

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научный обзор

УДК 615.035.1

DOI: 10.17816/pmj41692-108

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-го ТИПА

**А.Р. Кондратьева¹, Е.А. Хазова¹, А.В. Лобанова¹, Ю.А. Сорокина¹,
А.А. Мосина¹, О.В. Занозина^{1,2*}**

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород,

²Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко,
Российская Федерация

CONTEMPORARY PROSPECTS FOR THE USE OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 INHIBITORS

**A.R. Kondratieva¹, E.A. Khazova¹, A.V. Lobanova¹, Yu. A. Sorokina¹,
A.A. Mosina¹, O.V. Zanozina^{1,2*}**

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod,

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Russian Federation

© Кондратьева А.Р., Хазова Е.А., Лобанова А.В., Сорокина Ю.А., Мосина А.А., Занозина О.В., 2024

тел. +7 960 171 77 85

e-mail: zwx2@mail.ru

[Кондратьева А.Р. – студент V курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8450-4537; Хазова Е.А. – студент V курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0001-0962-8668; Лобанова А.В. – студент V курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0008-5012-3312; Сорокина Ю.А. – доцент кафедры общей и клинической фармакологии, кандидат биологических наук, доцент, ORCID: 0000-0001-8430-237X; Мосина А.А. – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-3659-3576; Занозина О.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В.Г. Вогралика, заведующая эндокринологическим отделением, ORCID: 0000-0003-1830-3600].

© Kondratieva A.R., Khazova E.A., Lobanova A.V., Sorokina Yu. A., Mosina A.A., Zanozina O.V., 2024

tel. +7 960 171 77 85

e-mail: zwx2@mail.ru

[Kondratieva A.R. – 5th-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0001-8450-4537; Khazova E.A. – 5th-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0001-0962-8668; Lobanova A.V. – 5th-year of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0008-5012-3312; Sorokina Yu.A. – PhD (Biology), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0001-8430-237X; Mosina A.A. – PhD (Biology), Assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0003-3659-3576; Zanozina O.V. (*contact person) – DSc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralik, Head of the Endocrinological Department, ORCID: 0000-0003-1830-3600]

Осуществлен анализ исследований негликемических эффектов препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа для определения современных перспектив применения данной группы лекарственных средств у коморбидных пациентов.

Открытие в ходе исследования EMPA-REG OUTCOME неизвестных ранее механизмов действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дало толчок к исследованиям по применению данных препаратов и при других патологических состояниях. В связи с этим проанализированы клинические и доклинические исследования применения данной группы препаратов при таких состояниях, как инсульт, онкологические заболевания, ревматологические заболевания, нарушения ритма, а также данные, касающиеся их влияния на развитие больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Описываются эффекты подавления окислительного стресса в миокарде и нервной ткани при увеличении количества митохондрий, что приводит к снижению риска развития нарушений ритма, улучшению неоангиогенеза в очаге ишемического некроза, нейропротективным эффектам. При онкологических заболеваниях глифлозины препятствуют пролиферации опухолевых клеток и онкогенезу посредством индукции позднего апоптоза, а также обладают кардиопротективными эффектами у пациентов, получающих химиотерапию. Применение данных препаратов уменьшает частоту больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также рестенозов после внутрисосудистых вмешательств. Показано положительное влияние на течение ревматологических заболеваний в виде улучшения лабораторных показателей при ряде заболеваний и снижения частоты обострений и обращений при подагре.

В условиях постоянного увеличения количества пациентов с коморбидными состояниями важно дальнейшее изучение плеiotропных эффектов ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа для последующего внедрения новых данных в клиническую практику.

Ключевые слова. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, сахарный диабет 2-го типа, инсульт, онкология, кардиопротекция, ишемическая болезнь сердца, чрескожное вмешательство, рестеноз, нарушения ритма, фибрилляция предсердий.

To determine contemporary prospects for the use of non-glycemic effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in comorbid patients, the analysis of existing studies was carried out.

The mechanisms of action of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors discovered during the EMPA-REG OUTCOME study which were previously unknown, encouraged further research on the use of these drugs in other pathological conditions. The authors of the article have analyzed some clinical and preclinical studies on the use of this drug group in such conditions as stroke, cancer, rheumatological diseases, and rhythm disorders, as well as their impact on the development of major adverse cardiovascular events. The effects of oxidative stress suppression in the myocardium and nervous tissue with an increase in the number of mitochondria which reduces the risk of developing rhythm disorders, improves neoangiogenesis in the focus of ischemic necrosis, and has neuroprotective effects are described in the article. In oncological diseases, gliflozins prevent proliferation of tumor cells and oncogenesis through the induction of late apoptosis and also have cardioprotective effects in patients undergoing chemotherapy. The use of these medicines reduces the incidence of major adverse cardiovascular events, as well as restenosis after intravascular interventions. The positive effect on the course of rheumatological diseases was in improving laboratory parameters in a number of diseases and reducing the frequency of exacerbations and visits to a doctor in patients with gout.

With a constant increase in the number of patients with comorbid conditions, it is important to carry out further study of pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for the subsequent introduction of new data into clinical practice.

Keywords. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, type 2 diabetes mellitus, stroke, oncology, cardioprotection, coronary heart disease, percutaneous intervention, restenosis, rhythm disorders, atrial fibrillation.

ВВЕДЕНИЕ

SGLT, sodium-glucose transport proteins, натрий-глюкозные котранспортеры – это белки, осуществляющие транспорт глюкозы

совместно с ионами натрия в клетки, которые способствуют повышению уровня глюкозы в крови. Открытие существования этих белков в организме и их типирование произошло еще в конце предыдущего столетия, в 1980-х гг.,

тогда же началось изучение вещества, подавляющего функцию SGLT – флоризина. Однако флоризин подавлял абсорбцию глюкозы неселективно: не только в почечных канальцах, но и в других клетках организма, поскольку он ингибировал оба типа SGLT – типы 1 и 2. Это не позволяло использовать его в качестве лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2), что побудило ученых создать более продвинутое синтетические препараты на его основе [1]. Так, в 2013 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA – Food and Drug Administration) одобрило первый ингибитор SGLT2 (SGLT2i), подтипа натрий-глюкозного транспортера, осуществляющего свой эффект в почечных канальцах, – канаглифлозин («Инвокана»). Затем, в 2014 г., были одобрены его аналоги – дапаглифлозин, известный под торговым названием «Форсига», и эмпаглифлозин, или «Джардинс»; в 2018 г. в Европе и в 2019 г. в США получил одобрение эртуглифлозин. На данный момент также известны такие представители ингибиторов SGLT2, как ипраглифлозин, лузеоглифлозин, тофоглифлозин, сотаглифлозин [2].

Однако настоящий интерес глифлозины вызвали не столько благодаря их сахароснижающему эффекту, сколько из-за выявленной по результатам исследования EMPA-REG OUTCOME способности одного из представителей группы, эмпаглифлозина, снижать частоту развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и высоким сердечно-сосудистым риском [3]. Позже данный эффект был доказан и для других препаратов-ингибиторов SGLT2, что позволило сделать вывод о наличии кардиопротективного эффекта глифлозинов, не связанного с гликемическим контролем, как общего для всей группы [2].

