

# Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском

© Салухов В.В.<sup>1</sup>, Демидова Т.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург  
<sup>2</sup>ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) наблюдается повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Хотя гипергликемия способствует развитию и прогрессированию атеросклероза и сердечной недостаточности, существующие до настоящего времени подходы по нормализации уровня глюкозы не оказывали заметного влияния на снижение кардиоваскулярного риска. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) типа представляют собой новый класс антигипергликемических препаратов, которые улучшают гликемический контроль благодаря инсулинонезависимому механизму действия, связанному с увеличением экскреции глюкозы с мочой. В обзоре представлен анализ результатов исследования EMPA-REG Outcome, посвященного долгосрочной оценке сердечно-сосудистой безопасности эмпаглифлозина – ингибитора SGLT2. Обсуждаются впечатляющие результаты этого исследования, которые позволяют судить о кардио- и нефропротективных свойствах эмпаглифлозина. В статье приводятся и анализируются существующие в настоящее время гипотезы механизма действия этого сахароснижающего препарата, предопределившего столь выраженное и комплексное влияние на исходы у пациентов с СД2 и высоким кардиоваскулярным риском. Рассматривается место ингибиторов SGLT2 в современных алгоритмах оказания помощи больным СД2, а также роль эмпаглифлозина в комплексном многофакторном управлении СД2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; хроническая сердечная недостаточность; сердечно-сосудистая смертность; гипергликемия; инсулинорезистентность; факторы риска; эмпаглифлозин

## Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus

Vladimir V. Salukhov<sup>1</sup>, Tatiana Y. Demidova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia  
<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Patients with type 2 diabetes mellitus have an increased risk of cardiovascular (CV) complications. Although hyperglycaemia contributes to the pathogenesis of atherosclerosis and heart failure in these patients, glucose-lowering strategies did not have a significant effect on reducing CV risk, particularly in patients with a long duration of type 2 diabetes mellitus and prevalent CV disease (CVD). Sodium-glucose linked transporter-2 (SGLT2) inhibitors are a new class of anti-hyperglycaemic medications that increase glycaemic control via insulin-dependent mechanism of action associated with increased urinary glucose excretion.

In this review, we present an analysis of the Empa-Reg Outcomes investigation, focussed on assessing the CV safety of empagliflozin, an inhibitor of SGLT2. We discuss the impressive results of trials that provide evidence on the cardiac and renal properties of empagliflozin. We present and analyse the current hypothesis on the mechanism of action of glucose-lowering medication, which has such a severe and complex impact on outcomes in patients with type 2 diabetes at high CV risk.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; chronic heart failure; cardiovascular mortality; hyperglycemia; insulin resistance; risk factors; empagliflozin

Издавна сахарный диабет рассматривался врачами древности как заболевание, связанное с нарушением мочеотделения в виде обильного мочеиспускания. Начало XX века ознаменовалось открытием особой роли бета-клеток поджелудочной железы в патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД2), которые надолго стали основной мишенью лекарственных разра-

боток. Вместе с тем исследования последних десятилетий снова актуализировали интерес к роли почек при нарушениях углеводного обмена. Установлено, что реабсорбция глюкозы в почках представляет собой эволюционно сложившийся механизм, направленный на поддержание энергетического баланса и сохранение глюкозы, – основного источника энергии. Примерно 180 г глюкозы

ежедневно фильтруется почечными клубочками в первичную мочу. В норме 99,9% глюкозы в виде комплекса с ионом натрия реабсорбируется из первичной мочи с участием белков натрий-глюкозного котранспортера 1 и 2 типов, полностью возвращаясь, таким образом, в кровеносную систему. При гликемии выше 10–11 ммоль/л, так называемого почечного порога, почки не могут реабсорбировать всей фильтруемой глюкозы. Однако доказано, что длительная гипергликемия, характерная для декомпенсированного СД, парадоксально увеличивает активность и экспрессию в почечных канальцах белков-котранспортеров глюкозы и натрия, повышая, таким образом, почечный порог и позволяя усиленно возвращать их обратно в кровоток. Это замыкает порочный круг патогенетических нарушений на уровне почек, поддерживает и еще больше усиливает гипергликемию, повышает инсулинорезистентность (ИР) и дисфункцию бета-клеток, ухудшая течение СД2 и затрудняя адекватный метаболический контроль [1].

Изучение новых патогенетических механизмов, ответственных за поддержание хронической гипергликемии, привело к созданию крайне перспективного класса сахароснижающих препаратов, блокирующих почечную реабсорбцию глюкозы, – ингибиторов SGLT2. Данный механизм ингибирования SGLT2 может не только улучшать гликемический контроль, но и оказывать кардио- и нефропротективные эффекты у больных СД2 и с высоким кардиоваскулярным риском, что пока продемонстрировал только один из представителей этого класса лекарственных средств – эмпаглифлозин.

Анализ существующих клинических и экспериментальных данных по влиянию эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую систему, состояние почек, факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и стали предметом рассмотрения в настоящем обзоре.

## **Риск развития сердечно-сосудистых осложнений и хронической болезни почек у больных СД2**

У пациентов с СД2 наблюдается повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), наиболее грозные из которых – инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [2]. Последние данные по изучению влияния факторов риска на прогноз показывают, что СД2 по-прежнему ассоциируется с повышенным риском смерти от ССО, а комбинация СД2 и перенесенного ИМ связана с четырехкратным увеличением кардиоваскулярного риска по сравнению с пациентами без СД2 или ИМ [3].

Однако на сегодняшний день нет убедительных доказательств того, что гликемический контроль сам по себе оказывает существенное воздействие на кардиоваскулярный риск. В течение последнего десятилетия в ходе различных исследований изучалось влияние интенсивной сахароснижающей терапии на исходы ССЗ. Самые большие исследования – ADVANCE, ACCORD, VADT – с участием пациентов с длительным анамнезом

СД2, наличием ССЗ или факторов риска ССЗ, не только не показали существенного влияния более интенсивной сахароснижающей терапии на макрососудистые осложнения по сравнению со стандартными методами лечения, но даже увеличивали, как в исследовании ACCORD, кардиоваскулярный риск.

По-видимому, это связано с тем обстоятельством, что СД2, помимо гипергликемии, характеризуется множественными метаболическими аномалиями, в том числе ожирением, дислипидемией и артериальной гипертензией, каждая из которых является самостоятельным фактором ССО [5]. В основе этой группы метаболических нарушений, получивших название метаболического синдрома, лежит ИР разной степени выраженности, которая достоверно повышает кардиоваскулярный риск при СД2 [6]. Так, у людей с избыточной массой тела и без СД2, но с синдромом ИР наблюдается такое же повышение кардиоваскулярного риска, как и у больных СД2 [7]. Это подтверждает ту концепцию, что не столько гипергликемия, сколько ИР является определяющим фактором развития ССЗ при СД2. Кроме того, снижение АД и улучшение липидного профиля оказывает заметно большее влияние на снижение кардиоваскулярного риска при СД2, чем нормализация показателей углеводного обмена [8]. Поэтому неудивительно, что противодиабетические средства, такие как инсулин [9], производные сульфонилмочевины [10], ингибиторы дипептидилпептидазы-4 типа, обладающие только хорошим сахароснижающим действием, не показали значительных преимуществ в отношении сердечно-сосудистых исходов по сравнению с плацебо. Очевидно, это связано с отсутствием у них негликемических эффектов в отношении метаболических состояний, ассоциируемых с синдромом ИР. В то же время пиоглитазон в проспективном клиническом исследовании PRO-ACTIVE значительно снизил комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть, нелетальные ИМ и инсульт) на 16% ( $p=0,025$ ) по сравнению с плацебо [11]. Наиболее убедительным объяснением этого является способность пиоглитазона улучшать чувствительность к инсулину [12] и влиять на различные компоненты метаболического синдрома (снижение АД и атерогенные фракции холестерина), что подтверждается уменьшением в этом исследовании кардиоваскулярного риска у больных СД2 независимо от его гипогликемического действия [11].

Диабетическая нефропатия (ДН) является второй, после сердечно-сосудистой патологии, причиной смертности больных СД2. Многочисленные данные убедительно показали, что хроническая болезнь почек (ХБП), развивающаяся в результате ДН, – важный и независимый фактор риска сердечно-сосудистой патологии. В популяционных исследованиях установлено, что комбинация у пациента ХБП и СД2 существенно повышает частоту встречаемости ССО. Результаты исследований ACCOMPLISH, ALTITUDE, SHARP, ADVANCE, ROADMAP, CARRESS-HF и некоторых других позволили признать ХБП эквивалентом ишемической болезни сердца по риску осложнений [13].

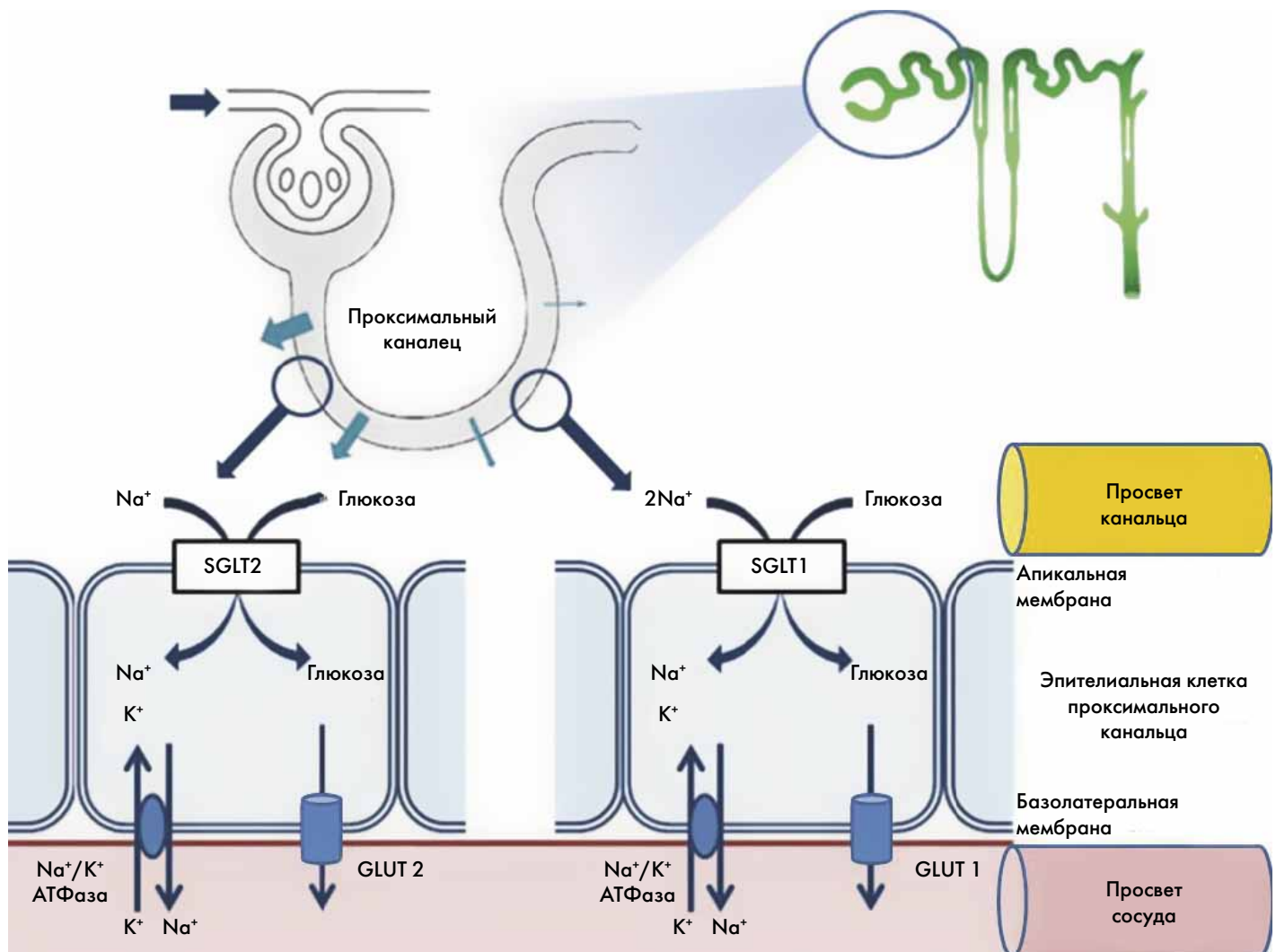


Рис. 1. Транспорт глюкозы и натрия в проксимальном канальце.

