

ИНГИБИТОРЫ SGLT2 И ПОЧКИ: МЕХАНИЗМЫ И ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© В.В. Салухов*, Ю.Ш. Халимов, С.Б. Шустов, С.И. Попов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является причиной развития диабетической нефропатии — осложнения, определяющего высокую степень инвалидизации и смертности таких пациентов. Существовавшие до недавнего времени подходы к нормализации уровня глюкозы не имели существенной возможности воздействия на исходы поражения почек при диабете. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) представляют собой новый класс сахароснижающих препаратов, которые улучшают гликемический контроль благодаря инсулинонезависимому механизму действия, связанному с увеличением экскреции глюкозы с мочой. В обзоре представлен анализ результатов исследований, посвященных одному из плеiotропных действий этой группы препаратов — нефропротективному. Приведенные материалы позволяют судить о свойствах ингибиторов SGLT2 снижать риск развития, темпы прогрессирования альбуминурии, сохранять скорость клубочковой фильтрации, уменьшать частоту терминальной почечной недостаточности и нуждаемость в заместительной почечной терапии у больных СД2. В статье приводятся и анализируются существующие в настоящее время гипотезы механизма действия этих сахароснижающих препаратов. Рассматривается риск наиболее распространенных почечных осложнений при применении ингибиторов SGLT2. Указаны практические аспекты применения ингибиторов SGLT2 в современных алгоритмах оказания помощи больным СД2, а также перспективы новых рандомизированных клинических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; диабетическая нефропатия; почечная недостаточность; альбуминурия; скорость клубочковой фильтрации; нефропротекция; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

SGLT2 INHIBITORS AND KIDNEYS: MECHANISMS AND MAIN EFFECTS IN DIABETES MELLITUS PATIENTS

© Vladimir V. Salukhov*, Yurii Sh. Khalimov, Sergey B. Shustov, Sergey I. Popov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the cause of the development of diabetic nephropathy — a complication that determines the high degree of disability and mortality of such patients. Until recently, approaches to normalizing glucose levels did not have a significant possibility of influencing the outcome of kidney damage in diabetes. Type 2 sodium glucose cotransporter inhibitors (SGLT2) are a new class of glucose-lowering drugs that improve glycemic control due to an insulin-independent mechanism of action associated with increased urinary glucose excretion. The review provides an analysis of the results of studies on the assessment of nephroprotective actions — one of the pleiotropic actions of this drugs group. These materials show the properties of SGLT2 inhibitors to reduce the risk of developing and the progression of albuminuria, to save glomerular filtration rate, to reduce the frequency of end-stage renal disease and the need for renal replacement therapy in patients with T2DM. The article gives and analyzes the currently existing hypotheses of the mechanism of action of these glucose-lowering drugs. The risk of the most common renal complications with the use of SGLT2 inhibitors is considered. The practical aspects of the use of SGLT2 inhibitors in modern algorithms for the care of patients with T2DM are indicated, as well as the prospects for new randomized clinical trials.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; end-stage renal disease; albuminuria; glomerular filtration rate; nephroprotection; type 2 sodium glucose cotransporter inhibitors

Диабетическая нефропатия (ДН) — одно из основных осложнений сахарного диабета (СД), обуславливающее снижение выживаемости этой категории больных. Известно, что поражение почек при СД2 развивается у 40–60% больных, а финалом ДН является терминальная почечная недостаточность (ТПН), которая в структуре смертности больных СД2 составляет 1,5–3% [1, 2]. При этом в мире ТПН в более чем 80% случаев вызывается либо СД, либо гипертонической болезнью, либо их комбинацией [3]. Важно отметить, что СД2 в западных странах является самой частой причиной развития по-

чечной недостаточности. В РФ, по данным Федерального регистра сахарного диабета, на 2016 г. средняя частота встречаемости ДН составляет 23% среди больных СД с продолжающейся за последние 4 года тенденцией к увеличению распространенности этого осложнения при СД 1 типа (СД1) в 1,1 раза и СД2 — в 1,3 раза [4].

Наличие СД2 заметно повышает риск развития ишемической болезни сердца, инсульта и заболеваний периферических сосудов. Повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний связано как собственно с самим СД2 (в 2–4 раза), так и с большей распространенностью других

факторов риска (дислипидемия, артериальная гипертензия, избыточная масса тела и др.) у этих больных [1]. Риск смерти от сердечно-сосудистых событий у больных СД в 2 раза выше, чем вероятность развития ТПН, однако прогрессирование ДН увеличивает риск развития патологии сердечно-сосудистой системы у больных СД [4].

Таким образом, с целью уменьшения смертности и инвалидизации больных СД с поражением почек за последние десятилетия сформировалась отдельная стратегия лечения — нефропротективная терапия. Основными задачами нефропротективной терапии пациентов с ДН являются уменьшение альбуминурии, купирование гипертензии (системной и внутриклубочковой), достижение целевых значений гликемии [5].

Первые две задачи из перечисленных в настоящее время достигаются применением препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), а также блокаторов кальциевых каналов. Последнюю задачу успешно решали противодиабетические препараты, некоторые из которых рассматривались в качестве нефропротективных. Однако в повседневной практике достаточно часто специалист-эндокринолог или нефролог встречает мультиморбидного пациента, принимающего медикаменты-нефропротекторы всех известных групп, но не достигшего целевых значений артериального давления, гликемии и альбуминурии, с продолжающимся снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). Появление новых препаратов с возможностью многофакторного воздействия на звенья кардиоренального континуума стало насущной необходимостью. Сегодня ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) являются одним из самых инновационных классов сахароснижающих препаратов [6]. Их применение обеспечивает для пациентов ряд значимых клинических преимуществ, к которым, помимо уменьшения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), можно отнести снижение массы тела и артериального давления. Кроме того, в ходе многочисленных исследований получены убедительные данные об отдаленных эффектах данной группы препаратов во влиянии на сердечно-сосудистую систему и почки. За последние годы проведен ряд рандомизированных клинических исследований (РКИ), результаты которых определили новое понимание патогенетических механизмов СД2 и, наряду с этим, поставили множество вопросов о причинах столь выдающейся эффективности ингибиторов SGLT2 в коррекции почечных исходов [7–9].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПОЧЕК И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНЫХ КОТРАНСПОРТЕРОВ 1 И 2 ТИПА ПРИ НАРУШЕНИЯХ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Механизмам почечной реабсорбции глюкозы в норме и при СД в настоящий момент уделяется большое внимание. Главная роль в них принадлежит SGLT2, кодирующемуся геном *SLC5A*. На сегодняшний день известно 13 типов котранспортеров семейства SGLT, наиболее подробно из которых изучены первые два типа: SGLT1 и SGLT2, имеющие различные функциональные особенности. В проксимальном канальце нефрона в сегменте S1 функционирует механизм вторичного активного транспорта, который в апикальной мембране осуществляется белком-котранспортером

SGLT2. Этот котранспортер обладает низкой аффинностью, но большой емкостью, он одновременно и однонаправленно переносит натрий (Na^+) и глюкозу в соотношении 1:1. Катион натрия, проходящий через апикальную мембрану эпителиальных клеток проксимального канальца, создает электрохимический градиент, который позволяет глюкозе пассивно проникать в клетку. С помощью SGLT2 к концу проксимального извитого канальца реабсорбируется около 90% профильтровавшегося количества глюкозы [10].

Дистальнее по нефрону в S3-сегменте проксимального канальца находится еще один белок-котранспортер — SGLT1, расположенный также на апикальной мембране, но обладающий низкой емкостью и высокой аффинностью. Важной особенностью SGLT1 является способность переносить на одну молекулу глюкозы два катиона натрия. Большое количество энергии за счет большего числа катионов натрия позволяет SGLT1 транспортировать оставшуюся глюкозу более эффективно по более выраженному электрохимическому градиенту, доводя содержание глюкозы во вторичной моче практически до нуля.

Переход глюкозы, поступившей из просвета канальца, в кровь окологанальцевых капилляров является пассивным. Он обеспечивается переносчиком GLUT2, который находится в базальной мембране и движим химическим градиентом глюкозы (так называемая облегченная диффузия). Реабсорбция глюкозы происходит большей частью в начальных отделах проксимального канальца. Если увеличивается профильтровавшееся количество глюкозы, то по мере насыщения переносчиков в начальных отделах проксимального канальца в процесс реабсорбции вовлекаются дистальные сегменты проксимального канальца, и ценная для организма глюкоза практически полностью реабсорбируется [10].

Важную роль в отведении Na^+ из внутриклеточных к внеклеточным пространствам играет натрий-калиевая помпа (натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза, Na^+/K^+ -АТФаза), располагающаяся в базальной мембране клетки. Осуществляемый Na^+/K^+ -АТФазой активный перенос Na^+ не только обеспечивает реабсорбцию натрия из канальцев в кровь, но и поддерживает его низкую внутриклеточную концентрацию, что позволяет обеспечивать пассивный транспорт глюкозы из почечного канальца внутрь клетки [11].

Важно отметить, что глюкозурия — это существующий и в некотором смысле физиологичный механизм отведения глюкозы для человека, чей уровень гликемии достигает порогового значения около 10 ммоль/л (так называемый почечный порог). Тем не менее этот порог индивидуален и может находиться в диапазоне приблизительно 5,5–13 ммоль/л, однако наличие СД его повышает до 11–13 ммоль/л и таким образом усугубляет гипергликемию. Причина этого феномена кроется, по-видимому, в увеличении экспрессии SGLT1/2, что подтверждают экспериментальные исследования на мелких лабораторных животных. Вместе с тем у пациентов с СД и ДН в почечной ткани также зарегистрирована повышенная экспрессия SGLT1/2 и мПНК, что определяет более высокую реабсорбционную способность к глюкозе [12]. Повышение экспрессии SGLT1/2, в свою очередь, объясняется тем обстоятельством, что гипергликемия, увеличивая продукцию ангиотензина II, вызывает гиперплазию и гипертрофию проксимальных канальцев с последующей более выраженной реабсорбцией глюкозы и натрия.

Натрийурез — это второй важнейший эффект ингибирования SGLT2, который непосредственно ассоциирован с глюкозурией. Однако можно предположить, что натрийурез может носить преходящий характер, поскольку вызываемая им активация ПААС будет способствовать компенсаторному увеличению реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона. Через некоторое время выведение избытка натрия, индуцированное гипергликемией, прекратится, и установится новый — сниженный относительно исходного — баланс натрия в организме [13].

В проксимальном канальце нефрона, помимо натрий-глюкозных котранспортеров, локализуется натрий-водородный обменник 3 типа (NHE3), который также способствует реабсорбции натрия. В экспериментальных исследованиях на мелких лабораторных животных показано, что флоризин, ингибируя SGLT1 и SGLT2, одновременно опосредованно блокировал натрий-водородный обменник, *in vitro* усиливая SGLT1/2-связанный натрийурез [14]. В отсутствие исследований на селективных препаратах, в настоящее время неизвестно, с каким именно котранспортером (SGLT1 или SGLT2) ассоциирован механизм влияния NHE3 на обратный захват натрия, но предполагается большее преобладание связи NHE3 с SGLT2 [15].

Гемодинамическая регуляция в нефроне осуществляется через изменение концентрации натрия, который выступает своеобразным индикатором адекватности почечного кровотока. В случае уменьшения доставки натрия к macula densa (плотное пятно), которое чаще вызывается гипотензией, кровопотерей, снижением объема циркулирующей крови (ОЦК), в канальцевой эпителиальной клетке ухудшается высвобождение аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) через базолатеральную мембрану, вследствие чего снижается выработка аденозина. Деактивация аденозинового рецептора приводит к расширению приносящей артериолы в целях сохранения почечного кровотока и давления в клубочковых капиллярах. Этот адаптивный физиологический феномен получил название канальцево-клубочковая обратная связь (ККОС) и обусловлен необходимостью предотвращать повреждение почки и падение рСКФ в условиях снижения почечной перфузии. Однако на фоне гипергликемии вследствие вышеописанного роста активности SGLT1/2 также происходит снижение натрийуреза, и механизм ККОС вместо защиты почки участвует, таким образом, в формировании внутриклубочковой гипертензии, гиперfiltrации и прогрессирования ДН [16] (рис. 1 А).