Открытие неизвестных ранее механизмов действия ингибиторов SGLT2 дало толчок к исследованию применения препаратов

и при других патологических состояниях. Последние научные труды выявили большой потенциал для использования глифлозинов в различных медицинских специальностях. В данном литературном обзоре сконцентрирована информация относительно исследования применения препаратов и механизмов действия SGLT2-ингибиторов при инсульте, онкологических заболеваниях, состояниях группы MACE (Major Adverse Cardiovascular Events – большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события), ревматологических заболеваниях, при аритмиях.

Цель исследования – провести анализ существующих исследований негликемических эффектов препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа для определения современных перспектив применения данной группы лекарственных средств у коморбидных пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методом исследования являлся анализ научных работ по данной проблеме, преимущественно за последние пять лет, представленных в базах eLibrary, Medscape, PubMed, Google Scholar, UpToDate, Cochrane.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Инсульт. Инсульт является одной из ведущих причин смертности во всем мире [4]. Отек головного мозга – основная причина смерти и инвалидности при ишемическом инсульте. В доклиническом исследовании было показано, что после окклюзии/реперфузии средней мозговой артерии мыши астроциты реагировали на умеренное увеличение D-глюкозы увеличением внутриклеточного Na^+ и объема клеток (цитотоксический отек), оба из которых ингибировались SGLT2i, канаглифлозином [5].

Данные современных доклинических исследований показывают, что как пред-, так и постинсультное вмешательство с помощью SGLT2i улучшают восстановление после инсульта у мышей и крыс. Более того, было показано, что лечение SGLT2i, как на нормальных, так и на гипергликемических моделях грызунов сразу после инсульта значительно уменьшало размер инфаркта и улучшало нейроповеденческий исход после инсульта.

Показано, что ингибиторы SGLT2 оказывают дополнительные негликемические преимущества, включая антиапоптотические эффекты при различных заболеваниях [6]. Лечение эмпаглифлозином значительно уменьшало размер инфаркта и улучшало нейроповеденческие функции дозозависимым образом [7]. Предполагаемый нейропротекторный эффект эмпаглифлозина можно объяснить эффектом контроля гликемии и связанными с ним антиоксидантными, противовоспалительными и антиапоптотическими эффектами.

При ишемическом инсульте эмпаглифлозин уменьшал гибель нейронов и повреждение головного мозга, вызванные глобальной ишемией, поскольку подавлял экспрессию белка каспазы-3 в нейронах. Параллельно эмпаглифлозин ослабляет повреждение, действуя через каскад HIF-1 α /VEGF, повышая экспрессию индуцируемого гипоксией фактора 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor), что выявлено в ишемизированных тканях после лечения [8].

По сравнению с гликлазидом, эмпаглифлозин также уменьшал объем церебрального инфаркта наряду с подавлением церебрального окислительного стресса, воспалительных и апоптотических маркеров в тканях головного мозга гипергликемических крыс [9]. Эти результаты позволяют предположить, что эмпаглифлозин может значи-

тельно облегчить повреждение нейронов, возникающее в результате ишемического инсульта у крыс с гипергликемией.

Эффективный постинсультный ангиогенез и ремоделирование сосудов имеют решающее значение для эффективного наполнения ишемизированной ткани кислородом и питательными веществами. Сахарный диабет нарушает эти процессы, тем самым ухудшая восстановление после инсульта, тогда как противодиабетическое лечение может обратить вспять aberrантное ремоделирование сосудов, тем самым восстанавливая целостность гематоэнцефалического барьера.

SGLT2i улучшают адекватное ремоделирование нейроваскулярной единицы при СД2 [10] и инсульте [11]. Так, эмпаглифлозин значительно улучшал восстановление после инсульта, и этот эффект возникал в сочетании со снижением гипергликемии и сопровождался повышением уровня фактора роста фибробластов 21 (FGF-21) в сыворотке и нормализацией плотности паренхиматозных перицитов в зоне инфаркта у мышей. Также лечение эмпаглифлозином может предотвратить или устранить вызванный СД2 сдвиг расположения перицитов с периваскулярного на паренхиматозное расположение. Функциональное значение этого явления пока не ясно, но нельзя исключать связь с улучшением функционального восстановления [12].

Подобные эффекты наблюдались у мышей с диабетом при постинсультном введении рекомбинантного фактора роста фибробластов 21 (FGF-21 – fibroblast growth factor-21) [13]. FGF-21 является важным регулятором метаболизма глюкозы и липидов, который, как также было показано, оказывает благотворное влияние на восстановление после инсульта [14–16]. В соответствии с недавним исследованием Wang et al. уровни FGF-21 снижались после инсульта у мышей, не страдающих диабетом [17], при этом лечение эмпаглифлозином ингибировало это

вызванное инсультом снижение как через две, так и через пять недель после инсульта. Лечение начиналось через три дня после инсульта для исключения эффектов острой нейропротекции [6]. Положительное влияние кетоновых тел на мозг хорошо известно [18; 19], однако через пять недель после инсульта лечение эмпаглифлозином не повлияло на выработку кетоновых тел [12].

При этом имеются данные о потенциальной пользе предынсультного вмешательства с использованием SGLT2i. Предварительное лечение низкими дозами лузеоглифлозина, который не влияет на уровень глюкозы крови, значительно уменьшало объем инфаркта, нарушение гематоэнцефалического барьера и двигательную дисфункцию после постоянной окклюзии средней мозговой артерии. SGLT2 экспрессировался преимущественно в перипитах головного мозга и повышался в пери- и интраинфарктных областях. Также предварительное лечение лузеоглифлозином уменьшало потерю перипитов в ишемизированных областях. В культивируемых перипитах лузеоглифлозин активировал АМФ-активируемую протеинкиназу α и увеличивал экспрессию митохондриального транскрипционного фактора A и количество митохондрий, придавая устойчивость к кислородно-глюкозной депривации [20]. В совокупности предынсультное ингибирование SGLT2 индуцирует ишемическую толерантность в перипитах головного мозга независимо от эффекта снижения уровня глюкозы, способствуя ослаблению ишемического повреждения головного мозга.

Онкология. Сообщается, что глифлозины имеют противоопухолевый эффект и позволяют предотвратить побочные эффекты химиотерапии.

Кардиопротективный эффект SGLT2i хорошо известен и активно изучается в контексте различных заболеваний. У пациентов, принимающих доксорубин, прием эмпа-

глифлозина приводит к ингибированию ремоделирования левого желудочка, предотвращению гипертрофических изменений, фиброза, к пролонгированию интервала QT [21–24]. При приеме сунитиниба эмпаглифлозин предотвращал развитие гипертензии, систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, поддерживая коронарный резерв. Во время терапии трастузумабом эмпаглифлозин влиял на сохранение показателей фракции выброса и фракции укорочения [25].