В мета-анализе, включавшем 21 исследование, отмечена роль СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> как независимого фактора риска развития инсульта. Вместе с тем и альбуминурия определена как фактор риска смерти от сердечно-сосудистой патологии. Наибольший кардиоваскулярный риск в соответствии с этими данными имеют пациенты с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и макроальбуминурией. Также выявлена тесная взаимосвязь ХБП и атеросклероза периферических артерий, особенно отчетливо проявляющаяся у больных СД. Таким образом, в результате многих исследований установлено, что развитие ДН дополнительно ускоряет развитие сердечно-сосудистой патологии, поскольку усугубляет такие факторы кардиоваскулярного риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия, анемия, дисфункция эндотелия, сосудистое воспаление и т.д.

Важно отметить, что контроль уровня гликемии, липидного профиля и АД с использованием препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), может замедлить прогрессирование, но не предупредить развитие почечной недостаточности [14].

Таким образом, следует отметить нереализованную клиническую потребность в дополнительных методах

улучшения прогноза у больных СД2, имеющих очень высокий риск ССО.

Именно эта категория пациентов и участвовала в недавно завершившемся исследовании EMPA-REG Outcome, посвященном изучению исходов ССЗ при применении ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина по сравнению с плацебо.

### Механизм реабсорбции глюкозы и ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 2 типа эмпаглифлозином

Бережное отношение к глюкозе – главному субстрату энергетического обмена – реализовано в почках в сложном механизме ее обратного захвата из первичной мочи с возвращением в системный кровоток. В S1 сегменте проксимального извитого канальца почек работает механизм вторичного активного транспорта, который в апикальной мембране осуществляется белком-котранспортером SGLT2 (рис. 1).

Обладающий низкой аффинностью, но большой емкостью, он одновременно и однонаправленно переносит натрий (Na<sup>+</sup>) и глюкозу в соотношении 1:1. Na<sup>+</sup>, про-

ходящий 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% профильтрованного количества глюкозы. В сегменте S3 прямой части проксимального канальца находится еще один белок-котранспортер – SGLT1, расположенный также на апикальной мембране, который обладает низкой емкостью, но высокой аффинностью, и на одну молекулу глюкозы переносит два иона  $\text{Na}^+$ . С помощью этого переносчика реабсорбируется оставшаяся глюкоза и во вторичной моче обнаруживается лишь 1/1000 от общего количества профильтрованной глюкозы. Переход глюкозы, поступившей из просвета канальца, в кровь околоканальцевых капилляров является пассивным. Он обеспечивается переносчиком GLUT2, который находится в базолатеральной мембране и движим химическим градиентом глюкозы (так называемая облегченная диффузия). Реабсорбция глюкозы происходит большей частью в начальных отделах проксимального канальца. Если увеличивается профильтрованное 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 [15].

Важную роль в отведении  $\text{Na}^+$  из внутриклеточных к внеклеточным пространствам играет универсальная натриевая помпа (натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФ-аза), располагающаяся в базолатеральной мембране клетки. Подобный активный перенос  $\text{Na}^+$  не только поддерживает его низкую внутриклеточную концентрацию, столь важную для обеспечения пассивного транспорта глюкозы из почечного канальца внутрь клетки, но также имеет большое значение в переносе  $\text{Na}^+$  из канальцев в кровь, т.е. приводит к его реабсорбции.

Эмпаглифлозин является обратимым, высокоактивным, селективным и конкурентным ингибитором SGLT2. Особые фармакологические свойства его молекулы обуславливают хороший клинический эффект у пациентов с СД2; в частности, даже небольшая концентрация, равная 1,3 нмоль, достаточна для ингибирования 50%-ной активности белка-транспортера SGLT2. Это приводит к усилению натрийуреза, экскреции до 80 г глюкозы в сутки, снижению глюкозы крови натощак максимально на 2,01 ммоль/л и уменьшению  $\text{HbA}_{1c}$  – до 0,85%.

Эмпаглифлозин отличает пролонгированный период полувыведения (10–19 часов), а прием пищи не влияет на фармакокинетику. Существенным обстоятельством, обеспечивающим приверженность пациентов терапии эмпаглифлозином, является возможность однократного применения препарата (1 раз в сутки) в дозе 10 или 25 мг независимо от приема пищи. Эмпаглифлозин не ингибирует, не инактивирует и не индуцирует изоферменты CYP450, что позволяет применять этот препарат одновременно с другими лекарственными средствами. Ак-

тивные метаболиты отсутствуют, выводится препарат в равной степени почками и печенью [16].

## Клиническое исследование EMPA-REG Outcome

В сентябре 2015 г. представлены впечатляющие результаты международного многоцентрового исследования EMPA-REG Outcome, посвященного оценке влияния перорального приема 10 и 25 мг препарата эмпаглифлозин на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с СД2 и высоким кардиоваскулярным риском, получающих стандартную терапию.

В исследовании участвовали 590 клинических центров, расположенных в 42 странах (в том числе страны Европы, Северной и Латинской Америки, Азии и Африки). Критерии включения в исследование: пациенты с СД2 в возрасте  $\geq 18$  лет,  $\text{ИМТ} \leq 45$  кг/м<sup>2</sup>,  $\text{HbA}_{1c}$  7–10%,  $\text{pСКФ} \geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (MDRD), наличие подтвержденного одного или более ССЗ (ишемическая болезнь сердца, множественные поражения коронарных артерий и поражение одной коронарной артерии, перенесенное аортокоронарное шунтирование, перенесенный инфаркт, перенесенный инсульт, заболевания периферических артерий; отдельно учитывалась сердечная недостаточность).

В исследование было включено 7020 пациентов (средний возраст 63 года), рандомизированных в три группы – плацебо (n=2333), приема эмпаглифлозина по 10 мг ежедневно (n=2345), приема эмпаглифлозина по 25 мг ежедневно (n=2342). В исследовании оценивалась сравнительная эффективность двух дозировок эмпаглифлозина и плацебо в дополнение к стандартной терапии. Стандартная терапия включала в себя сахароснижающие препараты (метформин, производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы и инсулин) и адекватно проводимую терапию для лечения ССЗ (включая антигипертензивные, антиагрегантные или антикоагулянтные, гиполипидемические лекарственные средства).

Исследование продолжалось до достижения 691 случая первичной комбинированной конечной точки (которая включала в себя смерть по сердечно-сосудистым причинам, нелетальный инфаркт, нелетальный инсульт). Медиана продолжительности лечения составила 2,6 года, а медиана продолжительности наблюдения – 3,1 года.

Помимо этого, изучалась вторичная комбинированная конечная точка, включавшая компоненты первичной конечной точки, с добавлением госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии. Были исследованы и другие дополнительные конечные точки: частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН), по поводу нестабильной стенокардии, частота развития нелетального инфаркта, нелетального инсульта, транзиторной ишемической атаки, коронарной реваскуляризации.

Также оценивалась частота развития подтвержденных гипогликемий, нежелательных явлений, включая развитие инфекции мочевых путей, генитальных ин-



Таблица 1

Основные сердечно-сосудистые исходы в исследовании EMPA-REG OUTCOME

| Сердечно-сосудистые события  | Плацебо<br>(n=2333)<br>п событий (%) | Эмпаглифлозин<br>(n=4687)<br>п событий (%) | HR (95% ДИ)      | p      |
|--|--------------------------------------|--|------------------|--------|
| Смерть по сердечно-сосудистым причинам, нелетальный инфаркт, нелетальный инсульт: первичная комбинированная конечная точка   | 282 (12,1)                           | 490 (10,5)                                 | 0,86 (0,74–0,99) | 0,04   |
| Смерть по сердечно-сосудистым причинам, нелетальный инфаркт, нелетальный инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии: вторичная комбинированная конечная точка | 333(14,3)                            | 599(12,8)                                  | 0,89 (0,78–1,01) | 0,08   |
| Смерть по любой причине  | 194(8,3)                             | 269 (5,7)                                  | 0,68 (0,57–0,82) | <0,001 |
| Смерть по сердечно-сосудистым причинам   | 137 (5,9)                            | 172 (3,7)                                  | 0,62 (0,49–0,77) | <0,001 |
| Госпитализация по поводу сердечной недостаточности   | 95 (4,1)                             | 126 (2,7)                                  | 0,65 (0,5–0,85)  | 0,002  |
| Госпитализация по поводу сердечной недостаточности или сердечно-сосудистая смерть, за исключением летального инсульта  | 198 (8,5)                            | 265 (5,7)                                  | 0,66 (0,55–0,79) | <0,001 |

фекций, гиповолемических событий, острой почечной недостаточности, переломов костей, диабетического кетоацидоза и тромбоэмболических событий [17].

**Основные результаты влияния эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы**

В исследовании EMPA-REG Outcome впервые для сахароснижающего препарата продемонстрировано дополнительное на фоне приема эмпаглифлозина 38%-процентное снижение относительного риска (ОР) смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с плацебо; 32%-процентное снижение ОР общей смертности, 14%-процентное снижение ОР развития первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, случаи нелетальных ИМ и нелетальных мозговых инсультов), 35%-процентное уменьшение количества госпитализаций по поводу ХСН по сравнению с плацебо [17] (табл. 1).

В группе эмпаглифлозина частота случаев наступления вторичной комбинированной точки по сравнению с группой плацебо значимо не различалась. Оценка других дополнительных конечных точек также не показала заметных различий между группами.

Следует отметить несколько ключевых особенностей, обращающих на себя внимание при анализе полученных данных.