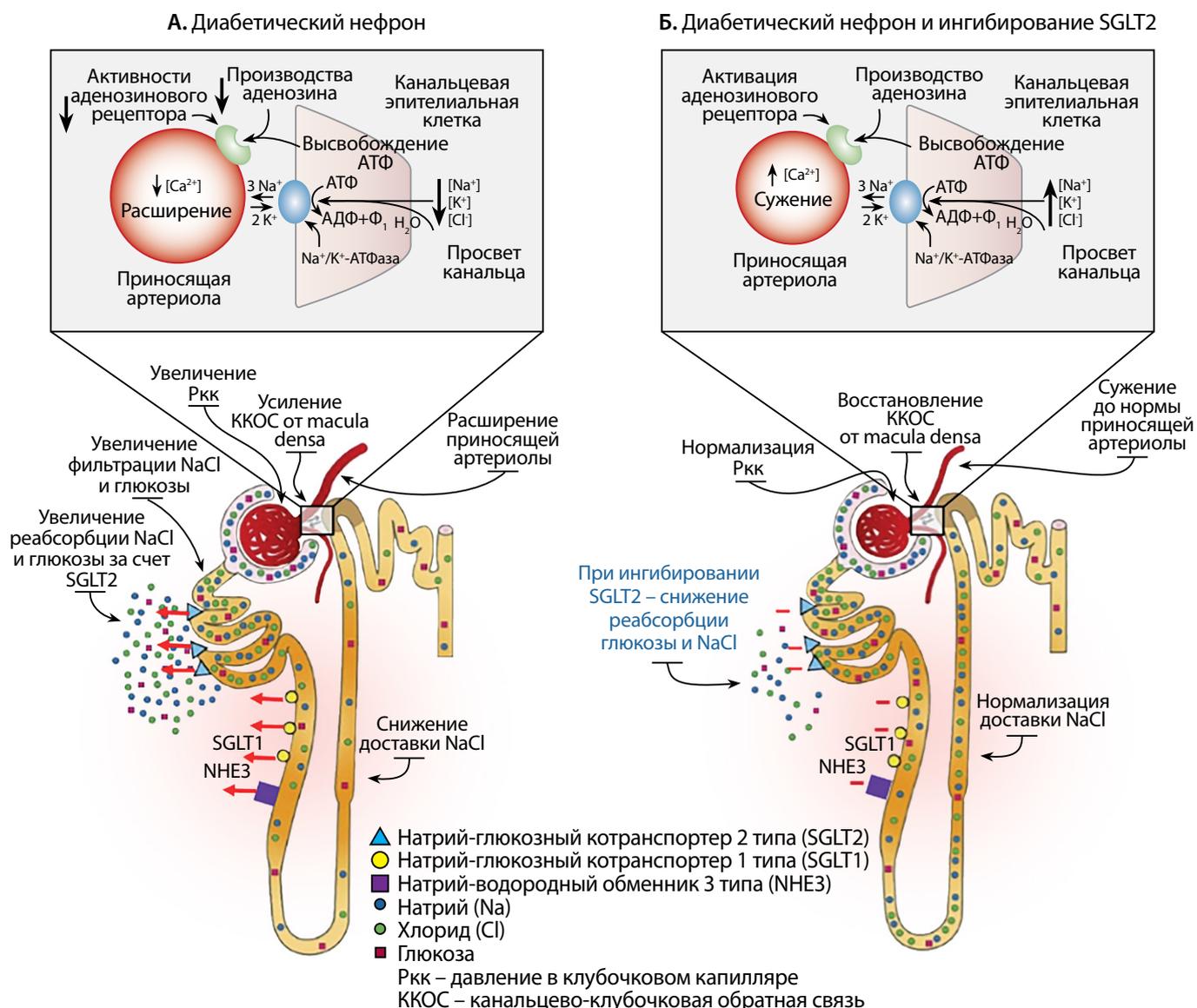


Рис. 1. Гемодинамическая регуляция в нефроне при сахарном диабете и после приема ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (адаптировано [16]).

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ SGLT2 НА ПОЧЕЧНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПО ДАННЫМ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На настоящий момент завершено 4 крупных РКИ препаратов из класса ингибиторов SGLT2 у больных СД2: EMPA-REG OUTCOME, посвященное эмпаглифлозину, CANVAS Program (CANVAS, CANVAS-R) и CREDENCE, в ходе которых оценивался канаглифлозин, и DECLARE-TIMI 58, изучавшее влияние дапаглифлозина [7–9, 17] (табл. 1).

Все четыре исследования сравнивали ингибиторы SGLT2 с плацебо. Три из них были спланированы для оценки кардиоваскулярной безопасности (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE-TIMI 58) — первичной комбинированной точки MACE (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, кардиоваскулярная смерть), но данные по почечным событиям также документировались и были опубликованы. Исследование CREDENCE планировалось по оценке влияния канаглифлозина на время до наступления первичной конечной почечной точки у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). В перечисленные исследования суммарно вошли 38 723

Таблица 1. Дизайн рандомизированных клинических исследований, посвященных ингибиторам SGLT2 (почечные критерии)

	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	DECLARE-TIMI 58	CREDENCE
Препараты исследования	Эмпаглифлозин 10 мг и эмпаглифлозин 25 мг / плацебо	Канаглифлозин / плацебо	Дапаглифлозин / плацебо	Канаглифлозин / плацебо
Популяционная характеристика	СД2 с подтвержденным ССЗ	СД2 с подтвержденным ССЗ или множественными факторами риска	СД2 с подтвержденным ССЗ или множественными факторами риска	СД2 + ХБП
Критерии включения/исключения				
рСКФ (метод оценки)	Не менее 30 мл/мин/1,73 м ² (MDRD)	Не менее 30 мл/мин/1,73 м ² (не менее 60 мл/мин/1,73 м ² для получающих метформин) (MDRD)	Не менее 60 мл/мин (Cockcroft-Gault)	Более 30 мл/мин/1,73 м ² и менее 90 мл/мин/1,73 м ² (СКД-EPI)
Альбуминурия	Любое значение	Любое значение	Любое значение	От 300 до 5000 мг/г
Сопутствующая терапия, влияющая на функцию почек	Отсутствие терапии системными стероидами	Отсутствие иммуносупрессивной терапии	Отсутствие терапии системными стероидами	Наличие сопутствующей терапии иАПФ или БРА. Отсутствие иммуносупрессивной терапии
Дополнительные критерии	-	-	Отсутствие хронического цистита и/или рецидивирующей ИМП в анамнезе	Отсутствие недиабетической нефропатии в анамнезе
Почечные точки				
Комбинированная	Удвоение ККр со снижением рСКФ до 45 мл/мин/1,73 м ² , начало постоянной ЗПТ или смерть от почечных причин; альбуминурия более 300 мг/г	Снижение рСКФ не менее чем на 40%, постоянная ЗПТ или смерть от почечных причин	Снижение рСКФ не менее чем на 40% до менее чем 60 мл/мин/1,73 м ² (СКД-EPI); ТПН или смерть от почечных или кардиоваскулярных причин	Удвоение ККр, ТПН или смерть от почечных или кардиоваскулярных причин
Другие критерии	Прогрессирование нефропатии (развитие альбуминурии впервые в жизни более 30 мг/г или более 300 мг/г)	Развитие альбуминурии более 300 мг/г	-	-

Примечания: СД2 — сахарный диабет 2 типа; ССЗ — заболевание сердечно-сосудистой системы; ХБП — хроническая болезнь почек; ККр — креатинин крови; ТПН — терминальная почечная недостаточность; ЗПТ — заместительная почечная терапия; ИМП — инфекция мочевых путей; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II; MDRD — Modification of Diet in Renal Disease, формула Levey A.S.; СКД-EPI — формула Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

пациента, их средний возраст составил 63,0–63,9 года, 35% больных были женского пола. Доля больных с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² составила от 7,4% в DECLARE-TIMI 58 до 58,9% в исследовании CREDENCE (табл. 2). Во всех исследованиях исходная СКФ у пациентов была выше 30 мл/мин/1,73 м². Большинство участников из трех исследований кардиоваскулярного профиля отличались низким уровнем альбуминурии — менее 30 мг/г у 59,4–69,1% больных. Высокий уровень альбуминурии (более 300 мг/г) являлся критерием включения только для исследования CREDENCE. В этом же исследовании обязательным критерием включения была терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов к ангиотензину II. В других исследованиях указанные препараты принимали около 80% больных [18].

В результате обсуждаемых исследований у больных на фоне приема препаратов были продемонстрированы сердечно-сосудистые преимущества, а в случае применения эмпаглифлозина у больных очень высокого кардиоваскулярного риска произошло 38% снижение относительного риска (ОР) смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с плацебо, 32% снижение ОР общей смертности по сравнению с плацебо [19].

В рамках темы обзора наиболее интересно влияние ингибиторов SGLT2 на почечные события, продемонстрированные в данных РКИ. Результаты оценивали по комбинированной почечной точке — возникновению нефропатии или ее прогрессированию (с некоторым варьированием суррогатных критериев). Как следует из рис. 2, пациенты, принимавшие эмпаглифлозин,

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов в рандомизированных клинических исследованиях, посвященных ингибиторам SGLT2

Показатель	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	DECLARE- TIMI 58	CREDENCE
Количество пациентов, n	7020	10 142	17 160	4 401
Длительность исследования, годы	3,1	3,6	4,2	2,6
Возраст пациентов, годы	63,1	63,3	63,8	62,9
ИМТ, кг/м ²	30,6	31,9	32,1	31,4
HbA _{1c} , %	8,1±0,8	8,2±0,9	8,3±1,2	8,3±1,3
Длительность СД2, годы	—*	13,5	11	15,5
Доля пациентов с подтвержденными ССЗ, %	99	66	41	50,5
Средняя СКФ, %	74	76	85	56
Средняя доля пациентов с альбуминурией > 30 мг/г, %	40,6	30,2	30,2	99,3
Доля пациентов, получающих базальную инсулинотерапию, %	48	50	41	66

Примечание: СД2 — сахарный диабет 2 типа; ИМТ — индекс массы тела; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; * >10 лет — 57%

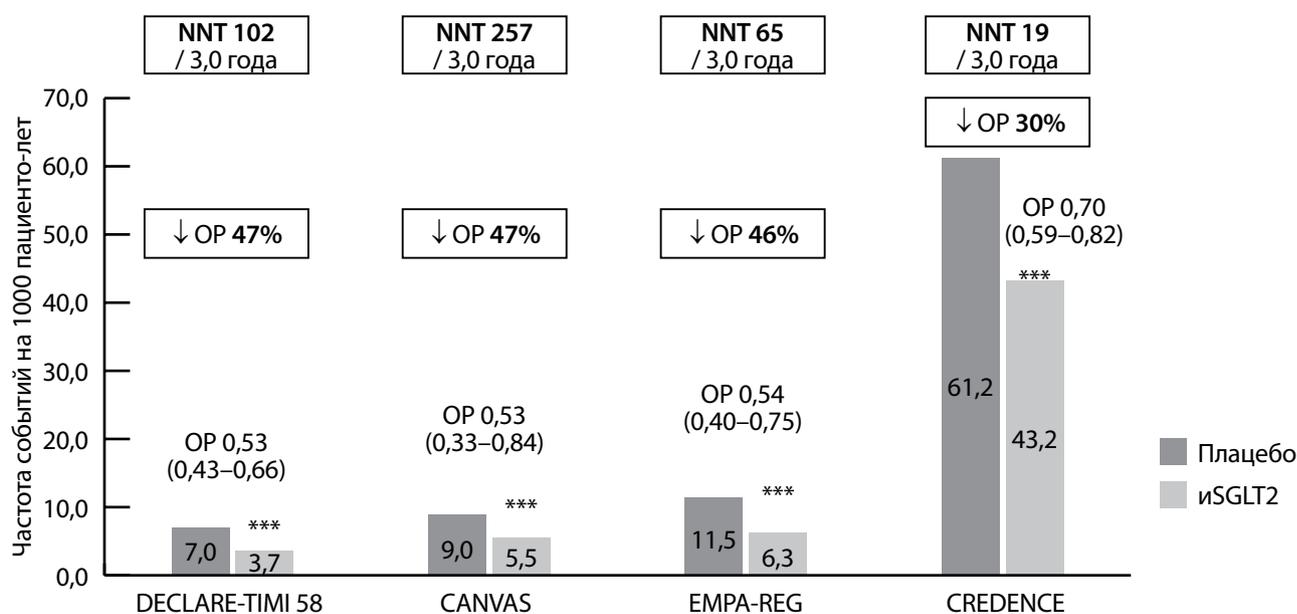


Рис. 2. Влияние терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера на комбинированные почечные точки по результатам рандомизированных клинических исследований (адаптировано [23, 24]).