Механизмы кардиопротективного эффекта у пациентов, принимающих противоопухолевую химиотерапию на фоне лечения эмпаглифлозином, разнообразны. В исследовании Chang-Myung Oh et al. на мышах и *in vitro* было показано увеличение кетоновых тел в крови, в частности бета-гидроксибутирата [21]. Его роль в поддержании функции миокарда заключается в уменьшении выработки активных форм кислорода и повреждения митохондрий, что, как следствие, защищает ткани от повреждения [26].

Действие эмпаглифлозина, предотвращающее токсический эффект доксорубина, также описывается через ось: беклин-1 – Toll-подобный рецептор 9 (TLR9 – toll-like receptor 9) – сиртуин-3 (SIRT3) [27]. Беклин-1 – белок-регулятор клеточной системы аутофагии и внутриклеточной передачи сигнала, относится к комплексу PI3K (phosphoinositide 3-kinase) класса III [28]. Toll-подобный рецептор 9 представляет собой рецептор, который преимущественно находится в клетках иммунной системы. Белок активирует воспалительные процессы посредством связывания с метилированными цитидинфосфатгуанозиновыми (CpG – cytidine phosphate guanosine) олигонуклеотидами, что приводит к усиленному поглощению и уничтожению микроорганизмов и опухолевых клеток, а также к генерации адаптивного иммунного ответа [29]. Сиртуин-3 (SIRT3) – белок, член семейства сиртуинов, участвует в нескольких ключевых

биологических процессах, включая производство АТФ, катаболизм и детоксикацию активных форм кислорода. Помимо своей роли в метаболизме, SIRT3 регулирует гибель и выживание клеток, а также участвует в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [30]. Как следует из результатов исследования Chao-Yung Wang et al., лечение эмпаглифлозином увеличивает количество митохондриального SIRT3 и усиливает активацию TLR9 для связывания с беклином 1, запуская связь с аутофагической, иммунной системой и воспалительными механизмами. Повышенное содержание SIRT3 затем направляет комплекс «беклин 1 – TLR9» к митохондриям, где активированный TLR9 увеличивает частоту митохондриального дыхания и обеспечивает защиту от активных форм кислорода и апоптоза [27].

В настоящее время ведется рандомизированное плацебо-контролируемое исследование EMPACT, в ходе которого планируют оценить превентивный эффект эмпаглифлозина на снижение фракции выброса левого желудочка при длительном приеме высоких доз антрациклинов как компонента противоопухолевой химиотерапии [31].

Опухолевые клетки нуждаются в глюкозе для поддержания высокой скорости гликолиза, обеспечивающей метаболизм, рост и пролиферацию. Эксперименты *in vitro* показали, что удаление глюкозы или ингибирование гликолиза снижает пролиферацию клеток и онкогенез. Повышенная потребность клеток в глюкозе связана со сверхэкспрессией транспортера глюкозы, в том числе, как уже доказано, и SGLT2 [32]. Поэтому ингибирование потребления глюкозы глифлозинами для терапии онкологических заболеваний является на данный момент актуальным предметом для изучения.

Анализ протеин-протеиновых взаимодействий (PPI – protein-protein interactions), проведенный P. Mohite et al., показал, что канаглифлозин и дапаглифлозин обладают

противоопухолевым действием, которое осуществляется через пути MAPK, mTOR, EGFR-KRAS-BRAF, FGFR и PI3KA, а благодаря анализу Киотской энциклопедии генов и геномов (KEGG – Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) было обнаружено, что два указанных глифлозина можно использовать при лечении различных видов онкологических заболеваний, включая рак молочной железы, простаты, поджелудочной железы, щитовидной железы, хронический миелолейкоз, мелкоклеточный рак легких, рак желудка и мочевого пузыря. Кроме того, результаты исследования показали, что канаглифлозин останавливает клеточный цикл в фазе суб-G1 и индуцирует поздний апоптоз и некроз в клеточной линии MIA-PaCa-2 (клеточная линия рака поджелудочной железы), что говорит о его пользе при лечении рака поджелудочной железы, однако необходимы дополнительные доклинические и клинические исследования [33].

Исследование Juhua Luo et al. данных 24 915 пациентов в возрасте 66 лет и старше в базе SEER-Medicare показало, что использование SGLT2i было связано с улучшением общей выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого, установленным в промежутке с 2014 по 2017 г., и с ранее диагностированным сахарным диабетом 2-го типа. Тем не менее авторы заявляют о необходимости дальнейших исследований [34].

Подобное исследование было проведено относительно изучения эффекта SGLT2i при терапии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Анализ базы данных SEER-Medicare, в который было включено 3185 пациентов с ГЦК и ранее диагностированным СД2 старше 65 лет, показал, что применение ингибиторов SGLT2 (канаглифлозина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина и эргуглифлозина) было связано с улучшением общей выживаемости пациентов с ГЦК, по сравнению с таковой при отсутствии использования SGLT2i [35].

Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера изучается не только в контексте солидных опухолей, но и в рамках лечения онкогематологических заболеваний. Так, исследование клеточных линий Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза, в том числе взятых от пациентов, позволило выявить повышенный уровень SGLT2 мРНК в опухолевых клетках и снижение потребления глюкозы клетками ATLL и, следовательно, торможение их пролиферации при воздействии ингибиторами SGLT2 – лузоглифлозином и топоглифлозином [32].

Исследования эффективности противоопухолевого эффекта SGLT2 ингибиторов относительно различных онкологических заболеваний является актуальным вопросом в научной среде и предметом многочисленных научных исследований [36]. Необходимы дополнительные клинические исследования для подтверждения их значимости в терапии онкологических заболеваний, однако уже существующие работы позволяют предположить их потенциальную пользу.

MACE (Major Adverse Cardiovascular Events – большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события). Ведущей причиной смертности в мире, по данным ВОЗ, являются сердечно-сосудистые заболевания, а именно ишемическая болезнь сердца (ИБС). В настоящее время ингибиторы SGLT успешно применяются у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, независимо от наличия СД2 и уровня глюкозы, но также активно ведутся исследования по поводу влияния данной группы препаратов на существенные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (МАСЕ): сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт или сердечная недостаточность и общая смертность.

Факторы, влияющие на развитие ИБС, очень разнообразны – это и пол, и возраст, и уровень холестерина (как следствие, наличие

атеросклероза коронарных артерий), гипертоническая болезнь, сахарный диабет и другие. На данный момент становится известно, что активные формы кислорода играют ключевую роль в прогрессировании диабета, гипертонии и гиперхолестеринемии, приводящих к атеросклерозу и развитию ИБС [37].

Атеросклеротические бляшки пациентов с диабетом имеют более высокую экспрессию SGLT2, уровень воспаления и окислительного стресса, а также более низкую экспрессию SIRT6 и содержание коллагена, чем у пациентов без сахарного диабета. У пациентов с диабетом 2-го типа, получавших SGLT2i, наблюдалась повышенная экспрессия SIRT6 и содержание коллагена, а также снижение воспаления, ионного и окислительного стресса, что указывает на более стабильный фенотип бляшек [38].