1. Парадоксальное отсутствие связи между компонентами первичной комбинированной точки. Действительно, на фоне приема эмпаглифлозина состоялось статистически значимое снижение абсолютного риска (АР) смерти от сердечно-сосудистых причин на 2,2% (p<0,001). Тем не менее, для нелетального ИМ снижение АР (0,6%) было незначительным и статистически незначимым (p=0,23), а АР инсульта даже незначительно повысился (0,5%), также статистически незначимо (p=0,26) и уже после окончания приема эмпаглифлозина.
2. В отличие от ранее известных вмешательств на холестерин ЛПНП и артериальное давление (АД), показавших снижение сердечно-сосудистой смертности в отдаленном периоде, расхождение между кривыми основных сердечно-сосудистых исходов в группах эмпаглифлозина и плацебо происходило

очень рано, становясь статистически значимым уже со 2–3-го мес.

3. Полученное дополнительное преимущество во влиянии на сердечно-сосудистые исходы состоялось у пациентов высокого кардиоваскулярного риска, уже корректирующих свои кардиометаболические нарушения современными лекарственными средствами, снижающими риск сердечно-сосудистой смерти (статины, аспирин, блокаторы РААС – ингибиторы АПФ или сартаны, бета-блокаторы и т.д.).
4. Благоприятное действие эмпаглифлозина на снижение случаев смерти и госпитализаций по причине СН распространялось у пациентов на весь период наблюдения и после прекращения приема препарата (до 3,1 года).
5. Обе дозы эмпаглифлозина (10 мг и 25 мг) имели сходный характер воздействия на показатели сердечно-сосудистых исходов, таким образом, не демонстрируя дозозависимых связей.

**Влияние ингибирования SGLT2 на факторы сердечно-сосудистого риска и метаболические показатели**

*А. Снижение уровня HbA<sub>1c</sub>, инсулина и инсулинорезистентности*

В соответствии с механизмом действия, ингибирование SGLT2 приводит к развитию хронической глюкозурии и уменьшению уровня гликемии у пациентов с СД2. Так, в исследовании EMPA-REG Outcome через 12 недель лечения происходило снижение гликированного гемоглобина -0,5% в группе, получавшей 10 мг эмпаглифлозина и -0,6% – получавшей 25 мг [17]. Таким образом, можно сформулировать, что снижение гликемии носит дозозависимый характер. (К концу лечения эмпаглифлозином различие по снижению HbA<sub>1c</sub> с группой плацебо уменьшилось ввиду коррекции фоновой сахароснижающей терапии, что допускалось по условиям исследования.) Вместе с тем механизм действия ингибиторов SGLT2 является глюкозозависимым и, следовательно, предполагает очень низкий риск развития гипогликемии. Различные исследования дают основания полагать, что ингибиторы SGLT2 могут улучшать утилизацию глюкозы скелетной мускулатурой, вероятно,

вследствие уменьшения глюкозотоксичности и объема жировой ткани. Кроме того, снижение гликемии само по себе также сопровождается уменьшением инсулиновой секреции. Оба механизма способствуют снижению ИР и уровня инсулина у пациентов с СД2, что оказывает благоприятный эффект на многие органы, в том числе на почки [18, 19]. Это установлено в ряде исследований, показавших, что гиперинсулинемия через активацию фосфатидилинозитол-3 киназы способствует снижению синтеза оксида азота, что ухудшает микроциркуляцию и приводит к прогрессированию микроангиопатии [20]. Инсулин, действуя через внеклеточные пути, способствует патологической реакции сосудов, ангиогенезу, фиброгенезу и другим процессам, влияющим на прогрессирование патологии почек [21].

Согласно экспериментальным данным, ингибиторы SGLT2 также усиливают секрецию глюкагона из  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы. Это доказывается увеличением уровня глюкагона в плазме крови у больных СД2 на фоне приема ингибиторов SGLT2 [18, 19], что может способствовать усилению эндогенной продукции глюкозы у этих пациентов [22].

Однако с учетом благоприятного влияния ингибиторов SGLT2 на углеводный обмен, по-видимому, их сахароснижающее действие нивелирует негативные последствия глюкагонозависимого увеличения глюкозы.

Здесь важно подчеркнуть метаболическое преимущество этого класса препаратов для клинической практики: с учетом инсулинонезависимого сахароснижающего действия ингибиторов SGLT2, их можно назначать вне зависимости от продолжительности СД2, функции бета-клеток и сочетать с другими антигипергликемическими лекарственными средствами, поскольку их механизм действия существенно отличается от механизма действия прочих доступных в настоящее время классов препаратов.

#### *Б. Снижение массы тела*

Ингибирование SGLT2 вызывает развитие глюкозурии, что способствует формированию отрицательного энергетического баланса, поскольку экскреция 50–80 г глюкозы в сутки соответствует уменьшению суточного рациона на 200–300 ккал. Кроме того, важным аспектом является снижение уровня инсулина, обладающего известными анаболическими эффектами, а также увеличение оксидативного метаболизма жировой ткани [23].

В результате этого происходит постепенное – в течение нескольких месяцев – снижение массы тела в среднем на 2–3 кг, с последующей стабилизацией массы тела через 3–6 мес [24]. В исследовании EMPA-REG Outcome к окончанию приема эмпаглифлозина отмечено снижение массы тела в среднем на 2 кг, сопровождавшееся уменьшением окружности талии на 2 см.

Особенный интерес вызывает влияние представителей класса ингибиторов SGLT2 на висцеральный жир, наличие которого ассоциировано с повышенным риском развития СД2, сердечно-сосудистых осложнений и смерти [25]. Так, ежедневный прием 25 мг эмпаглиф-

лозина через 104 недели приводил к уменьшению массы тела на 3,1 кг и окружности талии на 2,1 см. При этом снижение массы тела происходило не только за счет подкожного, но и за счет висцерального жира, что было объективизировано в этом исследовании с помощью двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии, а также КТ и МРТ [26].

Исследования, касающиеся оценки динамики адипокинов на фоне приема ингибиторов SGLT2, пока крайне малочисленны. В одном из них отмечено незначительное снижение адипонектина и лептина через 24 недели приема 10 мг дапаглифлозина в сутки [27].

#### *В. Снижение артериального давления*

Снижение АД у пациентов, получающих лечение ингибиторами SGLT2, – это еще один эффект, который, помимо контроля глюкозы и снижения массы тела, демонстрируют все представители этого класса. В ряде исследований показано, что ингибиторы SGLT2 вызывают снижение систолического АД (АДсист) в диапазоне 3–5 мм рт.ст. и 2–3 мм рт.ст. диастолического АД (АДдиаст), уменьшают пульсовое давление и среднее артериальное давление [28]. В исследовании EMPA-REG Outcome на фоне приема эмпаглифлозина снижение АДсист составило 4 мм рт.ст., АДдиаст – 2 мм рт.ст. Интересно, что при этом не происходило увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), что выразилось в снижении двойного произведения (произведение ЧСС на АДсист). Это позволяет сделать вывод об отсутствии компенсаторной рефлекторной активации симпатической нервной системы и предположить влияние ингибирования SGLT2 на некоторые медиаторы жесткости артериальных сосудов.

У молодых пациентов с неосложненным течением СД1 [29] эмпаглифлозин также приводил к снижению АДсист (в среднем на 2,7 мм рт.ст.), при этом было отмечено, что препарат снижал скорость волны пульсации сонной и лучевой артерии, также не затрагивая рефлекторную симпатомиметическую деятельность. Примечательно, что прием эмпаглифлозина вызывал гипотензивный эффект даже у здоровых лиц без диабета [30].

В исследованиях, посвященных оценке суточного профиля АД у больных СД2, выявлено, что эмпаглифлозин снижает АДсист в течение всех суток, однако в ночные часы гипотензивное действие препарата несколько ослабевает [31]. Это может быть обусловлено несколькими причинами. 1. Снижение в ночной межпищевой период глюкозурии и натрийуреза. 2. Перераспределение натрия в ночные часы в секторах и системном кровотоке уменьшает эффективность объемзависимого механизма снижения АД. 3. Падение почечного кровотока и/или снижение СКФ из-за горизонтального положения тела во время сна.

#### *Г. Влияние на липидный профиль*

По отношению к липидам ингибиторы SGLT2 незначительно повышают как холестерин ЛПНП, так и ЛПВП

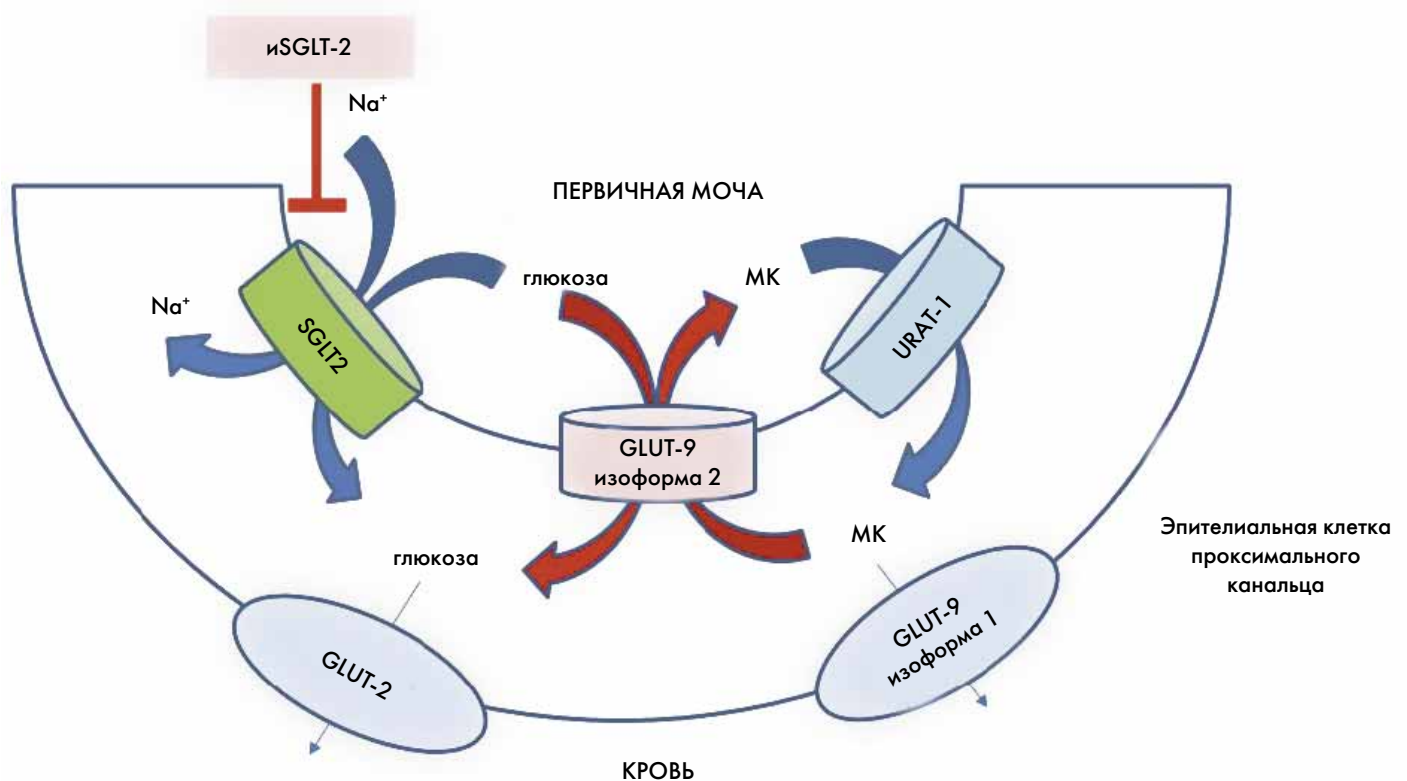


Рис. 2. Гипотеза механизма повышения экскреции мочевой кислоты на фоне ингибирования SGLT2\* (адаптировано [35]).