*** — $p < 0,001$

NNT — число больных, нуждающихся в лечении изучаемым препаратом в течение обозначенного количества лет, чтобы предотвратить один указанный неблагоприятный исход (показатель тем лучше, чем меньше значение и короче срок); ОР — относительный риск

Таблица 3. Основные почечные результаты в исследованиях кардиоваскулярной безопасности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2

Показатель	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	DECLARE- TIMI 58	CREDENCE
ОР достижения комбинированной почечной точки	0,54 (0,4–0,75)	0,53 (0,33–0,84)	0,53 (0,43–0,66)	0,7 (0,59–0,82)
Снижение ОР, %	46	47	47	30
Общая смертность в группе плацебо, на 1000 пациенто-лет	28,6	19,5	16,4	
NNT* комбинированной почечной точки в пересчете за 3,0 года	65	257	102	19
Удвоение креатинина	0,56 (0,39–0,79)	0,5 (0,3–0,84)	-	0,6 (0,48–0,76)
NNT удвоения креатинина в пересчете за 3,0 года	80	278	-	26

Примечания: * NNT — число больных, нуждающихся в лечении изучаемым препаратом в течение обозначенного количества лет, чтобы предотвратить один указанный неблагоприятный исход (показатель тем лучше, чем меньше значение и короче срок); ОР — относительный риск.

или канаглифлозин, или дапаглифлозин, по сравнению с группой плацебо характеризовались значительно более низким риском возникновения нефропатии или ее ухудшения, что позволяет уверенно отнести ингибиторы SGLT2 к препаратам с нефропротективной активностью (табл. 3) [20]. Примечательно, что в исследованиях кардиоваскулярной безопасности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями эмпаглифлозин имел преимущество во влиянии на вторичную комбинированную почечную точку по сравнению с другими ингибиторами SGLT2: этот препарат характеризовался меньшим числом больных, нуждающихся в лечении изучаемым препаратом в течение 3 лет, что отражает терапевтическую мощь воздействия препарата на данный показатель [21]. Вместе с тем исследование CREDENCE продемонстрировало, что в выборке пациентов с СД2 и выраженной ДН канаглифлозин показал еще более заметное влияние на снижение первичной комбинированной почечной точки, однако так и не достиг значимого эффекта в снижении сердечно-сосудистой смертности [17].

Важно отметить, что исследование CREDENCE было преждевременно остановлено через 2,6 года, поскольку промежуточный анализ показал, что в популяции больных СД2 с высоким риском развития ТПН добавление канаглифлозина к нефропротективной терапии (включая блокаторы РААС в максимально переносимой дозе у всех пациентов) позволяет на 30% снизить риск первичной конечной точки (удвоение креатинина крови, ТПН или летальный исход от почечных/кардиоваскулярных причин). Необходимо акцентировать внимание на нескольких ключевых особенностях полученных результатов в этом исследовании, изучавшем прогностически неблагоприятную когорту пациентов. Во-первых, нефропротективный эффект канаглифлозина сохранялся в подгруппе с ХБП С3б (рСКФ 30–45 мл/мин; ОР=0,75; ДИ 0,59–0,95), что делает оптимистичной перспективу курации пациентов с выраженной почечной патологией. Во-вторых, влияние препарата на такой маркер прогрессирования ХБП, как удвоение сывороточного креатинина, было еще более существенно по сравнению

с первичной комбинированной почечной точкой и составило 0,60 (ДИ 0,48–0,76). В-третьих, нефропротективный эффект сопровождался устойчивым снижением альбуминурии в группе канаглифлозина на 31% даже через 6 мес после начала терапии, что имеет высокую прогностическую связь с более благоприятными отдаленными почечными исходами. В-четвертых, более медленное снижение рСКФ на канаглифлозине с межгрупповой разницей в 1,52 мл/мин в год по сравнению со стандартным лечением сохранялось в течение всего периода наблюдения, и это убедительно демонстрирует уменьшение выраженности почечного повреждения у пациентов со столь скомпрометированной почечной функцией. Наконец, что весьма важно, нефропротективный эффект был получен у пациентов на оптимальной терапии блокаторами РААС, при этом его выраженность была более существенна по сравнению с результатами исторических исследований, посвященных влиянию РААС на похожую когорту больных [22].

В процессе обсуждаемых исследований 252 пациента достигли конечной почечной точки: у них были выявлены показания к проведению диализа или трансплантации почки, или же больные погибли от почечной патологии. 335 больных достигли ТПН. У 967 пациентов были зарегистрированы существенное снижение функции почек, ТПН или летальный исход от почечной патологии. В 2323 случаях описано существенное снижение функции почек, ТПН или летальный исход от почечной или сердечно-сосудистой патологии. У 943 больных отмечали эпизоды острого повреждения почек [18].

По данным метаанализа В. Neuen и соавт., лечение ингибиторами SGLT2 ассоциировалось с 33% снижением риска диализа, трансплантации или смерти от почечных причин по сравнению с плацебо. Риск ТПН при приеме препаратов исследования снижался на 35%, причем различия между разными ингибиторами SGLT2 отсутствовали. На 42% снижался риск достижения комбинированной почечной точки (существенное снижение функции почек, ТПН или летальный исход от почечной патологии), также без существенных различий между исследованиями. Несмотря на данные об улучшении прогноза

в отношении комбинированной почечной точки у больных с различной альбуминурией, метаанализ показал слишком высокую гетерогенность выборки и отсутствие достоверных данных об уменьшении частоты неблагоприятных исходов у этих больных. Аналогичная ситуация сложилась при сравнении групп пациентов, использовавших и не использовавших блокаторы РААС: несмотря на улучшение прогноза на 10%, значимость этих данных из-за гетерогенности групп подвергнута сомнению и, вероятно, нуждается в дальнейшей оценке [18].

Эффект ингибиторов SGLT2 в отношении сохранения рСКФ у больных СД2 по сравнению с плацебо всегда характеризовался позитивным влиянием, однако в различных исследованиях варьировался по значению. Так, в исследовании CANVAS Program он оценивался в 0,85 мл/мин/1,73 м² в год, тогда как в исследовании CREDENCE в среднем составил 4,59 мл/мин/1,73 м² в год [18]. На примере канаглифлозина это подчеркивает общую тенденцию, характерную для ингибиторов SGLT2: чем более выражены патологические изменения, привнесенные заболеванием, тем более заметное и действенное влияние оказывает препарат за короткий срок его применения.

В одном из ранних исследований дапаглифлозина в течение 104 нед у больных СД2 с умеренным снижением почечной функции была отмечена тенденция к снижению альбуминурии до более низкой категории [25]. В этой работе пациентов разделяли на три категории по соотношению альбумин/креатинин мочи (А/Кр): от 0 до 30 мг/г (А1), от 30 до 300 мг/г (А2) и более 300 мг/г (А3). Среди пациентов, получавших дапаглифлозин (2 группы обследуемых, получавших препарат в дозировке 5 или 10 мг, всего 168 больных), у 38 человек к 104-й неделе наблюдения категория альбуминурии снизилась, хотя у 18 пациентов альбуминурия выросла. В группе больных, получавших плацебо, примерно у равного числа пациентов к 104-й неделе выросла или снизилась альбуминурия (12 и 9 человек соответственно) [26]. Аналогично приведенному выше исследованию, в работе, посвященной изучению больных СД2 с ХБП, было показано, что добавление эмпаглифлозина к обычной терапии ассоциировалось со снижением альбуминурии на протяжении 52 нед наблюдения [27]. В конце периода лечения сравнение групп больных с ХБП 3 стадии показало, что в группе получавших терапию эмпаглифлозином было больше больных, у которых альбуминурия снизилась с категории А3 до А2 или с А2 до А1 по сравнению с группой плацебо (32,6%, n=14 с эмпаглифлозином 25 мг против 8,6%, n=3 с плацебо, или 27,5%, n=14 с эмпаглифлозином 25 мг против 21,4%, n=15 с плацебо соответственно).

Лечение канаглифлозином больных СД2 с ХБП также было ассоциировано с уменьшением тубулоинтерстициального повреждения [28]. В японском исследовании, включавшем 42 больных СД2, на протяжении 52 нед обследуемые получали канаглифлозин в дозе 100 мг в дополнение к обычной терапии. Оценивали показатели альбуминурии и маркеры поражения тубулоинтерстиция (LFABP; N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза; β2-микроглобулин). В результате исследователями было продемонстрировано снижение альбуминурии и признаков поражения клеток канальцев.

Таким образом, ингибиторы SGLT2 уменьшают долю пациентов с прогрессирующей альбуминурией и улучшают почечную функцию от макро- до микроальбуминурии, а также замедляют снижение рСКФ у пациентов с СД2. По данным исследований EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program и CREDENCE, а также DECLARE-TIMI 58, назначение иSGLT2 снижает вероятность развития и прогрессирования ДН, что позволяет считать назначение глифлозинов обоснованным на ранних этапах ее формирования, а также в случае выраженного снижения почечной функции [29].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНГИБИРОВАНИЯ SGLT2, ОПРЕДЕЛИВШИЕ ПОЗИТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ПОЧЕЧНЫЕ ИСХОДЫ

Важнейшую роль в патогенезе ДН играют повышение рСКФ и увеличение внутриклубочкового давления, инициированные хронической гипергликемией. Повышение рСКФ > 135 мл/мин/1,73 м² обычно определяется как клубочковая гиперфльтрация и отражает ранний этап формирования ДН. Однако при постепенном снижении общего количества функционирующих нефронов рСКФ снижается, еще больше усугубляя гиперфльтрацию на уровне отдельно взятого нефрона. Экспериментально установлено, что для отдельного нефрона гиперфльтрация представляет собой фактор риска прогрессирования ДН и является маркером внутриклубочковой гипертензии. Внутриклубочковая гипертензия, в свою очередь, инициирует механическое раздражение прилежащих структур клубочка, что способствует гиперпродукции коллагена и накоплению его в области мезангиума, начальным склеротическим процессам, нарушению архитектоники и проницаемости базальной мембраны клубочка.

Ингибиторы SGLT2, замедляя снижение почечной функции и уменьшая выраженность альбуминурии, а также ее новые случаи у больных СД2, демонстрируют, таким образом, однозначные нефропротективные свойства всего класса препаратов. Несмотря на большое количество проведенных экспериментальных и клинических исследований, неоднозначными остаются те благотворные механизмы, которые приводят к такому улучшению почечных исходов. В настоящее время существует несколько гипотез, объясняющих положительное воздействие ингибиторов SGLT2 на почечную функцию [30].