При этом данные о влиянии ингибиторов SGLT2 на липидный профиль достаточно неоднозначные. Метаанализ 48 рандомизированных контролируемых исследований показал, что терапия SGLT2i приводила к значительному повышению общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина не-ЛПВП и холестерина ЛПВП, а также снижала уровни триглицеридов [39]. Снижение уровня триглицеридов в плазме было тесно связано с восстановлением функции эндотелия у пациентов с диабетом и ИБС, и это снижение может быть связано с сердечно-сосудистыми преимуществами применения ингибиторов SGLT2 [40].

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является эффективным методом лечения ИБС, атеросклероза коронарных артерий. Рестеноз является основным ограничивающим фактором долгосрочного успеха ЧКВ, а также представляет собой сложную проблему в области кардиологии. Недавние исследования показали, что ингибиторы SGLT2 могут эффективно улучшить прогноз пациентов после ЧКВ и снизить частоту рестенозов [41].

Ингибиторы SGLT2 оказывают положительное влияние на пациентов после ЧКВ, улучшая метаболизм глюкозы и липидов, уменьшая воспаление и окислительный стресс, а также улучшая функцию сосудов и их ремоделирование [42]. Они предлагают потенциальные преимущества и в улучшении прогноза для пациентов с ишемической болезнью сердца, особенно с инфарктом миокарда, и в предотвращении рецидивов сердечно-сосудистых событий.

При исследовании толщины неоинтимальной гиперплазии через 12 месяцев после стентирования (DES), оцененной с помощью оптической когерентной томографии, было выявлено, что толщина неоинтимы была значительно меньше в группе эмпаглифлозина, чем в группе пациентов, не принимавших ингибиторы SGLT2 (средняя толщина NIH: 137 ± 32 против 168 ± 39 мкм, $p = 0,02$) [43].

Исследование CANVAS показало, что канаглифлозин увеличивает риск ампутации нижних конечностей, в то время как другие исследования не подтвердили, связано ли лечение ингибитором SGLT2 с ампутацией нижних конечностей [44]. Канаглифлозин может нарушать пролиферацию и миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, что может влиять на реэндотелизацию артерий после ЧКВ и играть положительную роль в предотвращении ИСР [45; 46]. С другой стороны, он может усугубить заболевание периферических артерий у пациентов с диабетом за счет ограничения ангиогенеза. Ингибиторы SGLT2 следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска ампутации, особенно у тех, у кого в анамнезе были ампутации или язвы стоп, невропатия или заболевания периферических сосудов [43].

После проведенного аортокоронарного шунтирования результаты применения данной группы препаратов сходны с ЧКВ. Через год наблюдения у пользователей ингибито-

ров SGLT2 наблюдался более низкий уровень всех смертей, сердечных смертей, повторного инфаркта миокарда, повторной реваскуляризации и инсульта ($p < 0,05$) [47].

В ситуации с острым инфарктом миокарда ингибиторы SGLT2 также показали свою эффективность. Меньший размер инфаркта наблюдался у пациентов, получавших SGLT2i, по сравнению с группой без SGLT2i. При поступлении и спустя 24 ч уровни маркеров воспаления были значительно выше у пациентов, не принимавших SGLT2i, по сравнению с пациентами с SGLT2i, со значительным увеличением уровня нейтрофилов через 24 ч. При многофакторном анализе использование SGLT2i было значимым предиктором снижения воспалительной реакции независимо от возраста, значений креатинина при поступлении и гликемии при поступлении [48].

В целом среди пациентов с диабетом у пользователей SGLT2i наблюдался значительно более низкий уровень MACE через два года, по сравнению с лицами, не использующими SGLT2i [38].

Современные исследования предполагают, что ингибиторы SGLT2 могут быть многообещающим терапевтическим подходом для пациентов с ишемической болезнью сердца, демонстрируя значительные протективные сердечно-сосудистые эффекты с точки зрения как первичной, так и вторичной профилактики MACE.

Ревматологические заболевания.

В настоящее время появляется все больше доказательств того, что ингибиторы SGLT2 могут приносить пользу в лечении различных ревматологических заболеваний (подагра, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, ревматоидный артрит). Проблемой в изучении терапевтического потенциала этих препаратов в ревматологии является то, что данная когорта пациентов, как правило, исключается из различных клинических исследований, что ограничива-

ет понимание преимуществ этих препаратов для данной группы патологий, однако существуют ограниченные сведения, свидетельствующие о пользе применения ингибиторов SGLT2 у ревматологических пациентов.

Подагра – хроническое заболевание, характеризующееся острыми воспалительными приступами, вызванными отложением кристаллов уратов в суставах и сухожилиях, а иногда и камнями в почках или хронической болезнью почек. Основной предпосылкой развития подагры является гиперурикемия, которая связана со специфическим полиморфизмом генов, регулирующих выработку или выведение мочевой кислоты с мочой или кишечником [49; 50].

Эффекты ингибиторов SGLT2 по снижению мочевой кислоты статистически связаны с их кардиопротекторным и нефропротективным действием. Известно, что SGLT2i снижают риск неблагоприятной сердечной недостаточности и почечных исходов, а также снижают выработку и усиливают выведение мочевой кислоты за счет уменьшения потока через пентозофосфатный путь и увеличения почечной экскреции уратов [51]. Эти эффекты опосредованы действием, вызывающим состояние мимикрии голодания в условиях избытка питательных веществ [52], то есть они подавляют передачу сигналов избытка питательных веществ (mTOR и HIF-1 α) и усиливают передачу сигналов о их недостатке (SIRT1 и AMPK) [53; 54].

Имеются данные о влиянии ингибиторов SGLT2 на частоту развития подагры. Исследование 2020 г. отслеживало 295 907 взрослых в США с СД2, которые стали принимать ингибитор SGLT2 или агонист GLP1 в 2013–2017 гг. У участников группы SGLT2i риск впервые диагностированной подагры был на 36 % ниже [55].

Аналогичное исследование 2021 г. из Тайваня также связало SGLT2i с уменьшени-

ем заболеваемости подагрой, по сравнению с ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (DPP4), лекарствами от диабета, которые не связаны с более низким уровнем уратов в сыворотке. В скорректированном анализе риск подагры был на 11 % ниже в группе применяющих ингибитор SGLT2 [56].

У пациентов, которые принимали ингибиторы SGLT2, реже наблюдались обострения подагры и обращения в отделения неотложной помощи/госпитализации по поводу подагры [57–59].