с одновременным небольшим снижением триглицеридов. Так, прием 10 мг эмпаглифлозина в течение 24 недель приводил к увеличению холестерина ЛПВП (+0,08 ммоль/л), ЛПНП (+0,07 ммоль/л) и снижал уровень триглицеридов (-0,11 ммоль/л) [17]. Механизм этих изменений на сегодняшний день не очевиден и может быть связан как с непосредственным влиянием на метаболизм липопротеиновых частиц, так и обусловлен уменьшением объема плазмы и, таким образом, сгущением крови, связанным с диуретическим эффектом ингибиторов SGLT2 [32].

#### Д. Снижение мочевой кислоты

Ингибиторы SGLT2 усиливают экскрецию мочевой кислоты и снижают ее концентрацию в плазме крови на 10–15%, что в исследовании EMPA-REG OUTCOME составило в среднем 24 мкмоль/л.

На протяжении длительного времени гиперурикемия не только рассматривалась как компонент метаболического синдрома, но и ассоциировалась с ростом количества случаев ССЗ [33], хотя причинно-следственная связь между ними остается противоречивой. Тем не менее, накопленные данные как у людей, так и на экспериментальных моделях свидетельствуют, что повышенный уровень мочевой кислоты в плазме может стать причиной артериальной гипертензии, эндотелиальной дисфункции сосудов, застойной СН, нарушения функции почек [34].

Хотя снижением уровня мочевой кислоты вряд ли можно объяснить столь быстрое улучшение сердечно-сосудистых исходов, которое продемонстрировал эмпаглифлозин, тем не менее, этот эффект может играть определенную роль в дальнейшем расхождении между

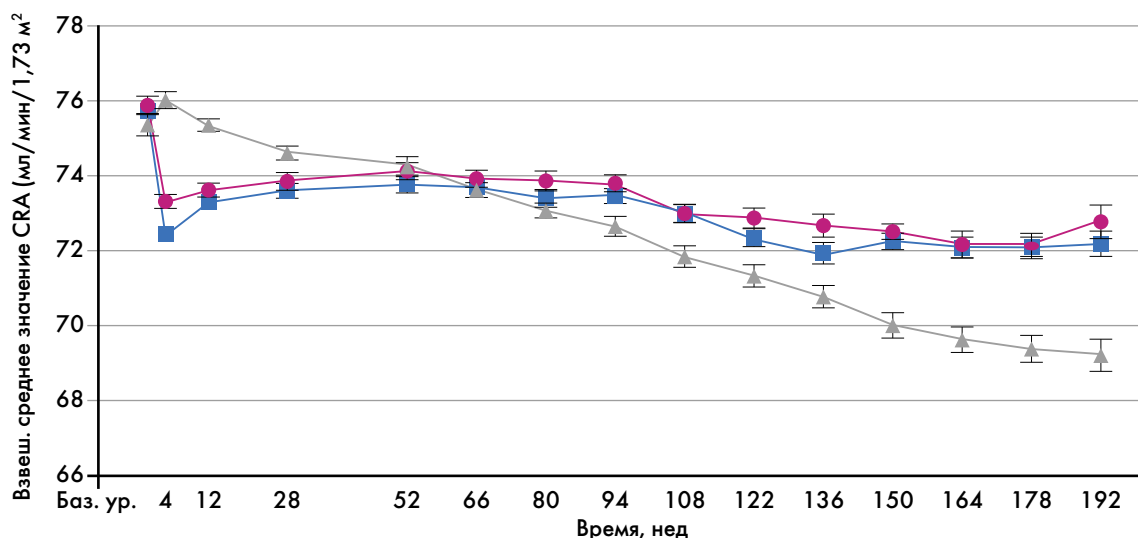
кривыми сердечно-сосудистой смертности для эмпаглифлозина и плацебо в более позднем периоде приема препарата и замедлять прогрессирование диабетической нефропатии.

Именно поэтому в последнее время пристальное внимание уделяется поиску механизма выведения мочевой кислоты и снижения уровня урикемии, вызванных ингибированием SGLT2. Работы последних лет показали, что, по-видимому, этот эффект обусловлен работой транспортера GLUT9 (изоформа 2), который также располагается в проксимальном канальце и отвечает за перенос из первичной мочи глюкозы с одновременным возвращением обратно в просвет канальца мочевой кислоты [35] (рис. 2). Предположительно на фоне ингибирования SGLT2 увеличенная глюкозурия приводит к компенсаторно более активной реабсорбции глюкозы транспортером GLUT9, что сопровождается повышением экскреции мочевой кислоты.

#### Е. Влияние на миокард

Экспериментальные данные, полученные на мышах с ожирением и СД2, продемонстрировали, что эмпаглифлозин приводит к положительным изменениям при фиброзе миокарда, при его воспалении и макрофагальной инфильтрации, а также при сужении коронарных артерий, что наводит на мысль о наличии у препарата эффектов не только опосредованного, но и прямого воздействия на сердце [36].

По мнению некоторых авторов, механизмы прямого и опосредованного влияния ингибирования SGLT2 на сердце могут включать как улучшение энергетических процессов в миокарде, так и антиаритмические эффекты.



|                      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Плацебо              | 2323 | 2295 | 2267 | 2205 | 2121 | 2064 | 1927 | 1981 | 1763 | 1479 | 1262 | 1123 | 977  | 731  | 448  |
| Эмпаглифлозин, 10 мг | 2322 | 2290 | 2264 | 2235 | 2162 | 2114 | 2012 | 2064 | 1839 | 1540 | 1314 | 1180 | 1024 | 785  | 513  |
| Эмпаглифлозин, 25 мг | 2322 | 2288 | 2269 | 2216 | 2156 | 2111 | 2006 | 2067 | 1871 | 1563 | 1340 | 1207 | 1063 | 838  | 524  |
| Итого                | 7020 | 7020 | 6996 | 6931 | 6864 | 6765 | 6696 | 6651 | 6068 | 5114 | 4443 | 3961 | 3488 | 2707 | 1703 |

Рис. 3. Изменения средней СКФ на фоне приема эмпаглифлозина по сравнению с плацебо в исследовании EMPA-REG.

Установлено, что в кардиомиоцитах экспрессируется SGLT1. Ингибирование SGLT2 в почках, приводя к экскреции глюкозы с мочой, одновременно компенсаторно усиливает реабсорбцию глюкозы в SGLT1. Если это гуморально опосредованная реакция – можно предположить возможность повышения активности SGLT1 в сердце. Его активация, в свою очередь, будет способствовать сдвигу от бета-окисления свободных жирных кислот к усилению метаболизма глюкозы, что положительно скажется на функции миокарда и уменьшит аритмогенные эффекты метаболитов свободных жирных кислот [37].

#### Влияние ингибирования SGLT2 на почечные исходы

Отдельной составляющей исследования EMPA-REG Outcome явилось изучение почечных исходов у больных с СД2, что первостепенно важно для оценки эффектов препарата, имеющего почки основной точкой приложения механизма действия.

Результаты почечной ветви исследования оценивались по заранее установленным суррогатным маркерам почечных событий: возникновение нефропатии или ее ухудшение, определяемое по развитию или прогрессированию макроальбуминурии, удвоение уровня креатинина в сыворотке, сопровождаемое снижением СКФ  $\leq 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, начало заместительной почечной терапии или смерть от почечного заболевания [38]. Дополнительными показателями в исследовании стали отдельные компоненты возникшей или ухудшившейся нефропатии, новые случаи альбуминурии у пациентов с исходно нормальным уровнем альбумина в моче, а также комбинированная точка возникшей или ухудшившейся нефропатии или смерти от сердечно-сосудистых причин. В исследование включались пациенты со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, по-

скольку при более низких значениях СКФ существенно снижается фармакологическое ингибирование SGLT2 типа и нивелируется сахароснижающее действие эмпаглифлозина.

Одним из важнейших результатов ветви Renal исследования EMPA-REG OUTCOME явилась оценка изменения с течением времени функции почек больных СД2, показавшая неуклонное снижение средней СКФ, вычисленной с использованием расчетной формулы СКД-EPI (рис. 3).

В первые 4 недели наблюдалось краткосрочное снижение СКФ в группах приема 10 мг эмпаглифлозина и 25 мг эмпаглифлозина еженедельно на  $0,62 \pm 0,04$  и  $0,82 \pm 0,04$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно [38]. В группе плацебо при этом состоялось незначительное повышение СКФ на  $0,01 \pm 0,04$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$  для обеих групп сравнения с плацебо). Однако после этого, до последней недели наблюдения, СКФ оставалась стабильной в группах эмпаглифлозина и устойчиво снижалась в группе плацебо, со скорректированными оценками ежегодного снижения на  $0,19 \pm 0,11$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группах эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг, в сравнении со снижением СКФ на  $1,67 \pm 0,13$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе плацебо ( $p < 0,001$  для обеих групп сравнения с плацебо). Большой интерес при этом вызывает период после прекращения приема эмпаглифлозина, поскольку СКФ в отсутствие действия препарата даже повысилась со скорректированными оценками еженедельных повышений на  $0,48 \pm 0,04$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе 10 мг эмпаглифлозина и  $0,55 \pm 0,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе 25 мг, в сравнении с незначительным снижением ( $0,04 \pm 0,04$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) в группе плацебо ( $p < 0,001$  для обеих групп сравнений с плацебо).