Гипотеза преодоления глюкозотоксичности

Нефропротективные эффекты ингибиторов SGLT2 хотя бы отчасти могут быть связаны с их хорошим сахароснижающим действием, поскольку известно, что улучшение гликемического контроля снижает риск микрососудистых осложнений. При этом иSGLT2 снижают глюкозотоксичность и инсулинорезистентность — те факторы, которые отрицательно влияют на состояние структур нефрона и в целом почечной ткани. Следует отметить и то, что снижение реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах приводит к уменьшению прямого повреждения канальцевого эпителия, обусловленного глюкозотоксичностью [31]. Однако снижение гликемии не может полностью объяснить нефропротективные эффекты ингибиторов SGLT2, которые проявляются только через

несколько месяцев их приема. Более того, многие классы противодиабетических препаратов, несмотря на хороший сахароснижающий потенциал, не связаны с долгосрочным положительным влиянием на почечную функцию. Таким образом, по-видимому, нефропротективные механизмы ингибирования SGLT2 лежат за пределами контроля гликемии.

Гемодинамическая (или канальцевая) гипотеза

Наиболее популярной и правдоподобной теорией, объясняющей положительное влияние ингибиторов SGLT2 на почки, является так называемая гемодинамическая, или канальцевая, гипотеза, объясняющая снижение внутриклубочкового давления.

В соответствии с этой теорией расширенная афферентная артериола по механизму, описанному выше, определяет развитие внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации, а механизм ККОС снижает свою функциональную активность (рис. 1 Б). При ингибировании SGLT2 возрастает натрийурез, и, таким образом, повышается доставка Na^+ к macula densa [16]. Увеличение концентрации Na^+ активирует механизм ККОС, приводя к увеличению продукции аденозина, активации аденозинового рецептора и сужению приносящей артериолы в клубочке. Как следствие этого, происходит снижение внутриклубочковой гипертензии, рСКФ и альбуминурии [32]. По-видимому, быстрым снижением гиперфльтрации после начала приема ингибиторов SGLT2 и объясняется начальная депрессия рСКФ, а уменьшением внутриклубочковой гипертензии — снижение альбуминурии.

Канадские исследователи показали, что в течение 6 нед лечения дапаглифлозин снижал альбуминурию на 43,9% (95% ДИ 30,3–54,8) и рСКФ на 5,1 (95% ДИ 2,0–8,1) мл/мин/1,73 м². Кроме того, прием препарата снижал содержание в моче таких маркеров повреждения, как KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) и интерлейкин-6, однако NGAL, LFABP и MCP-1 (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма; моноцитарный хемотаксический фактор-1 соответственно) оставались неизменными. Уровень альбуминурии коррелировал с рСКФ ($r=0,36$; $p=0,05$) и с уровнем KIM-1 ($r=0,39$; $p=0,05$). Авторы предположили, что действие препарата связано со снижением внутриклубочкового давления и, возможно, снижением повреждения клеток почечных канальцев [33].

Снижение альбуминурии на 30–50%, характерное для применения ингибиторов SGLT2, по-видимому, подтверждает вовлеченность гемодинамических механизмов в формирование этого эффекта, поскольку после прекращения приема iSGLT2 происходит нарастание альбуминурии почти до исходного уровня [32].

Нельзя не отметить и то, что снижение альбуминурии может, со своей стороны, способствовать сохранению почечной функции в долгосрочной перспективе, поскольку исследования показывают, что альбуминурия является не только маркером ДН, но и может усугублять диабетогенное повреждение почек. Таким образом, уменьшение альбуминурии на фоне терапии ингибиторами SGLT2 будет связано со сниженным риском развития ТПН.

Гипотензивная гипотеза

Механизм, присущий всем ингибиторам SGLT2, связан с их системным сосудистым воздействием, поскольку при их применении отмечено снижение АД (в среднем на 3–6 мм рт.ст.) и жесткости сосудистой стенки, которые ассоциированы с нефропротекцией. Однако гипотензивный эффект ингибиторов SGLT2 в отношении почечных исходов, по-видимому, уступает гемодинамическим эффектам. Так, в одном из исследований больных СД1 гемодинамические эффекты эмпаглифлозина приводили к уменьшению гиперфльтрации примерно на 20%, а снижение АД на 3 мм рт.ст. — только на 3% [32]. Более того, даже более агрессивный контроль АД, который был реализован в исследовании ACCORD, не приводил к улучшению почечных исходов у больных СД [34].

Таким образом, оказываемое ингибиторами SGLT2 системное сосудистое воздействие благоприятно влияет на состояние почек, но значение этого механизма в отношении долгосрочных нефропротективных эффектов, вероятно, невелико.

Кетоновая (или топливная) гипотеза

Индукцированный ингибиторами SGLT2 мягкий кетогенез, вероятно, также может замедлять прогрессирующее снижение почечной функции. Действительно, β -гидроксibuтират поглощается многими, включая почечную, тканями, поскольку является эволюционно обусловленным эффективным энергетическим субстратом, роль которого особенно возрастает в условиях голода и/или инсулинорезистентности. Это приводит к улучшению энергетического обмена и снижению почечной гипоксии. Кроме того, β -гидроксibuтират также обладает антиоксидантными и антиаритмическими свойствами [35].

Гипотеза метаболического тюнинга (настройки)

Не очень выраженные, но многочисленные и разнообразные метаболические эффекты препаратов этого класса способны в долгосрочной перспективе как по отдельности, так и в совокупности приводить к улучшению почечных (как, впрочем, и сердечных) исходов [36].

А. Уменьшение массы тела, включая уменьшение висцерального и эпикардального жира. Действительно, стойкое и длительное снижение массы тела (на 2,5%) у больных СД2 с избыточным весом или ожирением связано со снижением частоты ХБП [37]. Важно, что пропорционально уменьшению висцерального жира ингибиторы SGLT2 снижают секрецию лептина, который отрицательно влияет на сердце, способствуя задержке натрия и увеличению объема плазмы, и на почки, усиливая процессы низкоинтенсивного воспаления и фиброз. Кроме того, недавнее исследование показало, что применение канаглифлозина приводит к уменьшению концентрации лептина и интерлейкина-6 и способствует росту адипонектина, отражающего улучшение функции жировой ткани [38]. Тем не менее небольшое снижение массы тела не может полностью объяснить положительное влияние на почечную функцию, которое развивается вскоре после начала применения ингибиторов SGLT2.

Б. Снижение мочевой кислоты в сыворотке крови. Урикозурический эффект, вызываемый ингибиторами SGLT2, может вносить свой вклад в нефропротекцию, поскольку гиперурикемия связана с гипертензией, повреждением сосудистой стенки, развитием гломерулосклероза и нарушением функции почек. В то же время уратснижающие средства демонстрируют гипотензивные свойства, а также замедляют снижение рСКФ у пациентов с гиперурикемией [39].

Это вызывает самое пристальное внимание к избытку мочевой кислоты у пациентов и требует дальнейших исследований, которые прольют свет на ее роль в патогенезе гипертонической болезни и почечной недостаточности [40].

С. Повышение уровня глюкозагона. Мягкая гиперглюкогаемия, развивающаяся в результате применения ингибиторов SGLT2, может оказывать позитивное влияние на функцию почек за счет стимуляции глюкозагоном натрийуреза, калийуреза, а также вазодилатации сосудов почечного русла, приводящих к увеличению рСКФ [41].

Д. Противовоспалительное действие. Ингибирование SGLT2 может непосредственно снижать экспрессию провоспалительных медиаторов или подавлять их высвобождение. Так, эмпаглифлозин ингибировал экспрессию генов таких воспалительных факторов, как макрофагальный хемотаксический фактор-1 и трансформирующий ростовой фактор бета в экспериментальной модели ДН. Кроме того, в исследованиях на животных эмпаглифлозин снижал экспрессию мРНК и циркулирующие уровни интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в бляшках аорты и в жировой ткани, а также транскрипционный ядерный фактор NF- κ B и уровни интерлейкина-6 в почечной ткани [42]. Аналогично дапаглифлозин подавлял экспрессию ФНО- α , интерлейкина-6 и С-реактивного белка в клетках печени и адипоцитах мышей с СД [43]. Прямое влияние ингибиторов SGLT2 на провоспалительные процессы требует дальнейшего изучения, существует множество доказательств, что цитокины и медиаторы воспаления активно участвуют в развитии и прогрессировании ДН.

Натрийуретическая гипотеза

SGLT2 взаимодействует с NHE3, который играет важную роль в реабсорбции Na в проксимальном канальце нефрона, усиливая натрийурез. Фактически натрийурез, индуцируемый применением ингибиторов SGLT2, позволяет уменьшить гиперволемию, а также преодолеть феномен резистентности к диуретикам, который является серьезной проблемой у пациентов с сердечной недостаточностью. Очевидно, что диуретический эффект у этих пациентов будет более выражен при комбинации ингибиторов SGLT2 с препаратами, влияющими на реабсорбцию натрия в дистальном канальце [44].

Повышенный натрийурез, вызванный ингибиторами SGLT2, действительно приводит к уменьшению объема плазмы крови примерно на 7%, объективизированному с помощью меченого альбумина, что свидетельствует о заметном диуретическом эффекте ингибирования SGLT2.

Вместе с тем недавние работы доказывают важные различия между ингибиторами SGLT2 и традиционными диуретиками. Так, сравнительное исследование дапа-

глифлозина с буметанидом из группы петлевых диуретиков показало, что оба препарата вызывают снижение уровня натрия и уменьшение объема интерстициальной жидкости, но дапаглифлозин при этом почти не влиял на уменьшение внутрисосудистого объема плазмы, в то время как буметанид был связан с заметно большим его снижением [43]. По-видимому, именно эта способность ингибиторов SGLT2 выборочно регулировать объем интерстициальной жидкости с незначительным влиянием на внутрисосудистый объем наделяет их уникальными диуретическими свойствами. Важно отметить, что у больных с застойной сердечной недостаточностью, а также при терминальной почечной недостаточности нередко происходит перераспределение водных секторов с уменьшением внутрисосудистого объема, а петлевые диуретики, таким образом, только усугубляют этот дефект, приводя к более выраженной рефлекторной активации РААС и других нейрогуморальных систем, чем ингибиторы SGLT2 [20].

Гипотеза улучшения почечной оксигенации

В соответствии с этой гипотезой у больного с гипергликемией усиленная работа котранспортеров SGLT1/2 в проксимальных канальцах, приводящая к увеличенной реабсорбции глюкозы (и натрия), связана с ростом потребления кислорода и энергии. В отличие от коркового вещества почки, кровотока в мозговом веществе значительно ниже, что при возросшей на фоне гипергликемии потребности в кислороде может приводить к гипоксии мозгового вещества [18].

Это способствует повреждению эпителиальных клеток канальцев, секреции воспалительных цитокинов с последующим развитием интерстициального фиброза и снижением продукции эритропоэтина (ЭПО).

Таким образом, ингибиторы SGLT2, индуцируя глюкозурию и натрийурез, снижают расход энергии и потребление кислорода, что способствует уменьшению почечной гипоксии и восстановлению эпителиальных клеток канальцев. Помимо этого, применение ингибиторов SGLT2 приводит к активации индуцируемого гипоксией фактора-1 (ИГФ-1), который стимулирует продукцию ЭПО в интерстициальных клетках на границе мозгового и коркового вещества. Так, в исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что дапаглифлозин повышал концентрацию ИГФ-1 в ишемизированной почечной ткани у мышей и в культуре клеток почечных канальцев у человека [45]. Повышение ЭПО через стимуляцию эритропоэза и увеличение гематокрита способствуют росту оксигенации почечной ткани, а также улучшают эндотелиальную функцию сосудов, снижают выраженность оксидативного стресса и воспалительного фиброза. Характерное для всех ингибиторов SGLT2 повышение гематокрита в среднем на 2,4% вызвано не только ИГФ-1, но также связано с гемоконцентрацией, обусловленной снижением ОЦК.