Данные по применению ингибиторов SGLT2 при системной красной волчанке на данный момент неоднозначны. На ежегодном собрании Американского колледжа ревматологии 2023 г. ученые представили результаты исследования, объектами которого стали пациенты с СКВ, принимавшие ингибиторы SGLT2 ($n = 426$, в том числе 154 человека с волчаночным нефритом) или ингибиторы DPP4 ($n = 865$, в том числе 270 – с волчаночным нефритом). У пациентов, принимавших ингибиторы SGLT2, наблюдался меньший риск серьезных неблагоприятных сердечных событий и прогрессирования поражения почек [60]. При этом у большинства пациентов с волчанкой, принимавших ингибиторы SGLT2, также был сопутствующий СД2, что уже является показанием для использования ингибиторов SGLT2, поэтому только предстоит изучить влияние ингибиторов SGLT2 на пациентов с волчанкой и волчаночным нефритом, у которых нет показаний к назначению данных препаратов по СД2.

В нескольких небольших исследованиях пациентов с волчаночным нефритом была обнаружена хорошая переносимость SGLT2i, показано снижение протеинурии и умеренный положительный эффект на артериальное давление и ИМТ. Не было доказано, что они влияют на активность заболевания [61].

При этом в исследовании на мышах, получавших эмпаглифлозин, уровни мышеч-

ных антител против дцДНК IgG, сывороточного креатинина и протеинурии заметно снижались. При оценке патологии почек введение эмпаглифлозина уменьшало как клубочковые, так и тубулоинтерстициальные повреждения. Уровни экспрессии SGLT2 были повышены и сочетались со снижением синаптоподина в образцах биопсии почек мышей с нефритом. У девяти грызунов с волчаночным нефритом, получавших SGLT2i, было показано значительное снижение протеинурии (от 29,6 до 96,3 %) при сроке наблюдения более двух месяцев. Более того, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) была относительно стабильной во время терапии SGLT2i [62].

Особый интерес в данном исследовании представляет снижение уровня антител, поскольку иммуносупрессивного эффекта в отношении эмпаглифлозина выявлено не было. Однако было доказано, что канаглифлозин способен подавлять воспаление, опосредованное Т-клетками, в двух аутоиммунных когортах людей *ex vivo* – при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. В данном случае лечение канаглифлозином привело к подавлению эффекторной функции Т-клеток периферической крови (потенциально предотвращая репопуляцию воспалительных Т-клеток) и мононуклеарных клеток синовиальной жидкости *ex vivo* [63].

Учитывая сложность патогенеза, индивидуальные особенности метаболизма каждого пациента и ответ на терапию, а также разнообразие ревматологических заболеваний, последующие исследования позволят провести более тщательную оценку эффектов глифлозинов и того, приведут ли они к лучшим клиническим результатам для пациентов.

Антиаритмогенный эффект. Нарушения сердечного ритма связаны с повышенной заболеваемостью и смертностью, особенно у коморбидных пациентов. В свою очередь СД2 является установленным факто-

ром риска инфаркта миокарда, инсульта, разного рода аритмий. Так, у пациентов с СД2 риск фибрилляции предсердий (ФП) выше на 49 % [64]. Риск ВСС при наличии СД2 повышен как в общей популяции, так и среди различных групп пациентов [65].

Существует ограниченное количество (доклинических или клинических) исследований, в которых особое внимание уделяется антиаритмическому эффекту SGLT2i.

В настоящее время активно оценивается влияние SGLT2i на фибрилляцию предсердий (ФП), трепетание предсердий (ТП), комбинированную ФП/ТП, фибрилляцию желудочков (ФЖ), желудочковую тахикардию (ЖТ), желудочковые экстрасистолы (ЖЭ), внезапную сердечную смерть (ВСС) и комбинированную ФП/ЖТ/ВСС.

Метаанализ, проведенный Jia Liao et al., в который вошли данные более 88 тыс. пациентов (48 585 принимающих SGLT2i против 39 513 при плацебо), показал, что прием SGLT2i связан со значительно более низким риском развития ФП. Однако не было выявлено значимой связи между SGLT2i и частотой развития данной патологии. Благоприятный эффект SGLT2i, по-видимому, был существенно выражен у пациентов мужского пола с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, принимавших дапаглифлозин, при сроке наблюдения более года [66].

Данные, полученные в DECLARE-TIMI 58, свидетельствуют, что дапаглифлозин снижает частоту эпизодов ФП/ТП у пациентов высокого риска с СД2. Этот эффект наблюдался независимо от анамнеза заболевания пациентом ФП, атеросклеротической сердечно-сосудистой болезнью или СН [67]. Согласно исследованиям, только у пациентов с СН было обнаружено, что прием SGLT2i ассоциирован с погранично более низким риском ВСС, что является клинически значимым. В метаанализе Jia Liao et al. не было обнаружено существенного влияния SGLT2i на дру-

гие желудочковые аритмические исходы [66]. В свою очередь в исследовании DAPA-HF применение SGLT2i привело к снижению частоты желудочковых аритмий (ФЖ, ТЖ, torsade de pointes), реанимированной остановки сердца и ВСС (5,9 против 7,4 %) [68].

Продемонстрировано, что эмпаглифлозин улучшает обработку кальция в клетках HL-1 кардиомиоцитов предсердий мыши с помощью модуляции NLRP3. Многочисленные исследования подтверждают снижение NLRP3/caspase-1/IL-1b-зависимого воспалительного стресса при применении SGLT2i [69].

Исследования показали, что эмпаглифлозин может улучшать структурное и электрическое ремоделирование предсердий, а также функцию митохондрий и митохондриальный биогенез при СД2, и он потенциально может быть использован для профилактики ФП, связанной с СД2 [70; 71]. Кроме того, метаанализ показал, что дапаглифлозин был единственным препаратом SGLT2i, который существенно снижал риск развития ФП или ФП/ТП, в то время как другие препараты SGLT2i оказывали лишь нейтральное действие на эти конечные точки. Это позволяет предположить, что антиаритмические свойства SGLT2i могут быть специфическими для конкретного препарата, а не связанными с классом, тем не менее необходимы дальнейшие исследования [66].

Выводы

Таким образом, негликемические эффекты препаратов группы ингибиторов SGLT2 разнообразны. Препараты обладают противовоспалительным эффектом, повышают экспрессию HIF-1 α и VEGF, что способствует росту сосудов, но при этом в контексте онкологических заболеваний препятствуют пролиферации опухолевых клеток и онкогенезу, останавливая клеточный цикл и индуцируя поздний апоптоз при определенных злокачественных образованиях. Дейст-

