium in mitochondria. The role of the ketogenic action of these drugs, their effect on oxidative stress and the processes of inflammation and fibrosis in the myocardium is also considered. The most common side effects of SGLT2 inhibitors include urinary tract and genital infections, euglycemic ketoacidosis. Other possible side effects include an increased risk of lower limb amputations, Fournier gangrene, breast cancer in women, bladder cancer in men, orthostatic hypotension and acute kidney injury, and an increased tendency to fracture. Most side effects can be avoided through adequate patient education and assessment of risk factors and contraindications before starting the use of drugs. Despite the clear need for more research on SGLT2 inhibitors, their widespread use will positively affect the health of the diabetic patient population.

Keywords: type 2 diabetes, chronic heart failure, SGLT2 inhibitors, canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, cardioprotection, nephroprotection, ketoacidosis, natriuresis, side effects of SGLT2 inhibitors

For citation: Payudis A.N., Efremova O.A., Kamyshnikova L.A. et al. Effect of SGLT2 inhibitors on the course of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Klinisist = The clinician* 2022;16(2):10–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-2-K656

Введение

Основными биологическими процессами, характеризующими хроническую сердечную недостаточность (ХСН), являются системное воспаление, накопление эпикардиальной жировой ткани, коронарная микроциркуляторная разреженность, миокардиальный фиброз и ригидность сосудов, возникающие в результате нарушения растяжимости левого желудочка и аорты (особенно в сочетании с нарушением функции клубочков и задержкой натрия) [1–3]. Сахарный диабет (СД) – важный фактор риска развития ХСН. Сочетание ХСН и СД у больных ведет к ухудшению качества и снижению продолжительности их жизни, увеличению числа необходимых госпитализаций по поводу ХСН. В связи с этим растет необходимость выявления новых методов лечения диабета, способных предотвратить или замедлить развитие ХСН. Исследования инновационных препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (SGLT2) выявили, что данные препараты обладают значительным органопротективным эффектом, наиболее выраженным относительно кардио- и нефропротекции.

Цель работы – обзор существующей информации о кардиопротективном влиянии ингибиторов SGLT2, их способности замедлять развитие ХСН при СД, механизмах осуществления кардиопротективного действия, эффективности и влиянии на другие органы и системы, побочных эффектах и безопасности. Поиск проводился по базам PubMed, eLibrary, КиберЛинка.

Механизмы, приводящие к формированию ХСН у пациентов, страдающих сахарным диабетом

Согласно существующим исследованиям, СД является значимым фактором риска развития или усугубления течения ХСН (особенно на фоне абдоминального ожирения), а пациенты, страдающие сочетанием ХСН и сахарного диабета 2-го типа (СД2), чаще нуждаются в госпитализациях по поводу ХСН, чем пациенты без СД2. В частности, было показано, что при СД2 риск развития ХСН повышается в 1,7–3,3 раза, более того, отмечается линейная зависимость между уровнями гликированного гемоглобина и формированием ХСН [4, 5].

Существует целый ряд механизмов, приводящих к формированию ХСН у пациентов, страдающих СД. Во-первых, это развитие эндотелиальной дисфункции, формирование микроангиопатии, усиление дислипидемии и гиперкоагуляции у данных пациентов [6]. Во-вторых, сюда можно отнести группу механизмов, включающую стойкую гипергликемию, декомпенсацию углеводного обмена, выраженную вариабельность гликемии и развитие диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии. Значительные колебания уровня гликемии осуществляют свою патологическую роль, вызывая острые и хронические нарушения обмена веществ на клеточном уровне, развивающиеся вследствие прямого глюкозотоксического действия глюкозы. Для кардиоваскулярной нейропатии характерно, в первую очередь, поражение парасимпатического отдела нервной системы, что в сочетании

с гиперактивацией симпатической нервной системы, свойственной для пациентов с СД2, приводит к усилению нагрузки на миокард, его дальнейшему повреждению и ремоделированию, а также провоцирует активацию нейрогуморальных механизмов, эффект которых заключается в усилении гликемии. Другим важным элементом в развитии поражения миокарда является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Изменения, вызванные совместным действием вышеперечисленных факторов, принято называть диабетической кардиомиопатией. Для нее характерны повышение массы миокарда левого желудочка, увеличение толщины стенок и объемов камер сердца, миокардиальный фиброз и внутриклеточное накопление липидов.