Также рост гематокрита имеет кетогенную природу, поскольку в одном из исследований показано, что экспериментальная гиперкетонемия (пероральное введение кетонов здоровым добровольцам) статистически значимо на 30% увеличивает содержание ЭПО в крови и активность костного мозга как отражение стимулированного эритропоэза [46].

Гипотеза активации депрессорной оси ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ингибирование SGLT2, приводя к усилению осмотического диуреза, уменьшению ОЦК, снижению АД и вазоконстрикции приносящей артериолы в нефроне, активирует интратубулярную и системную РААС с увеличением продукции ангиотензина II со стимуляцией рецепторов ангиотензина II 1-го и 2-го типов. Активация классической «прессорной оси» РААС находит свое подтверждение в повышенных значениях ренина крови, ангиотензина II в исследовании приема дапаглифлозина у больных СД2 [47], а также в повышении уровня альдостерона при обследовании пациентов с СД1 на фоне терапии эмпаглифлозином (вне зависимости от уровня гликемии) [29]. Важно отметить, что большинство пациентов, включенных в исследования EMPA-REG, CANVAS Program, DECLARE, получали блокаторы РААС, чье действие связано с ингибированием рецептора ангиотензина II 1-го типа (AT₁). В этих условиях его фармакологического блокирования активация РААС, вызываемая ингибиторами SGLT2, приводит к стимулированию рецепторов ангиотензина II 2-го типа (AT₂), характеризующегося позитивными кардиоэффектами, а в условиях преобладания ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2) растет выработка ангиотензина 1–7, получившего название «депрессорный рычаг» РААС, поскольку является эндогенным конкурентным ингибитором нативного ангиотензина II [47]. Депрессорная ось РААС заканчивается активацией ангиотензином 1–7 (AT 1–7) рецептора MAS, что приводит к сосудорасширяющим, антипролиферативным, противоаритмическим,

противовоспалительным и инотропным эффектам, а также реализуется и в уменьшении микроальбуминурии [48] (рис. 3).

К этому следует добавить и то, что блокаторы РААС оказывают свои внутрпочечные гемодинамические эффекты на гиперфильтрацию и внутриклубочковую гипертензию через дилатацию выносящей артериолы нефрона, что с учетом вышеизложенного позволяет считать совместный прием ингибиторов SGLT2 и блокаторов РААС максимально обоснованным.

Гипотеза снижения гиперсимпатикотонии

Хроническая гиперактивация симпатической нервной системы, характерная для ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и т.д., служит основным механизмом нарушения гомеостаза натрия и воды в почках за счет повышения жесткости артериальной стенки и развития эндотелиальной дисфункции [20]. С другой стороны, повышенная реабсорбция глюкозы в почечных канальцах у пациентов с СД способствует симпатической гиперактивации. Таким образом, ингибирование SGLT2 будет уменьшать вегетативный дисбаланс регуляции работы почек параллельно с подавлением активации центральных рефлекторных механизмов, способствующих развитию гиперсимпатикотонии.

Таким образом, несмотря на появившиеся за последние годы многочисленные экспериментальные и клинические данные, касающиеся различных нюансов влияния ингибиторов SGLT2 на почки, количество гипотез, объясняющих столь выдающиеся нефропро-

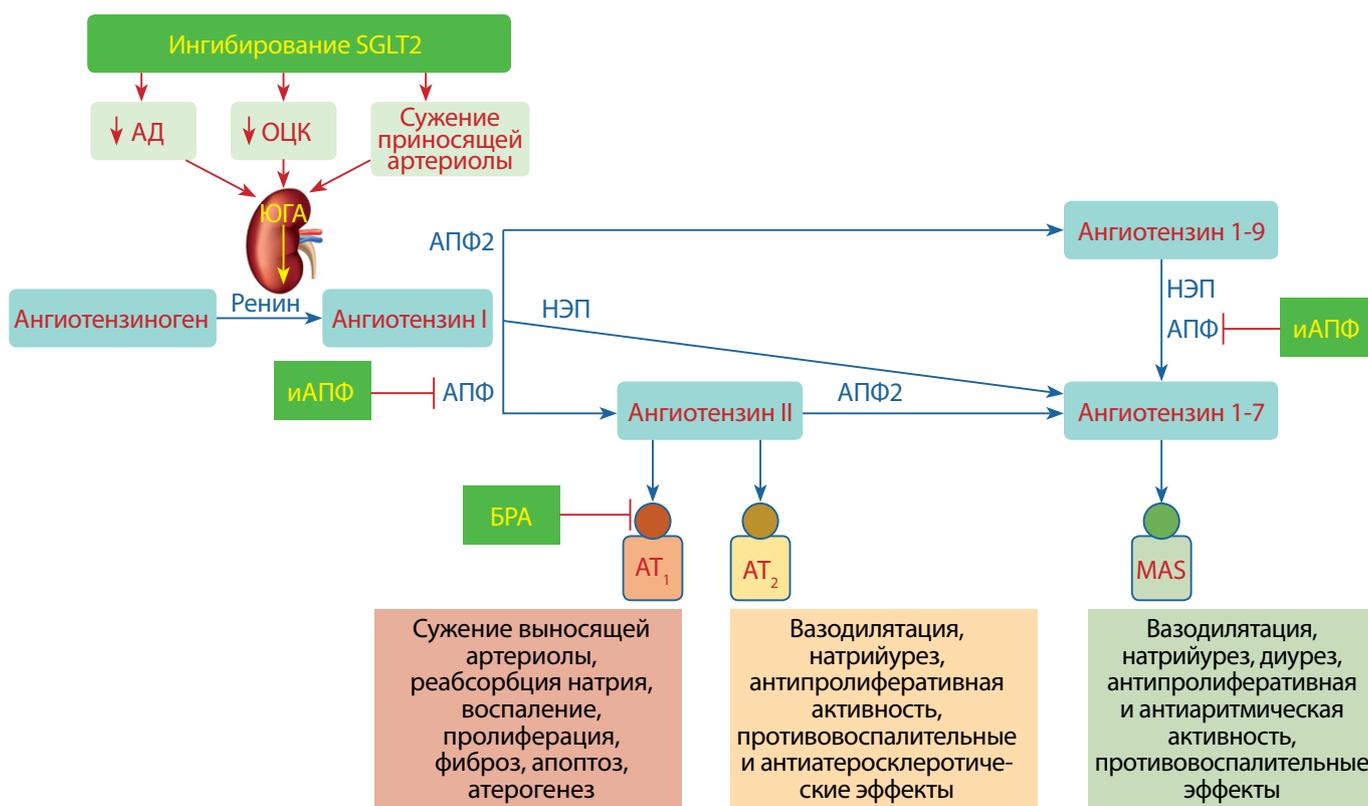


Рис. 3. Влияние ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 2 на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Адаптировано [49]. ЮГА — юкстагломерулярный аппарат; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; НЭП — нейтральная эндопептидаза

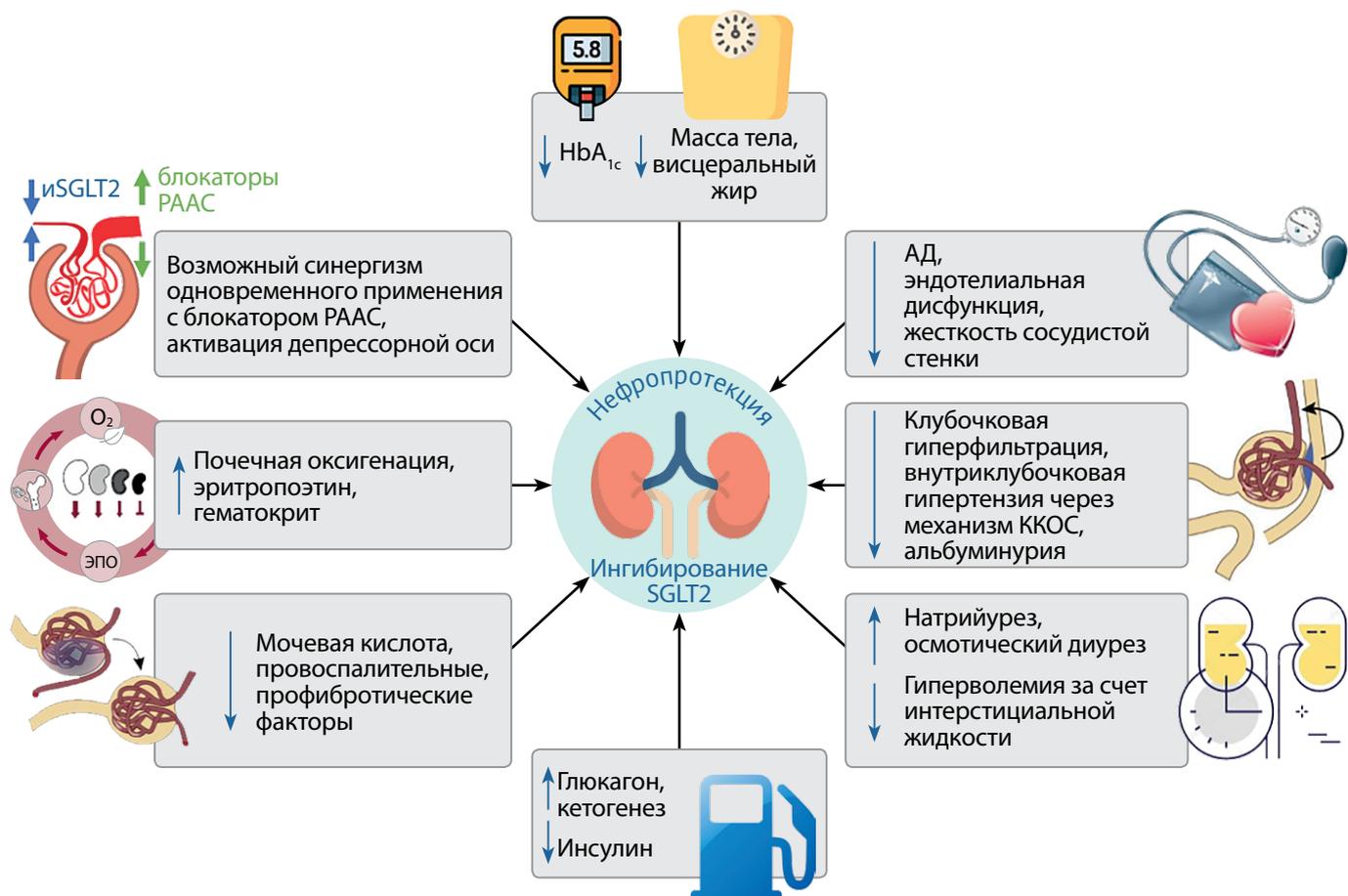


Рис. 4. Нефропротективные эффекты ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 2 у больных сахарным диабетом 2 типа. ККОС — канальцево-клубочковая обратная связь; ↓ — снижается; ↑ — повышается

тективные эффекты класса, не только не уменьшается, а, напротив, растет [36]. В суммированном виде перечисленные эффекты ингибирования SGLT2 и механизмы, обладающие нефропротективным потенциалом, приведены на рис. 4.

Многие из приведенных гипотетических механизмов еще требуют своего подтверждения и детализации в дальнейших исследованиях.