вие на ось: беклин-1 – Toll-подобный рецептор 9 (TLR9 – toll-like receptor 9) – сиртуин-3 (SIRT3) – также приводит к кардиопротективному действию у пациентов, получающих химиотерапию. Подавление окислительного стресса при увеличении количества митохондрий посредством повышения экспрессии транскрипционного фактора A обуславливает нейропротективный эффект глифлозинов. Нарушение пролиферации и миграции эндотелиальных и гладкомышечных клеток приводит к снижению частоты рестеноза, снижение образования активных форм кислорода приводит к уменьшению частоты развития МАСЕ. Снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови за счет уменьшения потока через пентозофосфатный путь, увеличение почечной экскреции уратов позволяет высказать мнение об эффективности SGLT2i у части ревматологических пациентов. Снижение NLRP3/caspase-1/IL-1b-зависимого воспалительного стресса совместно с улучшением ремоделирования предсердий действием на метаболизм митохондрий, препятствием окислительному стрессу лежат в основе антиаритмогенного эффекта, снижая вероятность развития ФП и ТП у пациентов. Несомненно, для одобрения препаратов группы ингибиторов SGLT2 с целью применения их в онкологии, ревматологии, неврологии и кардиологии при указанных выше состояниях необходимы дальнейшие фундаментальные и клинические исследования, однако первые шаги к осмыслению экстрагликемических механизмов действия глифлозинов и к доказательству потенциала их пользы для пациентов разного профиля уже совершены.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Nauck M.A. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of

type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 1335–80. DOI: 10.2147/DDDT.S50773

2. *Cowie M.R., Fisher M.* SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17 (12): 761–772. DOI: 10.1038/s41569-020-0406-8

3. *Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Matthews M., Devins T., Johansen O.E., Woerle H.J., Broedl U.C., Inzucchi S.E.; EMPA-REG OUTCOME Investigators.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373 (22): 2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoal504720

4. *Timmis A., Vardas P., Townsend N., Torbica A., Katus H., De Smedt D., Gale C.P., Maggioni A.P., Petersen S.E., Huculeci R., Kazakiewicz D., de Benito Rubio V., Ignatiuk B., Raisi-Estabragh Z., Paulak A., Karagiannidis E., Treskes R., Gaita D., Beltrame J.F., McConnachie A., Bardinet I., Graham I., Flather M., Elliott P., Mossialos E.A., Weidinger F., Achenbach S.; Atlas Writing Group, European Society of Cardiology.* European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J.* 2022; 43 (8): 716–799. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab892

5. *Shukla V., Shakya A.K., Perez-Pinzon M.A., Dave K.R.* Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *J Neuroinflammation.* 2017; 14 (1): 21. DOI: 10.1186/s12974-016-0774-5

6. *Shim B., Stokum J.A., Moyer M., Tsymbalyuk N., Tsymbalyuk O., Keledjian K., Ivanova S., Tosun C., Gerzanich V., Simard J.M.* Canagliflozin, an Inhibitor of the Na⁺-Coupled D-Glucose Cotransporter, SGLT2, Inhibits Astrocyte Swelling and Brain Swelling in Cerebral Ischemia. *Cells* 2023; 12: 2221. DOI: 10.3390/cells12182221

7. *Andreadou I., Efentakis P., Balafas E., Togliatto G., Davos C.H., Varela A., Dimitriou C.A., Nikolaou P.E., Maratou E., Lambadiari V., Ikonomidis I., Kostomitsopoulos N., Brizzi M.F.,*

Dimitriadis G., Iliodromitis E.K. Empagliflozin Limits Myocardial Infarction in Vivo and Cell Death in Vitro: Role of STAT3, Mitochondria, and Redox Aspects. *Front Physiol.* 2017; 8: 1077. DOI: 10.3389/fphys.2017.01077

8. *Abdel-Latif R.G., Rifaai R.A., Amin E.F.* Empagliflozin alleviates neuronal apoptosis induced by cerebral ischemia/reperfusion injury through HIF-1 α /VEGF signaling pathway. *Arch Pharm Res.* 2020; 43 (5): 514–525. DOI: 10.1007/s12272-020-01237-y

9. *Amin E.F., Rifaai R.A., Abdel-Latif R.G.* Empagliflozin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats via repressing oxidative-inflammatory-apoptotic pathway. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020; 34 (5): 548–558. DOI: 10.1111/fcp.12548

10. *Hayden M.R., Grant D.G., Aroor A.R., DeMarco V.G.* Empagliflozin Ameliorates Type 2 Diabetes-Induced Ultrastructural Remodeling of the Neurovascular Unit and Neuroglia in the Female db/db Mouse. *Brain Sci.* 2019; 9 (3): 57. DOI: 10.3390/brainsci9030057

11. *Vercalsteren E., Karampatsi D., Buizza C., Nyström T., Klein T., Paul G., Patrone C., Darsalia V.* The SGLT2 inhibitor Empagliflozin promotes post-stroke functional recovery in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2024; 23 (1): 88. DOI: 10.1186/s12933-024-02174-6

12. *Vercalsteren E., Karampatsi D., Buizza C., Nyström T., Klein T., Paul G., Patrone C., Darsalia V.* The SGLT2 inhibitor Empagliflozin promotes post-stroke functional recovery in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2024; 23 (1): 88. DOI: 10.1186/s12933-024-02174-6

13. *Jiang Y., Han J., Li Y., Wu Y., Liu N., Shi S.X., Lin L., Yuan J., Wang S., Ning M.M., Dumont A.S., Wang X.* Delayed rFGF21 Administration Improves Cerebrovascular Remodeling and White Matter Repair After Focal Stroke in Diabetic Mice. *Transl Stroke Res.* 2022; 13 (2): 311–325. DOI: 10.1007/s12975-021-00941-1