Препараты группы ингибиторов SGLT2

Учитывая распространенность СД в популяции, а также вышеуказанные его эффекты на риски, связанные с развитием ХСН, и, как следствие, снижение продолжительности, качества жизни и повышение затрат ресурсов здравоохранения, необходимо искать новые терапевтические подходы, позволяющие предупредить или замедлить развитие уже сформировавшейся ХСН у пациентов, страдающих СД.

В этом свете все большее внимание привлекают препараты группы ингибиторов SGLT2, осуществляющие фармакологический эффект ингибированием белка-транспортера глюкозы SGLT2 в проксимальном канальце нефрона, что ведет к развитию глюкозурии, посредством которой и достигается гипогликемический эффект [7], и увеличению выделения мочевой кислоты, что также может иметь кардиопротективный эффект, поскольку выявлялись связи повышения уровня мочевой кислоты и поражения сердечно-сосудистой системы [8].

Данные об эффективности ингибиторов SGLT2 при патологии различных органов и систем

На данный момент ведется исследование потенциальных положительных эффектов препаратов данной группы на различные органы и системы. Так, уже появляются первые экспериментальные данные о том, что посредством антиоксидантного действия ингибиторы SGLT2 могут оказывать положительное воздействие на развитие неалкогольной жировой болезни печени, нефропатии, заболеваний нервной системы и онкозаболеваний, осуществлять кардиопротективное действие [9, 10]. Также предполагается наличие такого эффекта, как снижение инсулинорезистентности тканей и улучшение функции β -клеток поджелудочной железы [11]. В частности, в скандинавском когортном исследовании сравнивались пациенты, принимавшие ингибиторы SGLT2 и ингибиторы дипептидилпептидазы 4. В результате было выявлено значимое снижение числа госпитализаций по поводу ХСН и нежелательных

явлений со стороны почек (отношение рисков (ОР) 0,41, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,32–0,52), слуцаев, когда была необходима трансплантация почки (ОР 0,32; 95 % ДИ 0,22–0,47), среди пациентов, принимавших ингибиторы SGLT2, в сравнении с контрольной группой [12]. Другое исследование показало снижение риска прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) до терминальной стадии (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,34–0,65) и снижение смертности от всех причин (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,73–0,93) при приеме блокаторов SGLT2 в большей степени, чем в случае приема других противодиабетических препаратов [13]. Большей выраженности нефропротективного действия удавалось добиться, комбинируя прием этих препаратов с другими, например ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ): снижение альбуминурии на 33,2 % (95 % ДИ 45,4–18,2) при использовании дапаглифлозина в комбинации с иАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II [14]. В основе нефропротективного действия сейчас рассматривается ряд механизмов, таких как снижение внутриклубочкового давления, легкое кетогенное действие (клетки почек поглощают кетоны как энергетический субстрат), усиление натрийуреза и, как следствие, гиповолемический эффект, большая чувствительность к диуретикам, уменьшение энергозатрат на реабсорбцию глюкозы и натрия [15].

Эффективность ингибиторов SGLT2 в предотвращении сердечно-сосудистой патологии

Уже существует целый ряд клинических исследований, показывающих, что применение ингибиторов SGLT2 у пациентов с СД2 ведет к снижению частоты наступления нежелательных сердечно-сосудистых событий и смертей как при сравнении с группой плацебо [16–18], так и при оценке их одновременного применения с другими препаратами. Например, было выявлено снижение риска развития значимых сердечно-сосудистых событий как при приеме блокаторов SGLT2 в комбинации с метформином, так и без него (ОР 0,93; 95 % ДИ 0,87–1,00 и ОР 0,82; 95 % ДИ 0,71–0,96 соответственно), а также риска ХСН и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,73–0,86 и ОР 0,74; 95 % ДИ 0,63–0,87) [19]. Подтверждение эффективности этих препаратов можно найти и в вышедших недавно метаанализах. В частности, было показано, что у группы пациентов, принимавших ингибиторы SGLT2, по сравнению с контрольной группой требовались госпитализации по поводу сердечной недостаточности в 11 % случаев против 16 %, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и от общих причин снизилась на 2 % (9 против 11 % и 11 против 13 % соответственно). Однако к интерпретации подобных результатов следует относиться с большой осторожностью, так как часть авторов признают получение