ВЛИЯНИЕ СНИЖЕННОЙ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ SGLT2

С учетом широкой распространенности ДН у больных с СД2, важнейшим вопросом реальной клинической практики является способность ингибиторов SGLT2 влиять на целевые клиничко-лабораторные показатели в условиях сниженной функции почек. D. Cherney и соавт. [50] показали в 24-недельном исследовании, что чем ниже рСКФ у пациентов с СД2, тем ниже сахароснижающее действие эмпаглифлозина, которое становится минимальным при рСКФ 30 мл/мин/1,73 м² и менее (рис. 5 А). Аналогичная тенденция отмечалась и в отношении массы тела, поскольку вес-редуцирующее действие эмпаглифлозина несколько ослаблялось у пациентов с более низкой рСКФ, что, по-видимому, также обусловлено уменьшением выраженности глюкозурии (рис. 5 В). Вместе с тем при снижении фильтрационной функции почек у больных СД2 сохранялось гипотензивное влияние эмпаглифлозина на систолическое и диастолическое ар-

териальное давление и характеризовалось тенденцией даже к незначительному усилению данного эффекта при рСКФ, близкой к 30 мл/мин/1,73 м² (рис. 5 Б).

Сохраняющийся гипотензивный эффект ингибирования SGLT2, несмотря на снижение рСКФ и меньшую экскрецию натрия, может быть связан с нарастающей чувствительностью к канальцевому натрию, которая находится в обратно пропорциональной зависимости от состояния почечной функции.

Не менее интересно влияние почечной функции на урикозурический эффект ингибирования SGLT2, который приводит к 10–15-процентному снижению гиперурикемии с нивелированием эффекта при рСКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м².

Важнейшим аспектом нефропротективной эффективности ингибиторов SGLT2 является их способность снижать на 30–50% уровень альбуминурии у больных с ХБП, которая не убывает вплоть до ХБП 4 стадии.

Полиэтиологичный по своей природе феномен увеличения гематокрита на 3–5% относительно фонового значения, как показывают исследования, не зависит от функции почек, однако его изменение не изучено при рСКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м².

Таким образом, ингибирование SGLT2 у больных СД2 с существенным снижением функции почек (ХБП 4 ст.) характеризуется нивелированием сахароснижающего действия, снижением влияния на массу тела при сохранении гипотензивного эффекта и позитивного эффекта в отношении снижения альбуминурии [21, 50].

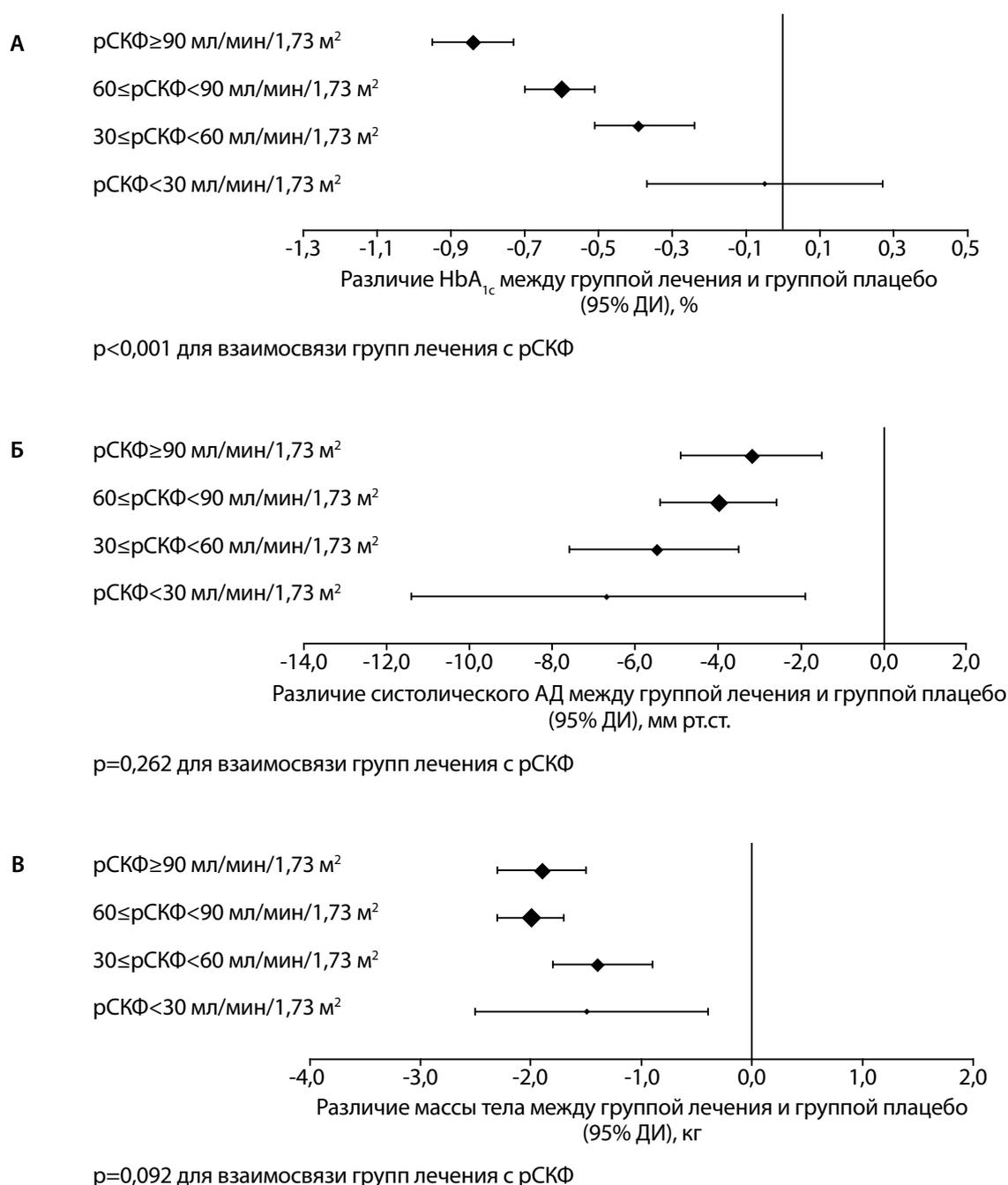


Рис. 5. Влияние снижения почечной функции на сахароснижающий, гипотензивный и вес-редуцирующий эффекты эмпаглифлозина у больных сахарным диабетом 2 типа. Адаптировано [50].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ В МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЕ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ SGLT2

Острое повреждение почек

Вследствие способности ингибиторов SGLT2 снижать ОЦК, перед назначением этих препаратов рекомендуется оценить факторы риска острого почечного повреждения (ОПП): гиповолемию, ТПН, хроническую сердечную недостаточность и сопутствующую терапию (диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, нестероидные противовоспалительные средства). Американский регулятор FDA (Food and Drug Administration) ранее даже выносил предупреждение о возможном вторичном

снижении функции почек из-за развития гиповолемии и умеренном снижении рСКФ. Однако в дальнейших исследованиях было показано, что небольшие изменения рСКФ после достаточно длительного лечения (52 нед) обратимы и возвращаются к исходным значениям через 3 нед после прекращения приема ингибиторов SGLT2. На сегодняшний день считается, что такая динамика свидетельствует о гемодинамических изменениях как причине снижения рСКФ [51].

Существуют данные метаанализа влияния ингибиторов SGLT2 на ОПП [52]. Так, по результатам оценки 120 исследований, включавших 96 722 пациента, препараты этой группы снижали риск развития ОПП, требующего госпитализации, на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,53–0,78; р < 0,001), и любой формы ОПП на 25%. Эмпаглифлозин,

дапаглифлозин и канаглифлозин в целом проявили сравнимую эффективность в профилактике ОПП. При этом проявления гиповолемии встречались на 20% чаще у больных, получавших лечение ингибиторами SGLT2 (ОР 1,20; 95% ДИ 1,10–1,31; $p < 0,001$).

Урогенитальные инфекции при применении ингибиторов SGLT2

Во всех исследованиях, продемонстрировавших безопасность ингибиторов SGLT2, на фоне их применения достоверно чаще, чем в группе плацебо, наблюдались случаи урогенитальных инфекций, которые обусловлены, по всей видимости, хронической глюкозурией, которую вызывают препараты этого класса [53]. Помимо глюкозурии и гипергликемии, сниженный гуморальный и клеточный иммунитет, диабет-ассоциированные нарушения моторики мочевого тракта, большая частота медицинских вмешательств также увеличивают восприимчивость больных СД2 к инфекционным агентам [53].

Figueiredo I.R. и соавт. в 2019 г. выполнили метаанализ клинических исследований, посвященных проблеме инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у больных СД 2 типа, получавших ингибиторы SGLT2 [54]. Авторами проанализировано 106 исследований, доступных в медицинских базах данных. В финальную выборку после оценки валидности вошли 23 работы, опубликованные между 2011 и 2016 гг. Частота ИМП оценивалась у пациентов с СД2, получавших ингибиторы SGLT2, по сравнению с контрольными группами, получавшими плацебо или другие противодиабетические средства с доказанной эффективностью. Продолжительность лечения ингибиторами SGLT2 составляла от 6 мес до 2,6 года; препаратами исследований были дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин и тофоглифлозин. Общее количество больных в выборке исследований составило 25 736 человек. Обзор публикаций показал, что в группе ингибиторов SGLT2 несколько повышен риск ИМП по сравнению с плацебо (2133 пациента из 23 594 — 0,09% против 0,08% соответственно, ОР=1,18; 95% ДИ 1,03–1,34; $p=0,02$).

В 6 статьях исследователи оценивали больных СД 2 типа, получавших монотерапию ингибиторами SGLT2, в 14 — в комбинации с другими пероральными противодиабетическими препаратами, в основном с метформином. Ни один из вариантов не продемонстрировал статистически значимого преимущества той или иной схемы лечения: ОР развития ИМП как в группе монотерапии ингибиторами SGLT2, так и при комбинации препаратов был несущественно выше по сравнению с плацебо (монотерапия: ОР 1,24; 95% ДИ 0,88–1,77; $p=0,22$; комбинированная терапия: ОР 1,24; 95% ДИ 0,94–1,64; $p=0,13$).

В 2 исследованиях были проанализированы нежелательные явления ингибиторов SGLT2 у пациентов на инсулинотерапии. Обе работы включали пациентов с ожирением. При комбинированном использовании ингибиторов SGLT2 с метформином и инсулином различий с группой плацебо не было (ОР=1,0; 95% ДИ 0,62–1,63; $p=0,48$). Статистически незначимым было и повышение риска в группе больных, получавших ингибиторы SGLT2 и инсулин без дополнительных препаратов (ОР=1,7; 95% ДИ 0,78–3,70; $p=0,48$).

У больных СД2 с наличием сердечно-сосудистой патологии или факторов риска ее развития (в 3 исследованиях) частота ИМП была также незначительно повышена в группе больных, использовавших ингибиторы SGLT2 (ОР=1,17; 95% ДИ 0,81–1,69; $p=0,4$). В то же время выборка больных в этих работах была статистически более гетерогенной ($I^2=72\%$).

Одна из работ была посвящена риску развития ИМП в выборке 3215 пациентов с альбуминурией категорий А2 и А3, получавших ингибиторы SGLT2. Повышения частоты указанных нежелательных явлений выявлено не было (ОР=0,93; 95% ДИ 0,58–1,49; $p=0,75$).

По результатам метаанализа исследований, прием дапаглифлозина, канаглифлозина и тофоглифлозина повышал риск ИМП (ОР 1,67; 95% ДИ 1,35–2,08; $p < 0,00001$; ОР 1,15; 95% ДИ 1,01–1,32; $p=0,04$; ОР 1,63; 95% ДИ 0,20–13,22; $p=0,65$ соответственно). Эмпаглифлозин демонстрировал сходный эффект в дозе 50 мг/сут (ОР 1,57; 95% ДИ 0,25–9,69; $p=0,63$) [54]. Аналогичные данные о повышении риска ИМП были получены и в результате метаанализа, проведенного M. Rizzi и R. Trevisan в 2016 г., однако данные о связи суточной дозы ингибиторов SGLT2 с развитием ИМП зачастую противоречивы [55].