К концу наблюдения скорректированная средняя разница СКФ в сравнении с исходным уровнем составила



Таблица 2

Основные почечные исходы в исследовании EMPA-REG OUTCOME (адаптировано [38])

| Суррогатные маркеры почечных событий  | Плацебо<br>п событий/п пациентов<br>(%) | Эмпаглифлозин<br>п событий/п пациентов<br>(%) | HR (95% ДИ)      | p      |
|---|---|---|------------------|--------|
| Возникновение или ухудшение нефропатии или смерть по причине сердечно-сосудистой патологии  | 497/2102 (23,6%)                        | 675/4179 (16,2%)                              | 0,61 (0,55–0,69) | <0,001 |
| Возникновение или ухудшение нефропатии  | 388/2061 (18,8%)                        | 525/4124 (12,7%)                              | 0,61 (0,53–0,7)  | <0,001 |
| Прогрессирование макроальбуминурии  | 330/2033 (16,2%)                        | 459/4091 (11,2%)                              | 0,62 (0,54–0,72) | <0,001 |
| Удвоение креатинина в сыворотке, сопровождаемое снижением СКФ $\leq$ 45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>  | 60/2333 (2,6%)                          | 70/4645 (1,5%)                                | 0,56 (0,39–0,79) | <0,001 |
| Старт заместительной почечной терапии   | 14/2333 (0,6%)                          | 13/4687 (0,3%)                                | 0,45 (0,21–0,97) | 0,04   |
| Удвоение креатинина в сыворотке, сопровождаемое снижением СКФ $\leq$ 45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , старт заместительной почечной терапии или смерть от почечных заболеваний | 71/2323 (3,1%)                          | 81/4645 (1,7%)                                | 0,54 (0,4–0,75)  | <0,001 |
| Новые случаи альбуминурии у пациентов с исходной нормальальбуминурией   | 703/1374 (51,2%)                        | 1430/2779 (51,5%)                             | 0,95 (0,87–1,04) | 0,25   |

для группы плацебо 4,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а для пациентов, получавших эмпаглифлозин, снижение СКФ состоялось только на 2,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (p<0,001 по сравнению с плацебо).

Как и в случае с сердечно-сосудистыми исходами, результаты, касающиеся почечных событий, стали для исследователей во многом неожиданными (табл. 2).

Так, у пациентов в группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо был отмечен значительно более низкий риск прогрессирования до макроальбуминурии или других клинически значимых почечных исходов, таких как удвоение уровня креатинина в сыворотке и начало заместительной почечной терапии. Таким образом, полученные результаты позволяют уверенно отнести эмпаглифлозин к препаратам с нефропротективным действием.

Эти результаты подтверждаются рядом экспериментальных работ, продемонстрировавших уменьшение повреждения почек на фоне ингибирования SGLT2. В исследованиях на экспериментальных моделях СД1 и СД2 у различных видов животных ингибирование SGLT2 способствовало снижению альбуминурии примерно на 30% [39]. Примечательно, что прием эмпаглифлозина у мышей с СД2 уменьшал альбуминурию независимо от воздействия АД или гипергликемии [40]. У пациентов с СД1 и гиперfiltrацией эмпаглифлозин снижал внутриклубочковое давление примерно на 6–8 мм рт.ст. [41].

Терапия флоризином у животных – неселективным ингибитором SGLT1/2, в условиях экспериментального СД также приводила к уменьшению гиперfiltrации и макроальбуминурии [42].

Другие представители класса ингибиторов SGLT2 – дапаглифлозин и канаглифлозин – у больных СД2 тоже вызывали краткосрочную (в течение 3–6 недель от начала лечения) и незначительную депрессию СКФ, за которой следовал период стабильного функционирования почек в течение 52–104 недель, который сопровождался аналогичным снижением как микро-, так и макроальбуминурии [43, 44]. Обращают на себя внимание результаты исследования пациентов с ХБП 3 стадии, в котором

дапаглифлозин через 24 недели не оказал значительного эффекта на HbA<sub>1c</sub>, но снижал альбуминурию, АД и массу тела [43].

Следовательно, существующие экспериментальные и клинические данные позволяют сделать вывод, что ингибирование SGLT2 способно уменьшить гиперfiltrацию, клубочковую гипертензию, а также привести к снижению альбуминурии.

### Гипотезы нефропротективного действия эмпаглифлозина

Исследования последнего десятилетия показали, что снижение функции почек и прогрессирование альбуминурии – это скорее два разных, но взаимосвязанных проявления ДН, чем последовательные стадии одного процесса. Снижение функции почек и повышенная экскреция альбумина могут возникать, прогрессировать и исчезать под влиянием разных факторов, и идут они не всегда параллельно [45].

Важнейшую роль в патогенезе диабетической нефропатии играют повышение СКФ и увеличение внутриклубочкового давления, инициированные хронической гипергликемией. Повышение СКФ>135 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> обычно определяется как клубочковая гиперfiltrация и отражает ранний этап формирования ДН. Однако при постепенном снижении общего количества функционирующих нефронов СКФ снижается, еще больше усугубляя гиперfiltrацию на уровне отдельно взятого нефрона. Экспериментально установлено, что для отдельного нефрона гиперfiltrация представляет собой фактор риска прогрессирования диабетической нефропатии 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.

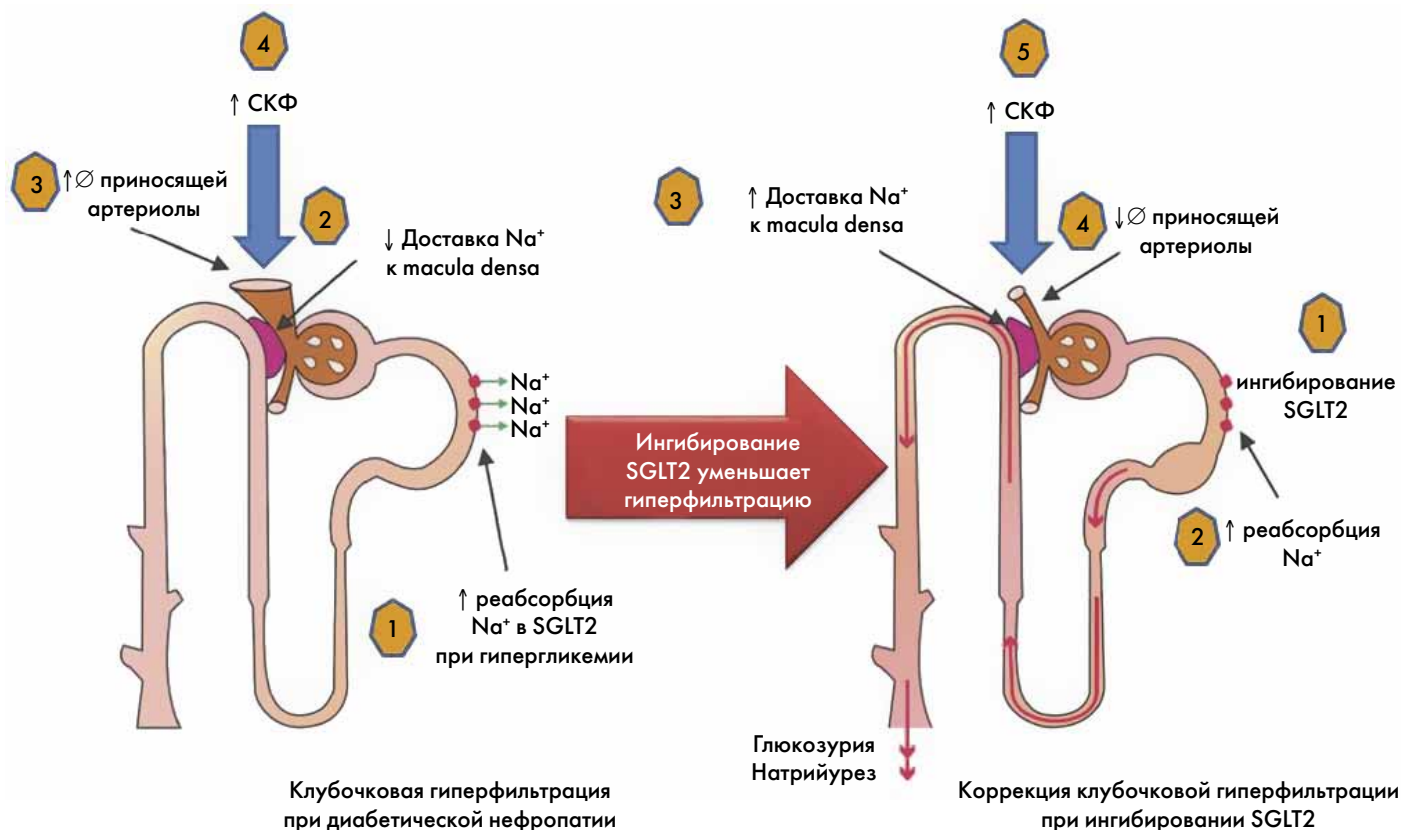


Рис. 4. Гемодинамические изменения в нефроне при ДН и после ингибирования SGLT2 (адаптировано [20]).

Ингибирование SGLT2, приводящее к улучшению почечной функции и снижению альбуминурии у больных СД2, может объясняться несколькими механизмами.

Первый механизм, по-видимому, обусловлен внутрипочечным гемодинамическим эффектом, который связан со снижением гиперфильтрации нефрона, что косвенно отражает снижение внутриклубочковой гипертензии [46].

Известно, что в отсутствие нарушений углеводного обмена вклад SGLT2 определяет в организме приблизительно 5% почечной реабсорбции  $\text{Na}^+$ . Однако в условиях гипергликемии экспрессия SGLT2 и SGLT1 увеличивается на 36% и 20% соответственно для обеспечения более эффективной реабсорбции возросшего количества глюкозы [47, 48]. Ввиду согласованной работы этих ко-транспортёров по одновременному переносу и глюкозы, и  $\text{Na}^+$ , это увеличение активности SGLT1/2 реализуется в заметном увеличении реабсорбции  $\text{Na}^+$ , которая начинает составлять уже около 14% всей реабсорбции  $\text{Na}^+$  в организме [47, 48]. Таким образом, уменьшается доставка  $\text{Na}^+$  в дистальный каналец к macula densa (плотное пятно), которое является своеобразным сенсором состава жидкости и скорости потока [49] (рис. 4). В соответствии с «канальцевой гипотезой» развития гиперфильтрации, снижение концентрации  $\text{NaCl}$  в macula densa ошибочно расценивается юкстагломерулярным аппаратом как уменьшение объема циркулирующей крови. Это требует усиления почечного кровотока, что достигается через механизм канальцево-клубочковой обратной связи путем расширения приносящей артериолы [49].

Ее расширение приводит к повышению внутриклубочкового давления и увеличению скорости клубочковой фильтрации, что при длительной адаптации в последующем формирует внутриклубочковую гипертензию и гиперфильтрацию.

При ингибировании SGLT2 возрастает натрийурез, и, таким образом, повышается доставка  $\text{Na}^+$  к macula densa. Увеличение концентрации  $\text{Na}^+$ , активируя аденозинзависимые пути, восстанавливает и запускает механизм канальцево-клубочковой обратной связи, приводя к сужению приносящей артериолы в клубочке. Как следствие этого, происходит снижение внутриклубочковой гипертензии и СКФ [50]. Вероятно, именно быстрым снижением гиперфильтрации после начала приема эмпаглифлозина и объясняется начальная депрессия СКФ в исследовании EMPA-REG Outcome, а уменьшением внутриклубочковой гипертензии – снижением альбуминурии.