финансирования со стороны фармацевтических компаний [20]. Другое когортное корейское исследование, в котором выполнялось сравнение эффектов ингибиторов SGLT2 и препаратов группы глиптинов, показало снижение числа госпитализаций, связанных с сердечной недостаточностью (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,76–0,97; $p = 0,017$), снижение смертности от общих причин (ОР 0,85; 95 % ДИ 0,75–0,98; $p = 0,024$) и инсультов (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,77–0,97; $p = 0,010$) и отсутствие влияния на риск инфаркта миокарда [21]. Исходя из благоприятного влияния блокаторов SGLT2, данные препараты возможно рассматривать как рекомендуемые для пациентов с поражениями сердечно-сосудистой системы [22].

Предполагаемые механизмы действия ингибиторов SGLT2

Предполагаемый на сегодня механизм, посредством которого препараты данной группы защищают сердечно-сосудистую систему, заключается в нескольких исследуемых на данный момент эффектах. Первоначально предполагалось, что значимую роль играет снижение уровня гликированного гемоглобина и массы тела. В первые недели приема блокаторов SGLT2 отмечалось снижение массы тела в среднем на 2–3 кг. Начиная примерно с 6-го месяца у большинства пациентов она устанавливалась в одном значении. Однако клинические испытания показали, что эти изменения не оказывают достаточного эффекта на течение ХСН. Также потенциально значимую роль может играть способность ингибиторов SGLT2 влиять на липидный профиль, что выражается в незначительном снижении уровней липопротеидов низкой плотности и триглицеридов и повышении уровня липопротеидов высокой плотности. Сообщалось об их способности незначительно снижать уровень артериального давления (на 3,76 мм рт. ст. – систолического и на 1,83 мм рт. ст. – диастолического). Тем не менее вышеперечисленные механизмы нельзя считать основными: хотя они и могут оказывать положительное влияние, оно ограничено и, более того, еще не было в полной мере изучено и подтверждено. На этом фоне куда значительнее выглядит опосредованное кардиопротективное влияние, достигающееся за счет нефропротективного эффекта и снижения скорости прогрессирования ХБП, которая является значимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Большее значение сегодня придается воздействию данных препаратов на натрийурез. В нормальных условиях через SGLT2 реабсорбируется примерно 5 % натрия. Эти значения повышаются в условиях гипергликемии. Блокирование SGLT2 ведет к уменьшению реабсорбции натрия и объемов циркулирующей жидкости, тем самым снижая преднагрузку на сердце. Это ведет к уменьшению давления наполнения желудочков и постнагрузки, что через снижение артериального

давления и жесткости артерий улучшает субэндокардиальный кровоток. В исследованиях на животных моделях было выявлено, что применение SGLT2-блокаторов вело к уменьшению концентраций внутриклеточных кальция и натрия и увеличению концентрации кальция в митохондриях, что снижает риски смерти от сердечно-сосудистых причин и сердечной недостаточности. Другим предполагаемым механизмом является увеличение продукции кетонов, которые потребляются миокардом в качестве энергетического субстрата, что ведет к повышению гематокрита и увеличению доставки кислорода к миокарду. Помимо перечисленного, в исследованиях на животных было выявлено, что применение блокаторов SGLT2 вело к уменьшению фиброза, окислительного стресса и воспаления в миокарде, увеличению биодоступности оксида азота для эндотелия, улучшению диастолической функции левого желудочка, однако механизмы, приводящие к этому, на данный момент не ясны и требуют дополнительного изучения [23, 24]. Дополнительным положительно влияющим на сердечно-сосудистые исходы фактором выступает собственно противодиабетическое действие ингибиторов SGLT2: благодаря достижению нормогликемии уменьшается прямое токсическое действие глюкозы на клетки.