Больные СД2 также подвержены более высокому риску развития генитальных инфекций: теплая и влажная среда в сочетании с глюкозурией и местными факторами создают отличные условия для роста микроорганизмов. В исследовании, проведенном в 2008 г. в Великобритании, показано, что генитальная инфекция у мужчин и женщин с СД2 встречается в 1,9 и 2,3 раза чаще, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена [56]. Наиболее частым инфекционным агентом генитальной инфекции, встречающимся у больных СД2, является грибковая микрофлора.

Если связь ИМП с приемом ингибиторов SGLT2 имеет, по данным приведенных исследований, противоречивый характер, то ассоциация применения этого класса препаратов с повышением частоты генитальных грибковых инфекций (ГГИ) (чаще кандидозный вульвовагинит или баланит) достоверно увеличивается и напрямую зависит от дозы лекарства [57].

Наиболее распространенным патогеном в этом случае являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*, чаще *Candida albicans*. У пациентов присутствуют такие симптомы, как зуд, покраснение наружных половых органов, раздражение, желтовато-белые выделения, дизурия. По мнению некоторых авторов, в большей степени страдать от инфекций половых органов будут особые группы населения с СД2, прежде всего женщины в постменопаузе и необрезанные мужчины [53].

Наряду с жестким контролем гликемии, лечение включает местное применение противогрибковых мазей и/или пероральных противогрибковых препаратов.

Исследования безопасности использования ингибиторов SGLT2 показали, что возникающие ГГИ, чаще бывая легкими или умеренной степени тяжести, хорошо отвечают на традиционные противогрибковые препараты, достигая лучших результатов при их раннем назначении.

Важным условием, профилактирующим развитие ИМП и ГГИ, является обученность пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2, и соблюдение ими надлежащей личной гигиены с употреблением ежедневного достаточного количества воды. Также в большинстве

работ наличие в анамнезе ИМП или ГГИ до начала лечения ингибиторами SGLT2 являлось существенным фактором риска развития такого эпизода в период терапии [53].

Таким образом, применение ингибиторов SGLT2 требует оценки индивидуального риска развития ИМП и ГГИ до начала лечения, в том числе исключения персистенции инфекционных агентов в скрытых и латентных формах. Лечение больных СД2 указанными препаратами сопровождается незначительным увеличением частоты инфекционной патологии, преимущественно генитальных ГГИ. Инфекции в верхних отделах мочевыводящих путей не ассоциированы с приемом ингибиторов SGLT2, а подходы к лечению ГГИ, спровоцированной приемом иSGLT2, аналогичны общепопуляционным и хорошо отвечают на стандартные схемы терапии [53].

ИМПЛЕМЕНТАЦИЯ ДАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

А. Международные и отечественные рекомендации по лечению СД2, касающиеся применения SGLT2

Нефропротективная направленность действия ингибиторов SGLT2 и их доказанная эффективность в отношении сердечно-сосудистой патологии у больных СД2 позволили Американской диабетической ассоциации (ADA), Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) в Консенсусе по управлению гипергликемией у больных СД2 (2018) отнести данный класс препаратов в качестве приоритетных при лечении больных СД2 и ХБП [58]. В обновлении этого документа (2019 г.) детализировано, что ингибиторы SGLT2 приоритетны у больных ХБП (в частности, при рСКФ ≥ 30 и ≤ 60 мл/мин/1,73 м² или с альбумин-креатининовым соотношением >30 мг/г, особенно с альбумин-креатининовым соотношением >300 мг/г). При этом сформулировано, что их применение у больных СД2 и ХБП рекомендуется для снижения прогрессирования снижения почечной функции, риска госпитализаций по причине хронической сердечной недостаточности (ХСН) и риска сердечно-сосудистой смерти и MACE [59]. Этой же логики назначения ингибиторов SGLT2 у пациентов с ДН придерживаются и Рекомендации ADA-2020 [60]. При этом важной особенностью новейших подходов является рекомендация назначать ингибиторы SGLT2 пациентам высокого кардиоваскулярного риска с СД2 и ХБП независимо от исходного уровня HbA_{1c} или его целевого значения, поскольку от этого показателя в проведенных исследованиях не зависело снижение MACE, госпитализаций по поводу ХСН, прогрессирование ХБП. Однако ввиду отсутствия данных, касающихся большей пользы более низких значений HbA_{1c} ($<6,5\%$), у пациентов этой категории по-прежнему целесообразно заменять нейтральные препараты на ингибиторы SGLT2 с доказанными преимуществами с достижением индивидуальных гликемических целей.

Аналогичной позиции придерживаются и отечественные эксперты, которые в дополненных «Алгоритмах специализированной помощи больным с сахарным диабетом» в 2019 г. у пациентов с ХБП С1–3а также рекомендуют назначение ингибиторов SGLT2 [61].

Первой линией воздействия в международных и отечественных эндокринологических рекомендациях на больных СД2 остаются коррекция образа жизни и метформин. При выборе средств второй линии или при

одновременной комбинированной терапии рекомендуется стратифицировать пациентов на категории в зависимости от сопутствующей патологии и целей лечения. Для пациентов с преобладанием в клинической картине ХБП или сердечной недостаточности назначаются ингибиторы SGLT2 с доказанными преимуществами (эмпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин); при непереносимости или наличии противопоказаний (в т.ч. по уровню рСКФ) рекомендуется применять агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа с доказанной эффективностью в отношении сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, в настоящее время обсуждаемые представители ингибиторов SGLT2 прочно обосновались в нише кардио- и нефропротекции у больных СД2.

Б. Правила назначения препаратов по рСКФ

Ингибиторы SGLT2 в основном метаболизируются в печени посредством глюкуронидации на неактивные метаболиты, однако часть веществ выводится через почки [10]. Фармакокинетика этих препаратов напрямую связана с сохранностью фильтрационной функции почек, хотя изменений дозы в случае умеренного снижения рСКФ (не ниже 60 мл/мин/1,73 м²) не требуется. У больных с третьей стадией ХБП рекомендуется снижать дозу препаратов или вовсе отменять прием ингибиторов SGLT2, а для пациентов с тяжелой ХБП (С4–5, в т.ч. нуждающихся в диализе) прием этих медикаментов противопоказан [61]. Таким образом, перед началом лечения ингибиторами SGLT2 рекомендуется оценка функции почек. Сахароснижающий эффект данной группы препаратов зависит от фильтрационной функции почек, и экскреция глюкозы с мочой снижается одновременно с прогрессированием ХБП. У больных СД2 с ХБП 1–2 стадии эффективность ингибиторов SGLT2 соответствует таковой у пациентов без поражения почек, а у больных с ХБП 3 стадии и тяжелее эффективность препаратов снижена и повышен риск побочных эффектов [51].

В. Перспективы будущих исследований

Несмотря на завершенные крупные исследования, еще остается поле для изучения дальнейших перспектив применения ингибиторов SGLT2. Так, представляется неясной перспектива применения ингибиторов SGLT2 у больных с низкой рСКФ (менее 30 мл/мин/1,73 м²). Препараты этой группы в большинстве стран не показаны таким пациентам, в основном из-за низкой сахароснижающей эффективности. Однако можно предположить, что ингибиторы SGLT2, снижая альбуминурию и АД при рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², сохраняют нефропротективную активность независимо от уровня рСКФ [18].

Отсутствие значимой модификации риска конечной почечной точки в ответ на прием ингибиторов SGLT2 в группах с различной степенью альбуминурии контрастирует с данными, полученными в исследованиях блокаторов РААС [18]. Вероятно, это свидетельствует о различающихся механизмах нефропротекции, несмотря на сходный клинический результат в виде снижения альбуминурии. Кроме того, нефропротекция ингибиторами SGLT2 менее зависит от других клинических факторов, в отличие от блокаторов РААС, что также выстраивает тематику дальнейших исследований на эту тему и может поставить вопрос о более широком круге

потенциальных пациентов, которые получают пользу от применения этих препаратов.

Очень интересным является вопрос влияния ингибиторов SGLT2 на нормоальбуминурическую форму хронической болезни почек (НА-ХБП) у больных СД2, встречаемость которой в век все более адекватной сахароснижающей, гипотензивной, гиполипидемической терапии только растет [62]. Если учесть, что не в последнюю очередь нефропротективные эффекты ингибиторов SGLT2 связаны со снижением альбуминурии, их воздействие на НА-ХБП и его выраженность представляется крайне неясной.

В настоящее время продолжают исследования ингибиторов SGLT2, посвященные почечным исходам: EMPA-KIDNEY (эмпаглифлозин, закончится в 2022 г.), уже закончилось в 2020 г. исследование DAPA-CKD (дапаглифлозин). Оба эти исследования включают как больных СД2, так и пациентов без нарушения углеводного обмена, что предполагает в результате оценку гипотезы негликемического нефропротективного эффекта ингибиторов SGLT2 [18]. Кроме того, представляет интерес исследование SCORED, где оцениваются эффекты сотаглифлозина, комбинированного ингибитора SGLT1 и SGLT2, на первичные кардиоваскулярные и вторичные почечные исходы.

Новые патофизиологические сведения о механизмах нефропротекции могут появиться в результате РКИ TRIDENT — проспективного обсервационного исследования для больных с ДН [63]. В плане исследования — выполнение нефробиопсии по показаниям и морфологического исследования биоптата, оценка данных эпигенетики, геномики, гистологии, клиники и профиля биомаркеров, выделение групп больных с быстрым (более 5 мл/мин/год) и медленным (менее 5 мл/мин/год) прогрессированием нефропатии. В результате исследователи предполагают выработать рекомендации по коррекции нефропротективных направлений терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы SGLT2 сегодня играют все более важную роль в управлении СД2, существенно расши-

ря возможности персонализации выбора терапии у пациентов и предоставляя при этом преимущества, далеко выходящие за рамки только сахароснижающего действия [64]. Плейотропные гипотензивный, вес- и уратснижающий, а также диуретический эффекты улучшают сердечно-сосудистые исходы, а в случае эмпаглифлозина — даже снижают смертность у больных СД2 с сердечно-сосудистой патологией. Все больше свидетельств, что ингибирование SGLT2 снижает риск прогрессирования почечной недостаточности у данной категории пациентов. В соответствии с этими результатами ингибиторы SGLT2 могут занять одно из ведущих мест в лечении больных СД2 с акцентом на нефропротекцию. Широкий спектр влияния на различные звенья обмена веществ — «метаболический тюнинг» — определяет важнейшую роль ингибиторов SGLT2 в курации коморбидного пациента с СД2. Нефрологический аспект профиля безопасности препаратов содержит незначительный риск урогенитальных инфекций и коррекцию дозы по рСКФ.

Результаты текущих и будущих клинических испытаний помогут пролить свет на роль этого класса препаратов в долгосрочной нефропротекции у пациентов с СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие потенциальных и иных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование работы. Исследование и публикация работы проведены без внешнего финансирования.