Второй механизм, которым можно объяснить влияние эмпаглифлозина на почечные исходы, связан, вероятно, с его системным сосудистым воздействием. Ингибирование SGLT2 снижает АД и жесткость артериальной стенки, а это факторы, ассоциированные с нефропротекцией [51]. Однако в исследовании EMPA-REG Outcome вклад этих факторов, видимо, заметно уступал гемодинамическим эффектам эмпаглифлозина, что объясняется не только хорошо контролируемой артериальной гипертензией у этих пациентов. В одном из исследований, проведенном на больных СД1, гемодинамические эффекты ингибирования

ния SGLT2 приводили к уменьшению гиперfiltrации примерно на 20%, а снижение АД на 3 мм рт.ст. — только на 3% [52]. Таким образом, оказываемое эмпаглифлозином системное сосудистое воздействие благоприятно влияет на состояние почек, снижая внутриклубочковое давление и альбуминурию, но значение этого механизма невелико.

Третий механизм нефропротекции может быть связан с прямым влиянием эмпаглифлозина на провоспалительные процессы, поскольку воспаление, фиброз, оксидативный стресс тесно связаны с внутриклубочковой гипертензией [53]. Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* позволяют предположить, что ингибирование SGLT2 подавляет активность этих процессов [39]. Однако в исследованиях с эмпаглифлозином воспалительные маркеры не оценивались, хотя есть данные, что С-реактивный белок снижал дапаглифлозин [54]. По-видимому, это станет предметом дальнейшего изучения.

Наконец, четвертый механизм, вероятно, обусловлен снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) вследствие усиления натрийуреза. Известно, что ограничение приема соли или назначение тиазидных диуретиков вызывают снижение ОЦК и последующее уменьшение альбуминурии [55]. С учетом того, что ингибирование SGLT2 приводит к осмотическому диурезу, потенциал снижения альбуминурии при приеме эмпаглифлозина может быть клинически значимым [39]. Кроме того, через усиление натрийуреза ингибирование SGLT2 может привести к снижению предсердного натрийуретического пептида (ПНУП), уровень которого повышен у животных с экспериментальным диабетом [56]. К эффектам ПНУП относят повышение внутриклубочкового давления и СКФ, поэтому его снижение может вносить свой вклад в улучшение функционирования отдельного нефрона [57].

В завершение важно отметить, что эмпаглифлозин в комбинации с блокаторами РААС (80,7% пациентов) в исследовании EMPA-REG Outcome показал дополнительную пользу в отношении почечных исходов по сравнению с группой плацебо, принимавших только блокаторы РААС. По нашему мнению, комбинация ингибиторов SGLT2 и блокаторов РААС в этом исследовании имела первостепенное значение, поскольку некоторые эффекты ингибирования SGLT2 — вазоконстрикция приносящей артериолы в нефроне, уменьшение ОЦК, снижение АД — непременно активируют как локальную интратенальную, так и общую РААС. Это находит свое подтверждение в повышенных значениях ренина крови в исследовании приема дапаглифлозина у больных СД2 [58], а также в повышении уровня альдостерона при исследовании у пациентов с СД1 на фоне терапии эмпаглифлозином (вне зависимости от уровня гликемии) [29]. К этому следует добавить и то, что блокаторы РААС оказывают свои внутрипочечные гемодинамические эффекты на гиперfiltrацию и внутриклубочковую гипертензию по другому механизму, нежели ингибиторы SGLT2, а именно путем дилатации выносящей артериолы.

Таким образом, перечисленные данные позволяют считать совместный прием ингибиторов SGLT2 и блокаторов РААС не только более эффективным, но и максимально патогенетически обоснованным.

## Гипотезы кардиопротективного действия эмпаглифлозина

Основную трудность в анализе результатов исследования EMPA-REG Outcome вызывает поиск и интерпретация тех механизмов, которые предопределили столь выдающееся влияние сахароснижающего препарата на сердечно-сосудистые исходы. Это связано с тем, что исследование задумывалось и было реализовано только как исследование по сердечно-сосудистой безопасности, в задачи которого не входила оценка метаболических нюансов, индуцированных приемом эмпаглифлозина. Отсутствие необходимого «инструментария» лабораторных и инструментальных показателей породило у экспертов беспрецедентное количество гипотез причин превосходства эмпаглифлозина над плацебо. Многие из них требуют дополнительных исследований, результаты которых, возможно, определят новые направления в диабетологии. Здесь мы приведем наиболее интересные и убедительные предположения о механизмах кардиопротективного действия эмпаглифлозина.

### Диуретическая теория

Эмпаглифлозин обладает свойствами осмотического диуретика, усиливающего натрийурез, что может рассматриваться в качестве потенциального фактора, способствующего снижению количества госпитализаций по причине застойной СН и уменьшению сердечно-сосудистой смертности. Известно, что пациенты с СД характеризуются избытком содержания  $\text{Na}^+$ , ввиду его повышенной реабсорбции в почках из-за гипергликемии, гиперинсулинемии, активации РААС и т.д. [57]. Задержка  $\text{Na}^+$  и воды играет большую роль в повышении пред- и постнагрузки, приводит к периферическим отекам и застою крови в легких, и, в конечном счете, к госпитализации. Пациенты с СД, субклинической дисфункцией сердца и нарушением функции почек могут быть особо чувствительными к задержке жидкости [15]. При этом избыток  $\text{Na}^+$  распределяется не только во внеклеточном пространстве, но и внутри клеток. Повышенное содержание  $\text{Na}^+$  внутри кардиомиоцитов увеличивает в эксперименте риск аритмии и может приводить к нарушению функции миокарда, скорее всего, за счет нарушения митохондриальной функции [59]. Таким образом, эмпаглифлозин, вызывая усиление натрийуреза, не только снижает пред- и постнагрузку, но и оказывает прямое действие на миокард.

Диуретические эффекты эмпаглифлозина близки к петлевым диуретикам и проявляются в снижении ОЦК (косвенно это подтверждается увеличением гематокрита на 4,8%). Однако примерно теми же эффектами обладают петлевые диуретики или тиазиды, лечение которыми не привело к снижению сердечно-

Таблица 3

Сравнение ингибиторов SGLT2 с традиционными группами диуретических препаратов \* (адаптировано [60]).

| Критерии сравнения                               | Ингибиторы SGLT2                                | Тиазиды/<br>тиазидоподобные<br>диуретики | Петлевые<br>диуретики  | Антагонисты<br>альдостерона                      |
|--|---|--|------------------------|--|
| Наименования                                     | Эмпаглифлозин<br>Дапаглифлозин<br>Канаглифлозин | Гидрохлоротиазид<br>Индопамид            | Фуросемид<br>Торасемид | Спиронолактон<br>Эплеренон                       |
| Точка приложения механизма действия<br>в нефроне | Проксимальный<br>каналец                        | Дистальный каналец                       | Петля Генле            | Дистальный каналец,<br>выносящий тракт           |
| Мочегонный эффект                                | Средний   | Средний                                  | Высокий                | Средний  |
| Основные показания                               | СД2   | ГБ, ХСН                                  | ХСН, ГБ                | ХСН, рефрактерная<br>артериальная<br>гипертензия |
| K <sup>+</sup> крови                             | Не меняется                                     | Гипокалиемия                             | Гипокалиемия           | Гиперкалиемия                                    |
| Мочевая кислота крови                            | Снижается                                       | Увеличивается                            | Увеличивается          | Не меняется                                      |
| Инсулинорезистентность                           | Снижается                                       | Повышается                               | Повышается             | Не меняется                                      |
| Липидный профиль                                 | Почти нейтральный                               | Ухудшается                               | Почти нейтральный      | Почти нейтральный                                |
| Гематокрит                                       | Увеличивается                                   | Не изменяется                            | Увеличивается          | Не изменяется                                    |
| Влияние на симпатическую нервную<br>систему      | Нейтральное                                     | Активация                                | Активация              | Активация  |

сосудистой смертности в ходе предыдущих исследований. Их влияние на частоту госпитализаций по причине СН также намного менее выражено. По-видимому, эмпаглифлозин обладает дополнительными преимуществами по сравнению с традиционными диуретиками (табл. 3).

Важнейшим из них является отсутствие активации симпатической нервной системы и отсутствие изменений уровня калия, поскольку возникновение гипокалиемии приводит к сокращению положительного влияния диуретической терапии на частоту сердечно-сосудистых событий [61].

Это делает эмпаглифлозин диуретиком с уникальными свойствами, и вполне вероятно, что после крупномасштабных исследований ингибиторы SGLT2 окажутся более востребованы, в том числе в кардиологии, чем традиционная диуретическая терапия.

#### Гемодинамическая теория

Предположение основывается на том, что эмпаглифлозин, снижая АД и жесткость сосудов, уменьшает постнагрузку, что улучшает функцию левого желудочка и приводит к уменьшению потребления кислорода миокардом. Снижение АД<sub>сис</sub>/АД<sub>диаст</sub> – в исследовании EMPA-REG Outcome составило в среднем 4/2 мм рт. ст. соответственно и поддерживалось на протяжении 3,1 лет срока исследования. Результаты многочисленных кардиологических исследований показали, что снижение АД оказывает большее влияние на снижение случаев инсульта, чем на кардиологические события. Кроме того, снижение АД сказывается на уменьшении кардиоваскулярного риска только через 6–12 мес или позднее. В исследовании EMPA-REG Outcome, напротив, наблюдалось статистически незначимое, но увеличение случаев нелетального инсульта, снижение частоты нелетальных инфарктов, а уменьшение сердечно-сосудистой смертности возникало не через год, а уже через 3 мес. Поэтому

маловероятно, что уменьшение количества случаев СС событий у пациентов, получающих лечение эмпаглифлозином, можно объяснить исключительно снижением периферического артериального давления. Вместе с тем имеются данные, что снижение центрального АД (АД, измеренного в аорте, которое может не совпадать с периферическим АД), ассоциировано со снижением кардиальных событий [61]. Если эмпаглифлозин приводил к существенному снижению центрального АД, это могло бы оказать большее влияние на события со стороны сердца и сердечную недостаточность, чем на риск возникновения инсульта. Эта гипотеза подтверждается продемонстрированной эмпаглифлозином способностью уменьшать ригидность аорты у больных СД [57]. Этот эффект соотносится и со снижением маркеров артериальной жесткости у пациентов, получавших лечение ингибиторами SGLT2.

В гемодинамической теории учитывается и влияние эмпаглифлозина на снижение пред- и постнагрузки через снижение ОЦК, рассмотренное выше. Важно, что снижение ОЦК активирует РААС со стимулированием рецепторов ангиотензина 1-го и 2-го типов, увеличением продукции ангиотензина II. Предположительно, в ответ на это (и ввиду хронического медикаментозного подавления АПФ у 81% пациентов) с помощью ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) происходит компенсаторная выработка ангиотензина 1–7 (АТ 1/7), являющегося эндогенным конкурентоспособным ингибитором нативного ангиотензина II. АТ 1/7 обладает вазодилатирующим, антипролиферативным, противоритмическим, противовоспалительным и инотропным действием, также обладает способностью уменьшать микроальбуминурию [62].