14. Dordoe C., Chen K., Huang W., Chen J., Hu J., Wang X., Lin L. Roles of Fibroblast Growth Factors and Their Therapeutic Potential in Treatment of Ischemic Stroke. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 671131. DOI: 10.3389/fphar.2021.671131
15. Jiang Y., Liu N., Wang Q., Yu Z., Lin L., Yuan J., Guo S., Abn B.J., Wang X.J., Li X., Lo E.H., Sun X., Wang X. Endocrine Regulator rFGF21 (Recombinant Human Fibroblast Growth Factor 21) Improves Neurological Outcomes Following Focal Ischemic Stroke of Type 2 Diabetes Mellitus Male Mice. *Stroke.* 2018; 49 (12): 3039–3049. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022119
16. Flippo K.H., Pothhoff M.J. Metabolic Messengers: FGF21. *Nat Metab.* 2021; 3 (3): 309–317. DOI: 10.1038/s42255-021-00354-2
17. Wang Z., Leng Y., Wang J., Liao H.M., Bergman J., Leeds P., Kozikowski A., Chuang D.M. Tubastatin A, an HDAC6 inhibitor, alleviates stroke-induced brain infarction and functional deficits: potential roles of α -tubulin acetylation and FGF-21 up-regulation. *Sci Rep.* 2016; 6: 19626. DOI: 10.1038/srep19626
18. Gough S.M., Casella A., Ortega K.J., Hackam A.S. Neuroprotection by the Ketogenic Diet: Evidence and Controversies. *Front Nutr.* 2021; 8: 782657. DOI: 10.3389/fnut.2021.782657
19. Gibson C.L., Murphy A.N., Murphy S.P. Stroke outcome in the ketogenic state—a systematic review of the animal data. *J Neurochem.* 2012; 123 Suppl 2 (0 2): 52–7. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2012.07943.x
20. Takashima M., Nakamura K., Kiyohara T., Wakisaka Y., Hidaka M., Takaki H., Yamanaka K., Shibahara T., Wakisaka M., Ago T., Kitazono T. Low-dose sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ameliorates ischemic brain injury in mice through pericyte protection without glucose-lowering effects. *Commun Biol.* 2022; 5 (1): 653. DOI: 10.1038/s42003-022-03605-4
21. Oh C.M., Cho S., Jang J.Y., Kim H., Chun S., Choi M., Park S., Ko Y.G. Cardioprotective Potential of an SGLT2 Inhibitor Against Doxorubicin-Induced Heart Failure. *Korean Circ J.* 2019; 49 (12): 1183–1195. DOI: 10.4070/kcj.2019.0180
22. Chen M. Empagliflozin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by activating AMPK/SIRT-1/PGC-1 α -mediated mitochondrial biogenesis. *Toxicol Res (Camb).* 2023; 12 (2): 216–223. DOI: 10.1093/toxres/tfad007
23. Quagliariello V., De Laurentiis M., Rea D., Barbieri A., Monti M.G., Carbone A., Paccone A., Altucci L., Conte M., Canale M.L., Botti G., Maurea N. The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain, reduces cardiac fibrosis and pro-inflammatory cytokines in non-diabetic mice treated with doxorubicin. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20 (1): 150. DOI: 10.1186/s12933-021-01346-y
24. Barış V.Ö., Dinçsoy A.B., Gedikli E., Zırh S., Müftüoğlu S., Erdem A. Empagliflozin Significantly Prevents the Doxorubicin-induced Acute Cardiotoxicity via Non-antioxidant Pathways. *Cardiovasc Toxicol.* 2021; 21 (9): 747–758. DOI: 10.1007/s12012-021-09665-y
25. Dabour M.S., George M.Y., Daniel M.R., Blaes A.H., Zordoky B.N. The Cardioprotective and Anticancer Effects of SGLT2 Inhibitors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2024; 6 (2): 159–182. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.01.007
26. Liu Y., Wei X., Wu M., Xu J., Xu B., Kang L. Cardioprotective Roles of β -Hydroxybutyrate Against Doxorubicin Induced Cardiotoxicity. *Front Pharmacol.* 2021; 11: 603596. DOI: 10.3389/fphar.2020.603596
27. Wang C.Y., Chen C.C., Lin M.H., Su H.T., Ho M.Y., Yeh J.K., Tsai M.L., Hsieh I.C., Wen M.S. TLR9 Binding to Beclin 1 and Mitochondrial SIRT3 by a Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Protects the Heart from Doxorubicin Toxicity. *Biology (Basel).* 2020; 9 (11): 369. DOI: 10.3390/biology9110369
28. Tran S., Fairlie W.D., Lee E.F. BECLIN1: Protein Structure, Function and Regulation. *Cells.* 2021; 10 (6): 1522. DOI: 10.3390/cells10061522

29. Karapetyan L., Luke J.J., Davar D. Toll-Like Receptor 9 Agonists in Cancer. *Onco Targets Ther.* 2020; 13: 10039–10060. DOI: 10.2147/OTT.S247050
30. Chen J., Chen S., Zhang B., Liu J. SIRT3 as a potential therapeutic target for heart failure. *Pharmacol Res.* 2021; 165: 105432. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105432
31. Abdel-Qadir H., Carrasco R., Austin P.C., Chen Y., Zhou L., Fang J., Su H.M.H., Lega I.C., Kaul P., Neilan T.G., Thavendiranathan P. The Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Cardiovascular Outcomes in Anthracycline-Treated Patients With Cancer. *JACC CardioOncol.* 2023; 5 (3): 318–328. DOI: 10.1016/j.jaccao.2023.03.011
32. Nakachi S., Okamoto S., Tamaki K., Nomura I., Tomihama M., Nishi Y., Fukushima T., Tanaka Y., Morishima S., Imamura M., Maeda S., Tsutsui M., Matsushita M., Masuzaki H. Impact of anti-diabetic sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on tumor growth of intractable hematological malignancy in humans. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie.* 2022; 149: 112864. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112864
33. Mobite P., Lokwani D.K., Sakle N.S. Exploring the therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in cancer treatment: integrating in silico and in vitro investigations. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2024; 397 (8): 6107–6119. DOI: 10.1007/s00210-024-03021-x
34. Luo J., Hendryx M., Dong Y. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and non-small cell lung cancer survival. *Br J Cancer.* 2023; 128 (8): 1541–1547. DOI: 10.1038/s41416-023-02177-2
35. Hendryx M., Dong Y., Ndeke J.M., Luo J. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor initiation and hepatocellular carcinoma prognosis. *PLoS One* 2022; 17 (9): e0274519. DOI: 10.1371/journal.pone.0274519
36. Kuo H.H., Wang K.T., Chen H.H., Lai Z.Y., Lin P.L., Chuang Y.J., Liu L.Y. Cardiovascular outcomes associated with SGLT2 inhibitor therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2024; 16 (1): 108. DOI: 10.1186/s13098-024-01354-4
37. Zhang Z., Dalan R., Hu Z., Wang J.W., Chew N.W., Poh K.K., Tan R.S., Soong T.W., Dai Y., Ye L., Chen X. Reactive Oxygen Species Scavenging Nanomedicine for the Treatment of Ischemic Heart Disease. *Adv Mater.* 2022; 34 (35): e2202169. DOI: 10.1002/adma.202202169
38. D'Onofrio N., Sardu C., Trotta M.C., Scisciola L., Turriziani F., Ferraraccio F., Panarese I., Petrella L., Fanelli M., Modugno P., Massetti M., Marfella L.V., Sasso F.C., Rizzo M.R., Barbieri M., Furbatto F., Minicucci F., Mauro C., Federici M., Balestrieri M.L., Paolisso G., Marfella R. Sodium-glucose co-transporter2 expression and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: Effects of sodium-glucose co-transporter2 inhibitor treatment. *Mol Metab.* 2021; 54: 101337. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101337
39. Sánchez-García A., Simental-Mendía M., Millán-Alanís J.M., Simental-Mendía L.E. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2020; 160: 105068. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105068
40. Sawada T., Uzu K., Hashimoto N., Onishi T., Takaya T., Shimane A., Taniguchi Y., Yasaka Y., Obara T., Kawai H. Empagliflozin's Ameliorating Effect on Plasma Triglycerides: Association with Endothelial Function Recovery in Diabetic Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2020; 27 (7): 644–656. DOI: 10.5551/jat.50807
41. Lee H.F., Chan Y.H., Chuang C., Li P.R., Yeh Y.H., Hsiao F.C., Peng J.R., See L.C. Cardiovascular, renal, and lower limb outcomes in patients with type 2 diabetes after percutaneous coronary intervention and treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors vs. dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Eur Heart J Cardiovasc*

Pharmacother. 2023; 9 (4): 301–310. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvad004

42. Zhang Q., Deng Z., Li T., Chen K., Zeng Z. SGLT2 inhibitor improves the prognosis of patients with coronary heart disease and prevents in-stent restenosis. *Front Cardiovasc Med.* 2024; 10: 1280547. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1280547