Участие авторов. Салухов В.В. — концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание текста, редакционная правка; Халимов Ю.Ш. — анализ литературы, написание текста; Шустов С.Б. — анализ литературы, написание текста; Попов С.И. — анализ литературы, написание текста, подготовка рисунков. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2032-2045. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.11491116>
- Попов С.И., Нагибович О.А., Кицышин В.П., Шустов С.Б. Неинвазивная оценка коронарного кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа с нефропатией // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2010. — Т. 4. — № 32. — С. 63-67. [Popov SI, Nagibovich OA, Kitsishin VP, Shustov SB. Non-invasive coronary blood flow estimation in type 2 diabetics with nephropathy. *Vestnik Rossijskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2010; 4(32): 63-67. (In Russ.)].
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition [Internet], 2019. Available from <http://diabetesatlas.org>
- Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Шестакова М.В., Дедов И.И. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013-2016 гг.) // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 160-169. [Shamkhalova MS, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Shestakova MV, Dedov II. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):160-169. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM9687>
- Швецов М.Ю., Бобкова И.Н., Колина И.Б., Камышова Е.С. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия: методическое руководство для врачей. М.: НОИР, 2012. 83 с. [Shvetsov MYu, Bobkova IN, Kolina IB, Kamyshova ES. *Khronicheskaya bolezni' pochek i nefroprotektivnaya terapiya: metodicheskoe rukovodstvo dlya vrachei*. M.: NONR, 2012. 83 s. (In Russ.)].
- Сергиенко И.В., Бойцов С.А., Шестакова М.В., Салухов В.В. Кардиологические аспекты сахарного диабета 2 типа. СПб.: Фолиант, 2018. 64 с. [Sergienko IV, Boitsov SA, Shestakova MV, Salukhov VV. *Kardiologicheskie aspekty sakharnogo diabeta 2 tipa*. SPb.: Foliant, 2018. 64 s. (In Russ.)].
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
- Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. *Cell Metab*. 2017;26(1):27-38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.011>

11. Beitelshes AL, Leslie BR, Taylor SI. Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Case Study in Translational Research. *Diabetes*. 2019;68(6):1109-1120. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi18-0006>
12. Alsahli M, Gerich JE. Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;133:1-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.033>
13. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2014;129(5):587-597. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081>
14. Pessoa TD, Campos LCG, Carraro-Lacroix L, et al. Functional Role of Glucose Metabolism, Osmotic Stress, and Sodium-Glucose Cotransporter Isoform-Mediated Transport on Na + /H + Exchanger Isoform 3 Activity in the Renal Proximal Tubule. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(9):2028-2039. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2013060588>
15. Kuriyama S. Protection of the kidney with sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms raised by the large-scaled randomized control trials. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(3):304-312. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1673-0>
16. Alicic RZ, Neumiller JJ, Johnson EJ, et al. Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition and Diabetic Kidney Disease. *Diabetes*. 2019;68(2):248-257. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi18-0007>
17. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
18. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):845-854. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30256-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30256-6)
19. Шестакова М.В., Бойцов С.А., Драпкина О.М., и др. Резолюция промежуточного совещания экспертного совета по результатам исследования Empa-Reg Outcome // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2016. — Т. 12. — № 2. — С. 186-190. [Shestakova MV, Boytsov SA, Drapkina OM, et al. The interim experts' council resolution on the empa-reg outcome trial issues. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2016;12(2):186-190. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-186-190>
20. Салухов В.В., Котова М.Е. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019. — Т. 8. — № 3. — С. 61–74. [Salukhov VV, Kotova M.E. Main effects caused by SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and the mechanisms that determine them. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019;8(3):61-74. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-13007>
21. Cherney DZ, Odutayo A, Aronson R, et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition and Cardiorenal Protection. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2511-2524. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.022>
22. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-869. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
23. Kanda E, Nangaku M. Are SGLT2 inhibitors a targeted treatment for diabetic kidney disease? *Kidney Int*. 2019;96(1):8-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.04.005>
24. Kluger AY, Tecson KM, Barbin C, et al. Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2018;19(2):41-49. doi: [10.31083/j.rcm.2018.02.907](https://doi.org/10.31083/j.rcm.2018.02.907)
25. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int*. 2014;85(4):962-971. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.356>
26. Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Кузьмич В.Г. Роль и место дапаглифлозина в управлении сахарным диабетом 2-го типа: от теории к практике // *Медицинский совет*. — 2017. — № 3. — С. 22-30. [Khalimov YS, Agafonov PV, Kuzmich VG. Role and place of dapagliflozin in the management of 2nd type diabetes: from theory to practice. *Meditsinskii sovet*. 2017;(3):22-30. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9687>
27. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):369-384. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70208-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70208-0)
28. Takashima H, Yoshida Y, Nagura C, et al. Renoprotective effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease: A randomized open-label prospective trial. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2018;15(5):469-472. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164118782872>
29. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Вербовая Н.И., и др. Современные подходы к управлению факторами сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — № 8. — С. 113-117. [Verbovoy AF, Pashentseva AV, Verbovaya NI, et al. Modern approaches to management of cardiovascular risk factors at patients with diabetes. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(8):113-117. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh2018908113-117>
30. Filippatos TD, Tsimihodimos V, Liamis G, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors-induced electrolyte abnormalities: An analysis of the associated mechanisms. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2018;12(1):59-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.08.003>
31. Корбут А.И., Климонтов В.В. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №1. — С. 75-84. [Korbut AI, Klimontov VV. Empagliflozin: a new strategy for nephroprotection in diabetes. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):75-84. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8005>
32. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(9):1860-1870. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4008-2>
33. Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, et al. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(8):1988-1993. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13301>
34. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Кадин Д.В. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор основных стратегий и клинических исследований // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 193-205. [Salukhov VV, Khalimov Yu.S, Shustov SB, Kadin DV. Decrease of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: review of the common strategies and clinical studies. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):193-205. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9570>
35. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1190-1195. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-1356>
36. Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 19. — №6. — С. 494-510. [Salukhov VV, Demidova TY. Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2016;19(6):494-510 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8216>
37. Салухов В.В., Рудаков Ю.В., Шелухин В.А., и др. Обусловленная ожирением болезнь почек: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения (обзор литературы) // *Медлайн.Ру*. — 2018. — Т. 19. — №4. — С. 861-879. [Salukhov VV, Rudakov VV, Shelukhin VA, et al. Obesity-related kidney disease: modern aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment (review of the literature). *Medline.ru*. 2018;19(4):861-879. (In Russ.)].
38. Garvey WT, Van Gaal L, Leiter LA, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018;85:32-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.02.002>
39. Kumagai T, Ota T, Tamura Y, Chang WX, Shibata S, Uchida S. Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(2):182-192. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1288-2>
40. Салухов В.В., Калинина Л.В., Кацельник Е.Ю. Гиперурикемия и ее роль в развитии некоторых сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа // *Медлайн.Ру (Medline.Ru)*. — 2018. — Т. 19. — №4. — С. 800-818. [Salukhov VV, Kalinina LV, Katselnik EYu. Hyperuricemia and its role in the development of cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *Medline.ru*. 2018;19(4):800-818. (In Russ.)].
41. Bankir L, Bouby N, Speth RC, et al. Glucagon revisited: Coordinated actions on the liver and kidney. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;146:119-129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.10.004>
42. Han JH, Oh TJ, Lee G, et al. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in ApoE –/– mice fed a western diet. *Diabetologia*. 2017;60(2):364-376. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4158-2>

43. Wilcox CS, Shen W, Boulton DW, et al. Interaction Between the Sodium-Glucose-Linked Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin and the Loop Diuretic Bumetanide in Normal Human Subjects. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(4). doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007046>
44. Салухов В.В. Результаты и значение исследований EMPA-REG OUTCOME и LEADER для современной диабетологии: в поисках идеальной комбинации // *Медицинский совет*. — 2019. — № 4. — С. 44-51. [Salukhov V.V. The results and the meaning of EMPA-REG OUTCOME and LEADER studies for modern diabetology: in search of ideal combination. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(4):44-51. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-44-51>
45. Chang Y-K, Choi H, Jeong JY, et al. Dapagliflozin, SGLT2 Inhibitor, Attenuates Renal Ischemia-Reperfusion Injury. Long D, ed. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158810. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158810>
46. Lauritsen KM, Søndergaard E, Svart M, et al. Ketone Body Infusion Increases Circulating Erythropoietin and Bone Marrow Glucose Uptake. *Diabetes Care.* 2018;41(12):e152-e154. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1421>
47. Rodrigues Prestes TR, Rocha NP, Miranda AS, et al. The Anti-Inflammatory Potential of ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Evidence from Basic and Clinical Research. *Curr Drug Targets.* 2017;18(11). doi: <https://doi.org/10.2174/1389450117666160727142401>
48. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостеронового системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений (пленарная лекция) // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 13. — №3. — С. 14-19. [Shestakova MV. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Diabetes mellitus.* 2010;13(3):14-19. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5481>
49. Simões e Silva A, Silveira K, Ferreira A, Teixeira M. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. *Br J Pharmacol.* 2013;169(3):477-492. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.12159>
50. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, et al. Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int.* 2018;93(1):231-244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.017>
51. Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. Taal MW, ed. *PLOS Med.* 2019;16(12):e1002983. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002983>
52. Unnikrishnan A, Kalra S, Purandare V, Vasnawala H. Genital infections with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: Occurrence and management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(6):837. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_159_17
53. Figueiredo IR, Rose SCP, Freire NB, et al. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and urinary tract infections in type 2 diabetes patients: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras.* 2019;65(2):246-252. doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.2.246>
54. Rizzi M, Trevisan R. Genitourinary infections in diabetic patients in the new era of diabetes therapy with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26(11):963-970. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.07.006>
55. Grandy S, Fox KM, Hardy E. Prevalence and recurrence of urinary tract and genital infections among adults with and without type 2 diabetes mellitus in the general population: a longitudinal cohort study. *J Diabetes Res Clin Metab.* 2013;2(1):5. doi: <https://doi.org/10.7243/2050-0866-2-5>
56. Puckrin R, Saltiel M-P, Reynier P, et al. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2018;55(5):503-514. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1116-0>
57. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-2701. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0033>
58. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2020;63(2):221-228. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w>
59. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *American Diabetes Care.* 2020;43(Suppl.1):S89-S207. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
60. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., editors. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. М.: УП ПРИНТ, 2019. С. 68. [Dedov II, Shestakova MV, Maiorov AYU, editors. *Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom*. М.: UP PRINT, 2019. S. 68. (In Russ.)].
61. Климонтов В.В., Корбут А.И. Нормоальбуминурическая хроническая болезнь почек при сахарном диабете // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — №10. — С. 94-98. [Klimontov VV, Korbut AI. Normoalbuminuric chronic kidney disease in diabetes. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018;90(10):94-98. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-98>
62. Luciano R. *Transformative Research In Diabetic Nephropathy (TRIDENT)*. Available from: <https://medicine.yale.edu/ycci/clinicaltrials/trial/5511/?tab=healthPro>. (дата обращения: 16.10.2019).
63. Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф. Место глифлозинов в управлении сахарным диабетом 2 типа // *Фарматека*. — 2019. — Т. 26. — № 4. — С. 105-110. [Sharonova LA, Verbovoy AF. The place of glyflosins in the management of type 2 diabetes mellitus. *Pharmateca.* 2019;26(4):105-110. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.4.105-110>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Салухов Владимир Владимирович, д.м.н. [Vladimir V. Salukhov, MD, PhD]; адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6 [address: 6, Academician Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; eLibrary SPIN: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Халимов Юрий Шакатович, д.м.н., профессор [Yurii Sh. Khalimov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; eLibrary SPIN: 7315-6746; e-mail: yushkha@gmail.com

Шустов Сергей Борисович, д.м.н., профессор [Sergey B. Shustov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9075-8274>; eLibrary SPIN: 5237-2036; e-mail: sbs555@mail.ru

Попов Сергей Игоревич, к.м.н. [Sergey I. Popov, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 6428-2981; e-mail: sergey.i.popov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Попов С.И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 475–491. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12123>

TO CITE THIS ARTICLE:

Salukhov VV, Khalimov YS, Shustov SB, Popov ST. SGLT2 inhibitors and kidneys: mechanisms and main effects in diabetes mellitus patients. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(5):475-491. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12123>