Побочные эффекты ингибиторов SGLT2

Потенциальные побочные эффекты ингибиторов SGLT2 на данный момент также являются предметом активных исследований. Сейчас к наиболее вероятным и частым побочным эффектам следует отнести инфекции мочевыводящих путей и половых органов (канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин), а также эугликемический кетоацидоз (канаглифлозин и дапаглифлозин). Риск кетоацидоза выше, чем при приеме препаратов сульфонилмочевины, также он выше у пациентов, которые ранее получали инсулин или уже переносили кетоацидоз [25]. При исследовании других возможных побочных эффектов было выявлено, что пациенты, принимавшие ингибиторы SGLT2, чаще сталкивались с необходимостью ампутации нижних конечностей, причины чего до конца не ясны (эмпаглифлозин, канаглифлозин, эртуглифлозин [26]). Также среди побочных эффектов отмечали гангрену Фурнье, рак груди у женщин, рак мочевого пузыря у мужчин, ортостатическую гипотензию и острое почечное повреждение (канаглифлозин, дапаглифлозин). Хотя онкобезопасность препаратов этой группы уже относительно доказана, достоверных и четких исследований в этом направлении пока недостаточно, а результаты некоторых из них иногда противоречивы, в частности, в одних упоминается, что выявлялась связь приема эмпаглифлозина с раком мочевого пузыря, другие исследования ее отрицают [27–30]. Также среди пациентов, принимающих препараты группы блокаторов SGLT2, была замечена повышенная склонность

к переломам. Согласно исследованиям, к наиболее вероятным причинам следует отнести возможность изменения метаболизма костной ткани (изменение микроархитектоники и минеральной плотности костной ткани) вследствие влияния на обмен кальция и фосфатов (препараты группы блокаторов SGLT2 усиливают выделение хлоридов, калия, магния, фосфатов и кальция с мочой). Пока что не представляется возможным окончательно утвердить, является ли это побочное явление типичным для всей группы препаратов или только отдельных ее представителей [31, 32].

Меры профилактики побочных эффектов ингибиторов SGLT2

Имеющиеся на текущий момент данные о побочных эффектах говорят о необходимости тщательного исследования влияния данных препаратов на организм. Части побочных эффектов можно избежать или значительно уменьшить вероятность их развития путем внимательной оценки факторов риска, противопоказаний и инструктирования пациента. В частности, рекомендуется перед назначением препаратов описать пациенту их потенциальную пользу, часто и редко встречающиеся побочные эффекты, правила ухода за ногами (соблюдение гигиены, контроль цвета и целостности кожных покровов), рекомендовать употребление достаточных объемов жидкости, чтобы избежать дегидратации (если к этому нет противопоказаний).

Также проинструктировать пациента о том, как избежать кетоацидоза: сообщить о факторах риска кетоацидоза; рекомендовать избегать дегидратации, сильной утомляемости; отслеживать возникновение диареи, боли в животе, тошноты, рвоты, лихорадки; обращаться к лечащему врачу при возникновении симптомов простудных заболеваний, а также при невозможности поддерживать распорядок приемов пищи на фоне инсулинотерапии. Важно помнить, что следует уделить особое внимание пациентам из менее благополучных слоев населения в связи с их склонностью недостаточно следить за состоянием своего здоровья [33, 34].

Заключение

Учитывая рост распространенности СД2 среди населения, его связь с развитием поражений сердечно-сосудистой системы, уменьшением качества и продолжительности жизни населения и ростом расходов на здравоохранение, необходимо привлечение новых медицинских решений в борьбе с ним. На общем фоне выгодно смотрятся препараты группы ингибиторов SGLT2, которые характеризуются не только гипогликемическим, но и значимым органопротективным эффектом, реализуемым посредством сразу нескольких механизмов. Не оставляет сомнений факт необходимости активного применения и дальнейшего изучения эффектов и клинической безопасности ингибиторов SGLT2.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. Сахарный диабет 2019;22(1S1): 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1
Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 9th edition. *Saharnyi diabet = Diabetes mellitus* 2019;22(1S1): 1–144. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM221S1
2. Ефремова О.А., Камышникова Л.А. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация 2009;67(12):11–24.
Efremova O.A., Kamyshnikova L.A. Modern approaches to the treatment of chronic heart failure. *Nauchnye ведомosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya = Belgorod State University Scientific Bulletin: Medicine. Pharmacy* 2009;67(12):11–24. (In Russ.).
3. Камышникова Л.А., Ефремова О.А. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью при лечении спиронолактоном. Клиническая медицина 2012;90(5):25–8.
Kamyshnikova L.A., Efremova O.A. Structural and functional changes in the myocardium in patients with chronic heart failure in the treatment of spironolactone. *Klinicheskaya medicina = Clinical medicine* 2012;90(5):25–8. (In Russ.).
4. Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res* 2018;122(4):624–38. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586
5. Гостева Е.В. Гендерные особенности метаболических нарушений у пожилых больных с сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса. Научные результаты биомедицинских исследований 2020;6(2):249–60.
DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-9
Gosteva E.V. Gender features of metabolic disorders in elderly patients with heart failure with mid-range ejection fraction. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovanij = Research Results in Biomedicine* 2020;6(2):249–60. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-9
6. Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(6):743–8. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-743-748
Mardanov B.U., Korneeva M.N., Akhmedova E.B. Heart failure and diabetes mellitus: selected issues of etiology and pathogenesis, prognosis and treatment. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6): 743–8. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-743-748
7. Lan N.S.R., Fegan P.G., Yeap B.B. et al. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function:

- current evidence and future directions. *ESC Heart Fail* 2019;6(5):927–35. DOI: 10.1002/ehf2.12505
8. Lytvyn Y., Škrtić M., Yang G.K. et al. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;308(2):F77–83. DOI: 10.1152/ajprenal.00555.2014
 9. Tsai K.F., Chen Y.L., Chiou T.T. et al. Emergence of SGLT2 inhibitors as powerful antioxidants in human diseases. *Antioxidants (Basel)* 2021;10(8):1166. DOI: 10.3390/antiox10081166
 10. Nespoux J., Patel R., Zhang H. et al. Gene knockout of the Na⁺-glucose cotransporter SGLT2 in a murine model of acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020;318(5):F1100–12. DOI: 10.1152/ajprenal.00607.2019
 11. Kaneto H., Obata A., Kimura T. et al. Unexpected pleiotropic effects of SGLT2 inhibitors: pearls and pitfalls of this novel antidiabetic class. *Int J Mol Sci* 2021;22(6):3062. DOI: 10.3390/ijms22063062
 12. Pasternak B., Wintzell V., Melbye M. et al. Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study. *BMJ* 2020;369:m1186. DOI: 10.1136/bmj.m1186
 13. Koh E.S., Han K., Nam Y.S. et al. Renal outcomes and all-cause death associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL 3 Korea). *Diabetes Obes Metab* 2021;23(2):455–66. DOI: 10.1111/dom.14239
 14. Zou H., Zhou B., Xu G. SGLT2 inhibitors: a novel choice for the combination therapy in diabetic kidney disease [published correction appears in *Cardiovasc Diabetol*. 201;17(1):38]. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):65. DOI: 10.1186/s12933-017-0547-1
 15. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б. и др. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2020;23(5):475–91. DOI: 10.14341/DM12123
 - Salukhov V.V., Khalimov Yu.S., Shustov S.B. et al. SGLT2 inhibitors and kidneys: mechanisms and main effects in diabetes mellitus patients. *Saharnyj diabet = Diabetes mellitus* 2020;23(5):475–91. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM12123
 16. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
 17. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
 18. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
 19. Neuen B.L., Arnott C., Perkovic V. et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: a meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(2):382–90. DOI: 10.1111/dom.14226
 20. Gager G.M., Gelbenegger G., Jilma B. et al. Cardiovascular outcome in patients treated with SGLT2 inhibitors for heart failure: a meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:691907. DOI: 10.3389/fcvm.2021.691907
 21. Han S.J., Ha K.H., Lee N. et al. Effectiveness and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in older adults with type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(3):682–91. DOI: 10.1111/dom.14261
 22. Zhang X.L., Zhu Q.Q., Chen Y.H. et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A systemic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7(2):e007165. DOI: 10.1161/JAHA.117.007165
 23. Lytvyn Y., Bjornstad P., Udell J.A. et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation* 2017;136(17):1643–58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012
 24. Durante W., Behnammanesh G., Peyton K.J. 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
 25. Wang L., Voss E.A., Weaver J. et al. Diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes treated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors versus other antihyperglycemic agents: an observational study of four US administrative claims databases. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf* 2019;28(12):1620–28. DOI: 10.1002/pds.4887
 26. Donnan J.R., Grandy C.A., Chibrikov E. et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9(1):e022577. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022577
 27. Tentolouris A., Vlachakis P., Tzeravini E. et al. SGLT2 inhibitors: a review of their antidiabetic and cardioprotective effects. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(16):2965. DOI: 10.3390/ijerph16162965
 28. Pelletier R., Ng K., Alkabbani W. et al. Adverse events associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: an overview of quantitative systematic reviews. *Ther Adv Drug Saf* 2021;12:2042098621989134. DOI: 10.1177/2042098621989134
 29. Shi F.H., Li H., Shen L. et al. Appraisal of non-cardiovascular safety for sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Front Pharmacol* 2019;10:1066. DOI: 10.3389/fphar.2019.01066
 30. Берштейн Л.М. Модифицируется ли онкологическая заболеваемость под влиянием ингибиторов SGLT2? *Сахарный диабет* 2019;22(4):399–402. DOI: 10.14341/DM10119
 - Berstein L.M. Is cancer incidence modified by SGLT2 inhibitors? *Saharnyj diabet = Diabetes mellitus*. 2019;22(4):399–402. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM10119
 31. Ye Y., Zhao C., Liang J. et al. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on bone metabolism and fracture risk. *Front Pharmacol* 2019;9:1517. DOI: 10.3389/fphar.2018.01517
 32. Cianciolo G., De Pascalis A., Gasperoni L. et al. The off-target effects, electrolyte and mineral disorders of SGLT2i. *Molecules* 2020;25(12):2757. DOI: 10.3390/molecules25122757
 33. Dashora U., Gregory R., Winocour P. et al. Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and Diabetes UK joint position statement and recommendations for non-diabetes specialists on the use of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in people with type 2 diabetes (January 2021). *Clin Med (Lond)* 2021;21(3):204–10. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0045
 34. Погурельская Е.П., Дудченко О.В., Ефремова О.А. и др. Приверженность лекарственной терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших мозговую инсульт. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2019;42(1):65–72. DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-1-65-72
 - Pogurelskaya O.P., Dudchenko O.V., Efreмова O.A. et al. Study of the adherence of medicinal therapy patients with cardiovascular diseases and cerebral brain stroke. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya = Belgorod State University Scientific Bulletin: Medicine, Pharmacy* 2019;42(1):65–72. (In Russ.). DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-1-65-72