Будущие исследования воздействия ингибиторов SGLT2 на центральное АД, функцию левого желудочка, динамику ПНУП дадут возможность глубже изучить приведенную гипотезу.



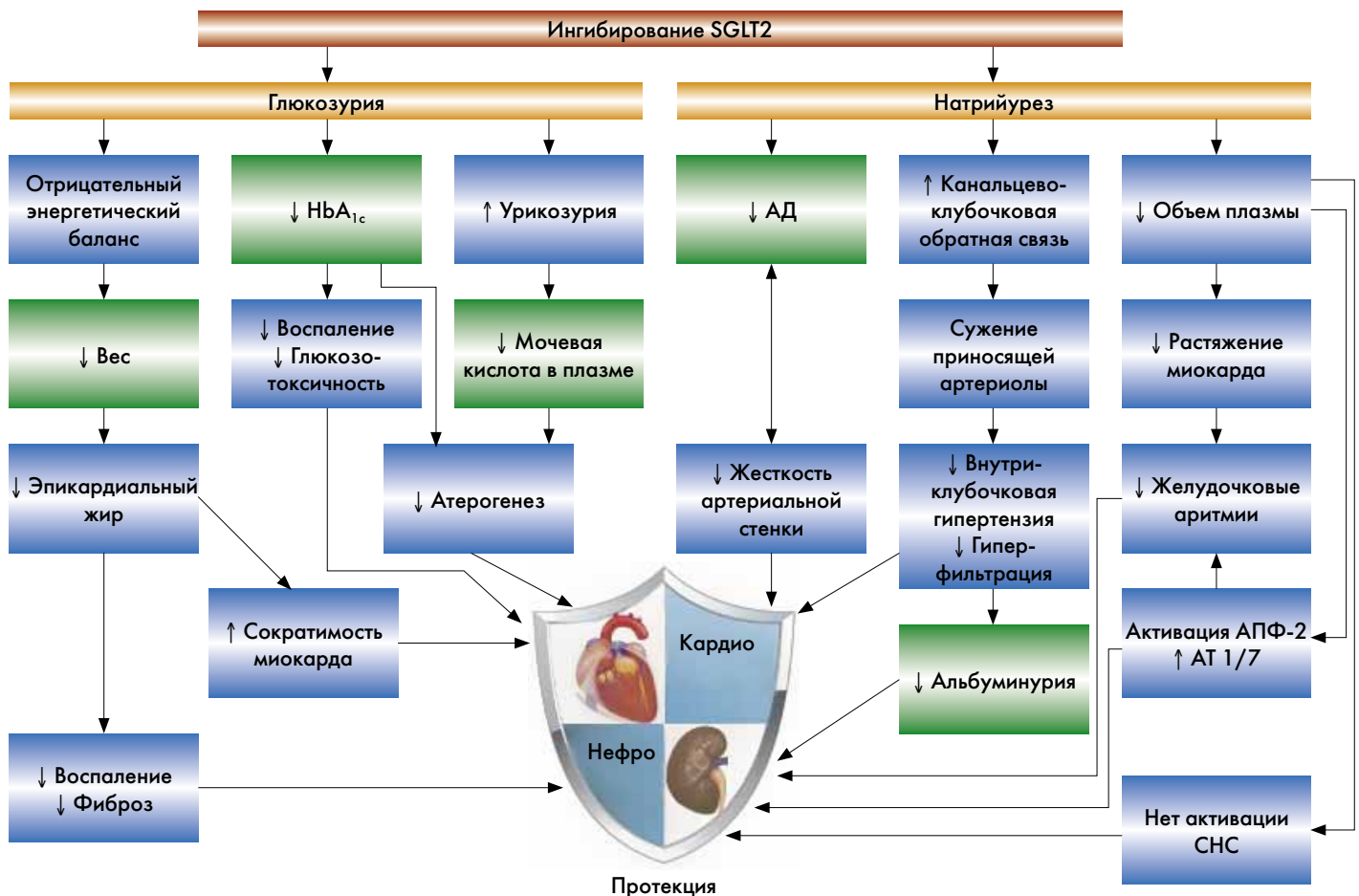


Рис. 5. Предположительные механизмы кардио- и нефропротекции, индуцированные ингибитором SGLT2 эмпаглифлозином (адаптировано [30]).

**Энергетическая (кетоновая) теория**

Повышение продукции глюкагона, вызванное ингибированием SGLT2, представляет интерес в свете результатов исследования EMPA-REG Outcome. Исследования, проведенные еще в 1970-х гг. показали, что глюкагон демонстрирует инотропные эффекты, повышая сократительную способность миокарда и сердечный выброс у пациентов с ИМ [57], получающих лечение глюкагоном. В миокарде глюкагон способствует синтезу цАМФ, демонстрируя положительное инотропное и хронотропное воздействие без стимуляции адренорецепторов. Кроме того, было продемонстрировано, что глюкагон обладает антиаритмическими свойствами. Также отмечалось увеличение продукции глюкагона в ряде воспалительных заболеваний, в том числе при тяжелом сепсисе, что интерпретировалось исследователями как компонент защиты при стрессе [63].

В клинических условиях глюкагон даже применялся в качестве препарата комплексной интенсивной терапии острой СН, но с учетом того, что катехоламины оказались намного эффективнее, его применение было прекращено. Таким образом, небольшое, но стойкое повышение глюкагона на фоне ингибирования SGLT2 может рассматриваться как еще один возможный механизм кардиопротекции.

К глюкагонергическим эффектам можно отнести и незначительную гиперкетонемию (0,3–0,6 мэкв/л в плазме крови), характерную для ингибиторов SGLT2. По-видимому, прием ингибиторов SGLT2 вызывает сдвиг от окисления глюкозы к окислению жиров, а конечным продуктом окисления жирных кислот является ацетил КоА, который либо включается в цикл трикарбоновых кислот, либо превращается в кетоны. Ингибиторы SGLT2, стимулируя секрецию глюкагона, инициируют кетогенез. Образовавшаяся в процессе кетогенеза бета-оксимасляная кислота поглощается миокардом и после целого ряда биохимических превращений окисляется в жирные кислоты. Вследствие этого на митохондриальном уровне усиливается клеточное дыхание, и, в целом, улучшается потребление кислорода миокардом, что может улучшить сердечную деятельность [64].

**Теория метаболического тюнинга (от англ. Tuning – настройка)**

У пациентов, получавших лечение эмпаглифлозином, произошло снижение гликированного гемоглобина и массы тела, улучшился липидный профиль, уменьшились АД и урикемия, сократилась альбуминурия и замедлилось снижение СКФ по сравнению с па-

циентами, которые получали плацебо. По-видимому, эти преимущества по отдельности не определили основные результаты EMPA-REG в короткой перспективе времени. Но, возможно, в соответствии с этой теорией, исследование EMPA-REG Outcome было слишком коротким для реализации этих позитивных метаболических изменений, которые могли бы позже сказаться на замедлении атерогенеза, поражения органов-мишеней, темпа развития поздних осложнений [19]. При этом впервые в арсенале врача появилась группа препаратов, которые обладают столь комплексным влиянием на самые различные нарушения метаболизма. Вкупе с положительным влиянием на кардиоренальные исходы, эти многообразные эффекты, продемонстрированные эмпаглифлозином, позволяют говорить о новой стратегии терапии коморбидного пациента, которую можно условно назвать метаболическим тюнингом.

#### Теория дополнительных трат

В 1962 г. антрополог Джеймс Нил сформулировал концепцию, известную как гипотеза «экономного генотипа» [65]. Эта концепция предполагает, что древние люди были приспособлены к жизни в условиях периодов временного изобилия, когда добыча была многочисленна и охота успешна, сменявшихся периодами нехватки, когда еды удавалось добыть намного меньше. В связи с этим очень полезной оказалась способность накапливать жир. Это приспособление успешно работает в мире пиров и голодовок, но приводит к развитию ожирения, СД, ГБ, когда высококалорийная пища легко доступна, а физическая активность для ее добывания незначительна. SGLT1/2 являются одним из обеспечивающих механизмов «экономного генотипа», возвращающих и сохраняющих для организма такой источник энергии как глюкоза [15]. Теория дополнительных трат подразумевает новую стратегию метаболической коррекции, которая основана на трансформации накопления в расходование. Появление препаратов класса ингибиторов SGLT2 позволяет говорить о совершенно новых, более эффективных, патогенетически обоснованных терапевтических подходах и ожидать значительного улучшения результатов терапии. Именно это подтвердило исследование EMPA-REG OUTCOME, впервые представив свидетельства снижения сердечно-сосудистой смертности при использовании сахароснижающего препарата.

Таким образом, суммируя вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что ингибирование SGLT2 эмпаглифлозином обладает комплексным и многофункциональным действием на организм, способным эффективно влиять на сердечно-сосудистые и почечные исходы (рис. 5).

При этом складывается впечатление, что основные результаты EMPA-REG предопределило быстрое улучшение гемодинамики, индуцированное эмпаглифлозином, но с течением времени все больший вклад в исходы будут оказывать метаболические эффекты препарата.

## Место ингибиторов SGLT2 и эмпаглифлозина в современной терапии больных СД2

Появление класса препаратов ингибиторов SGLT2 является чрезвычайно важным, качественным скачком вперед в алгоритмах лечения СД2, который обеспечивает как выраженное снижение пре- и постпрандиальной гликемии,  $HbA_{1c}$  при любой длительности СД независимо от секреции инсулина, так и коррекцию массы тела и АД. Важно, что между ингибиторами SGLT2 в этих эффектах не наблюдается существенной разницы и все они характеризуются благоприятным профилем безопасности и незначительными потенциальными побочными эффектами. Механизм действия этого класса позволяет использовать их с любым сочетанием пероральных и инъекционных противодиабетических средств, кроме агонистов ГПП-1 с эмпаглифлозином. Важным ограничением для их назначения является показатель СКФ, который необходимо оценивать перед назначением, поскольку сахароснижающая эффективность ингибиторов SGLT2 зависит от сохранности функции почек, снижается при хронической почечной недостаточности средней степени и, по всей видимости, отсутствует при тяжелой. Так, для эмпаглифлозина и канаглифлозина СКФ должна быть более 45 мл/мин, а для дапаглифлозина – более 60 мл/мин.

Ингибитор SGLT2 – эмпаглифлозин убедительно доказал свое выраженное протективное воздействие на почки, сердечно-сосудистую систему и способность снижать общую и сердечно-сосудистую смертность уже через 3 месяца терапии. Это позволяет совершенно определенно очертить группу больных, способных получить максимальную выгоду от применения эмпаглифлозина. Сегодня это пациенты, сходные по характеристикам с участниками исследования EMPA-REG Outcome, т.е. имеющие СД2 с ССЗ из нижеперечисленных: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без). Если такой пациент группы высокого кардиоваскулярного риска с СД2 сегодня не получает эмпаглифлозин, результаты EMPA-REG Outcome обосновывают его приоритетное включение в комбинированную сахароснижающую терапию. Возможно, что исследования сердечно-сосудистой безопасности канаглифлозина (CANVAS) и дапаглифлозина (DECLARE) покажут в будущем аналогичные результаты по влиянию на исходы у больных высокого кардиоваскулярного риска, и тогда это расширит наши возможности к назначению остальных ингибиторов SGLT2. В отношении пациентов с неудовлетворительным гликемическим контролем без ССЗ на сегодняшний день не существует убедительных данных о преимуществе одного ингибитора SGLT2 над другим.