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

А.Н. Паюдис: разработка концепции и дизайна исследования, обзор литературы, перевод литературы, написание статьи;

О.А. Ефремова: написание статьи, обзор литературы;

Л.А. Камышникова: научная консультация, обзор литературы;

Ю.С. Павлова: научное редактирование статьи, перевод литературы;

О.В. Дудченко: научное редактирование статьи;

И.И. Хамнагадаев: научное редактирование статьи;

Т.П. Голивец: научная консультация статьи.

Authors' contributions

All authors made a significant contribution to preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

A.N. Payudis: development of the concept and design of the study, literature review, translation of literature, writing an article;

O.A. Efremova: article writing, literature review;

L.A. Kamyshnikova: scientific consultation, literature review;

Iu.S. Pavlova: scientific editing of the article, translation of literature;

O.V. Dudchenko: scientific editing of the article;

I.I. Khamnagadaev: scientific editing of the article;

T.P. Golivets: scientific consultation of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Н. Паюдис / A.N. Payudis: <https://orcid.org/0000-0002-3456-4782>

О.А. Ефремова / O.A. Efremova: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>

Л.А. Камышникова / L.A. Kamyshnikova: <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>

Ю.С. Павлова / Iu.S. Pavlova: <https://orcid.org/0000-0001-9958-2917>

О.В. Дудченко / O.V. Dudchenko: <https://orcid.org/0000-0003-1706-6738>

И.И. Хамнагадаев / I.I. Khamnagadaev: <https://orcid.org/0000-0001-8541-0364>

Т.П. Голивец / T.P. Golivets: <https://orcid.org/0000-0002-5308-8072>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 25.04.2022. Принята к публикации: 04.08.2022

Article submitted: 25.04.2022. Accepted for publication: 04.08.2022