Результаты исследования EMPA-REG Outcome уже получили признание ведущих международных эндо-

кринологических и кардиологических ассоциаций, которые рекомендуют интенсивно внедрять препараты этого класса в реальную клиническую практику. Отражением этого стало появление в мае 2016 г. клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов «Диагностика и лечение острой и хронической сердечной недостаточности», где эмпаглифлозин обозначен как препарат выбора у больных с СД2 и ХСН [66].

## Заключение

Результаты исследования EMPA-REG породили уверенность в том, что предотвращение наиболее тяжелых макрососудистых осложнений вполне реалистично у пациентов с большой длительностью СД2 и множественными коморбидными состояниями. Ингибиторы SGLT2 представляют собой антигипергликемические средства, которые одновременно оказывают гипотензивный, вес- и уратснижающий, а также диуретический эффекты, а эмпаглифлозин при этом улучшает кардиоренальные исходы и число госпитализаций по причине ХСН. В соответствии с этими результатами ингибитор SGLT2 – эмпаглифлозин может играть исключительную роль в управлении СД2 у пациентов с подтвержденным ССЗ. Не менее актуально его использование

в дебюте СД2 или в отсутствие ССЗ, поскольку эмпаглифлозин убедительно влияет на многие факторы сердечно-сосудистого риска и корректирует ряд метаболических показателей. Применение подобного «многофункционального» препарата повысит комплаентность пациента и станет лучшим ответом на полипрагмазию современной внутренней медицины, когда стандарты лечения требуют императивного назначения лекарственных средств по поводу каждого выявленного заболевания.

## 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. – проведение поисково-аналитической работы, написание текста, редактирование текста; Демидова Т.Ю. – проведение поисково-аналитической работы, написание текста.

## Список литературы | References

- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1720-1732. doi: 10.1056/NEJMoa1504347
- Gregg EW, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States. *N Engl J Med*. 2014;371(3):286-287. doi: 10.1056/NEJMoa1406009
- Emerging Risk Factors C, Di Angelantonio E, Kaptoge S, et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA*. 2015;314(1):52-60. doi: 10.1001/jama.2015.7008
- Халимов Ю.Ш., Салухов В.В., Улупова Е.О. Гипогликемии как основной фактор выбора целей гликемического контроля и тактики лечения больных сахарным диабетом типа 2. // *Consilium medicum*. – 2012. – Т. 14. – №12 – С.25-30. [Khalimov YuSh, Salukhov VV, Ulupova EO. Gipoglikemii kak osnovnoy faktor vybora tseyey glikemicheskogo kontrolya i taktiki lecheniya bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2. *Consilium medicum*. 2012;14(12):25-30 (in Russ)]
- DeFronzo R. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. *Neth J Med*. 1997;50(5):191-197. doi: 10.1016/s0300-2977(97)00012-0
- DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270-1287. doi: 10.1007/s00125-010-1684-1
- Obunai K, Jani S, Dangas GD. Cardiovascular morbidity and mortality of the metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2007;91(6):1169-1184, x. doi: 10.1016/j.mcna.2007.06.003
- Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2013;56(4):686-695. doi: 10.1007/s00125-012-2817-5
- ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-328. doi: 10.1056/NEJMoa1203858
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837-853. doi: 10.1016/s0140-6736(98)07019-6
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005;366(9493):1279-1289. doi: 10.1016/s0140-6736(05)67528-9
- Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, et al. Improved Glycemic Control and Enhanced Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetic Subjects Treated With Pioglitazone. *Diabetes Care*. 2001;24(4):710-719. doi: 10.2337/diacare.24.4.710
- Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Р., Трубицына Н.П., и др. Особенности сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек // *Сахарный диабет*. – 2013. – Т. 16. – №3 – С. 97-102. [Shamkhalova MS, Yarek-Martynova IR, Trubitsyna NP, Shestakova MV. Glucose-lowering therapies in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes mellitus*. 2013;16(3):97-102. (in Russ)] doi: 10.14341/2072-0351-823
- Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // *Сахарный диабет*. – 2011. – Т. 14. – №1 – С. 81-88. [Shestakova MV, Shamkhalova MS, Yarek-Martynova IY, et al. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: achievements, unresolved problems, and prospects for therapy. *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):81-88. (in Russ)] doi: 10.14341/2072-0351-6254
- Kimura G. Importance of inhibiting sodium-glucose cotransporter and its compelling indication in type 2 diabetes: pathophysiological hypothesis. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(3):271-278. doi: 10.1016/j.jash.2016.01.009
- Cherney DZ, Perkins BA, Soleymalou 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: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081
- 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: 10.1056/NEJMoa1504720
- Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 2014;124(2):499-508. doi: 10.1172/JCI72227
- Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care*. 2016;39(5):717-725. doi: 10.2337/dc16-0041
- Kalra S, Singh V, Nagrale D. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition and the Glomerulus: A Review. *Adv Ther*. 2016;33(9):1502-1518. doi: 10.1007/s12325-016-0379-5
- DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest*. 1975;55(4):845-855. doi: 10.1172/JCI107996



22. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10017):435-443. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00805-3
23. Briand F, Mayoux E, Brousseau E, et al. Empagliflozin, via Switching Metabolism Toward Lipid Utilization, Moderately Increases LDL Cholesterol Levels Through Reduced LDL Catabolism. *Diabetes*. 2016;65(7):2032-2038. doi: 10.2337/db16-0049
24. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, et al. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1730-1735. doi: 10.2337/dc15-0355
25. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33(4):920-922. doi: 10.2337/dc09-1825
26. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(9):691-700. doi: 10.1016/s2213-8587(14)70120-2
27. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):1020-1031. doi: 10.1210/jc.2011-2260
28. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasidou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):262-274. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007
29. Cherney DZ, 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: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081
30. Rajasekeran H, Lytvyn Y, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int*. 2016;89(3):524-526. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.038
31. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. 2015;38(3):420-428. doi: 10.2337/dc14-1096
32. Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3192-3200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw110
33. Odden MC, Amadu AR, Smit E, et al. Uric acid levels, kidney function, and cardiovascular mortality in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 and 1999-2002. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(4):550-557. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.04.024
34. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811-1821. doi: 10.1056/NEJMr0800885
35. Lytvyn Y, Skrtic M, Yang GK, 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
36. Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:148. doi: 10.1186/s12933-014-0148-1
37. Taegtmeyer H. Adaptation and Maladaptation of the Heart in Diabetes: Part I: General Concepts. *Circulation*. 2002;105(14):1727-1733. doi: 10.1161/01.cir.0000012466.50373.e8
38. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920
39. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306(2):F194-204. doi: 10.1152/ajprenal.00520.2013
40. Gembardt F, Bartaun C, Jarzebska N, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;307(3):F317-325. doi: 10.1152/ajprenal.00145.2014
41. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. 2010;27(2):136-142. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x
42. Malatiali S, Francis I, Barac-Nieto M. Phlorizin prevents glomerular hyperfiltration but not hypertrophy in diabetic rats. *Exp Diabetes Res*. 2008;2008:305403. doi: 10.1155/2008/305403
43. 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 glycaemic control. *Kidney Int*. 2014;85(4):962-971. doi: 10.1038/ki.2013.356
44. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(5):463-473. doi: 10.1111/dom.12090
45. Климонтов В.В., Мьякина Н.Е. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете. – Новосибирск: Издательство НГУ; 2014. [Klimontov VV, Myakina NE. *Khronicheskaya bolezn' pochek pri sakharном diabete*. Novosibirsk: Izdatel'stvo NGU; 2014. (in Russ)]
46. 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: 10.1007/s00125-016-4008-2
47. Pollock CA, Lawrence JR, Field MJ. Tubular sodium handling and tubuloglomerular feedback in experimental diabetes mellitus. *Am J Physiol*. 1991;260(6):F946-F952.
48. Bank N, Aynedjian HS. Progressive increases in luminal glucose stimulate proximal sodium absorption in normal and diabetic rats. *J Clin Invest*. 1990;86(1):309-316. doi: 10.1172/jci114700
49. Vallon V, RICHTER K, BLANTZ RC, et al. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(12):2569-2576.
50. Scheen AJ. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(7):691-708. doi: 10.1007/s40262-015-0264-4
51. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:28. doi: 10.1186/1475-2840-13-28
52. Cherney DZ, 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: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081
53. Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, et al. Long-term outcomes of Japanese type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3655-3662. doi: 10.2337/dc13-0298
54. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2217-2224. doi: 10.2337/dc10-0612
55. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al. Glucose Transporters in Human Renal Proximal Tubular Cells Isolated From the Urine of Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes. *Diabetes*. 2005;54(12):3427-3434. doi: 10.2337/diabetes.54.12.3427
56. Ortola FV, Ballermann BJ, Anderson S, et al. Elevated plasma atrial natriuretic peptide levels in diabetic rats. Potential mediator of hyperfiltration. *J Clin Invest*. 1987;80(3):670-674. doi: 10.1172/JCI113120
57. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016;134(10):752-772. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887
58. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(9):853-862. doi: 10.1111/dom.12127
59. Liu T, Takimoto E, Dimaano VL, et al. Inhibiting mitochondrial Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange prevents sudden death in a Guinea pig model of heart failure. *Circ Res*. 2014;115(1):44-54. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303062
60. Scheen AJ. Reappraisal of the diuretic effect of empagliflozin in the EMPAREG OUTCOME trial: Comparison with classic diuretics. *Diabetes Metab*. 2016;42(4):224-233. doi: 10.1016/j.diabet.2016.05.006
61. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Hypokalemia Associated With Diuretic Use and Cardiovascular Events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension*. 2000;35(5):1025-1030. doi: 10.1161/01.hyp.35.5.1025
62. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-1225. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496
63. Salem V, Izzi-Engbeaya C, Coello C, et al. Glucagon increases energy expenditure independently of brown adipose tissue activation in humans. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(1):72-81. doi: 10.1111/dom.12585
64. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPAREG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1108-1114. doi: 10.2337/dc16-0330
65. Neel JV. Diabetes Mellitus: A "Thrifty" Genotype Rendered Detrimental by "Progress"? *Am J Hum Genet*. 1962;14(4):353-362.
66. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128



**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: <http://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; eLibrary SPIN: 4531-6011; раб. тел.: 8(495)490-42-41; e-mail: [vasaluk@yandex.ru](mailto:vasaluk@yandex.ru).

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor]; раб. тел.: 8(495)490-42-41; e-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com).

**Цитировать:**

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. — 2016. — Т.19. — №6. — С. 494-510. doi: 10.14341/DM8216

**To cite this article:**

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. doi: 10.14341/DM8216