43. Hashikata T., Ikutomi M., Jimba T., Shindo A., Kakuda N., Katsushika S., Yokoyama M., Kisbi M., Sato T., Matsushita M., Obnishi S., Yamasaki M. Empagliflozin attenuates neointimal hyperplasia after drug-eluting-stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Heart Vessels.* 2020; 35 (10): 1378–1389. DOI: 10.1007/s00380-020-01621-0

44. Heyward J., Mansour O., Olson L., Singh S., Alexander G.C. Association between sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and lower extremity amputation: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15 (6): e0234065. DOI: 10.1371/journal.pone.0234065

45. Peyton K.J., Behnammanesh G., Durante G.L., Durante W. Canagliflozin Inhibits Human Endothelial Cell Inflammation through the Induction of Heme Oxygenase-1. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (15): 8777. DOI: 10.3390/ijms23158777

46. Behnammanesh G., Durante G.L., Khanna Y.P., Peyton K.J., Durante W. Canagliflozin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration: Role of heme oxygenase-1. *Redox Biol.* 2020; 32: 101527. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101527

47. Sardu C., Massetti M., Testa N., Martino L.D., Castellano G., Turriziani F., Sasso F.C., Torella M., De Feo M., Santulli G., Paolisso G., Marfella R. Effects of Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors (SGLT2-I) in Patients With Ischemic Heart Disease (IHD) Treated by Coronary Artery Bypass Grafting via MiECC: Inflammatory Burden, and Clinical Outcomes at 5 Years of Follow-Up. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 777083. DOI: 10.3389/fphar.2021.777083.

48. Paolisso P., Bergamaschi L., Santulli G., Gallinoro E., Cesaro A., Gragnano F., Sardu C.,

Mileva N., Foà A., Armillotta M., Sansonetti A., Amicone S., Impellizzeri A., Casella G., Mauro C., Vassilev D., Marfella R., Calabrò P., Barbato E., Pizzi C. Infarct size, inflammatory burden, and admission hyperglycemia in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with SGLT2-inhibitors: a multicenter international registry. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21 (1): 77. DOI: 10.1186/s12933-022-01506-8

49. Leask M.P., Merriman T.R. The genetic basis of urate control and gout: Insights into molecular pathogenesis from follow-up study of genome-wide association study loci. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021; 35 (4): 101721. DOI: 10.1016/j.berh.2021.101721

50. Boocock J., Leask M., Okada Y.; Asian Genetic Epidemiology Network (AGEN) Consortium; Matsuo H., Kawamura Y., Shi Y., Li C., Mount D.B., Mandal A.K., Wang W., Cadzow M., Gosling A.L., Major T.J., Horsfield J.A., Choi H.K., Fadason T., O'Sullivan J., Stahl E.A., Merriman T.R. Genomic dissection of 43 serum urate-associated loci provides multiple insights into molecular mechanisms of urate control. *Hum Mol Genet.* 2020; 29 (6): 923–943. DOI: 10.1093/hmg/ddaa013

51. Packer M. Hyperuricemia and Gout Reduction by SGLT2 Inhibitors in Diabetes and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2024; 83 (2): 371–381. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.10.030

52. Packer M. SGLT2 Inhibitors Produce Cardiorenal Benefits by Promoting Adaptive Cellular Reprogramming to Induce a State of Fasting Mimicry: A Paradigm Shift in Understanding Their Mechanism of Action. *Diabetes Care.* 2020; 43 (3): 508–511. DOI: 10.2337/dci19-0074

53. Packer M. Foetal recapitulation of nutrient surplus signalling by O-GlcNAcylation and the failing heart. *Eur J Heart Fail.* 2023; 25 (8): 1199–1212. DOI: 10.1002/ehf.2972

54. Packer M. Fetal Reprogramming of Nutrient Surplus Signaling, O-GlcNAcylation, and the Evolution of CKD. *J Am Soc Nephrol.*

2023; 34 (9): 1480–1491. DOI: 10.1681/ASN.0000000000000177

55. Yokose C., McCormick N., Abbisbek A., Dalbeth N., Pascart T., Lioté F., Gaffo A., Fitzgerald J., Terkeltaub R., Sise M.E., Januzzi J.L., Wexler D.J., Choi H.K. The clinical benefits of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in people with gout. *Nat Rev Rheumatol.* 2024; 20 (4): 216–231. DOI: 10.1038/s41584-024-01092-x

56. Chung M.C., Hung P.H., Hsiao P.J., Wu L.Y., Chang C.H., Wu M.J., Shieh J.J., Chung C.J. Association of Sodium-Glucose Transport Protein 2 Inhibitor Use for Type 2 Diabetes and Incidence of Gout in Taiwan. *JAMA Netw Open.* 2021; 4 (11): e2135353. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35353

57. McCormick N., Yokose C., Wei J., Lu N., Wexler D.J., Aviña-Zubieta J.A., De Vera M.A., Zhang Y., Choi H.K. Comparative Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Recurrent Gout Flares and Gout-Primary Emergency Department Visits and Hospitalizations: A General Population Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2023; 176 (8): 1067–1080. DOI: 10.7326/M23-0724

58. Wei J., Choi H.K., Dalbeth N., Li X., Li C., Zeng C., Lei G., Zhang Y. Gout Flares and Mortality After Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Treatment for Gout and Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open.* 2023; 6 (8): e2330885. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.30885

59. Wood D.T., Waterbury N.V., Lund B.C. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and gout risk: a sequence symmetry analysis. *Clin Rheumatol.* 2023; 42 (9): 2469–2475. DOI: 10.1007/s10067-023-06647-z

60. Dotinga R. SGLT2 Inhibitors Begin to Show Therapeutic Potential in Rheumatology. *Medscape. Rheumatology* 2024; 5.

61. Wagner B.R., Rao P.S. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: are they ready for prime time in the management of lupus nephritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2024; 36 (3): 163–168. DOI: 10.1097/BOR.0000000000001002

62. Zhao X.Y., Li S.S., He Y.X., Yan L.J., Lv F., Liang Q.M., Gan Y.H., Han L.P., Xu H.D., Li Y.C., Qi Y.Y. SGLT2 inhibitors alleviated podocyte damage in lupus nephritis by decreasing inflammation and enhancing autophagy. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82 (10): 1328–1340. DOI: 10.1136/ard-2023-224242

63. Jenkins B.J., Blagih J., Ponce-Garcia F.M., Canavan M., Gudgeon N., Eastham S., Hill D., Hanlon M.M., Ma E.H., Bishop E.L., Rees A., Cronin J.G., Jury E.C., Dimeloe S.K., Veale D.J., Thornton C.A., Vousden K.H., Finlay D.K., Fearon U., Jones G.W., Sinclair L.V., Vincent E.E., Jones N. Canagliflozin impairs T cell effector function via metabolic suppression in autoimmunity. *Cell Metab.* 2023; 35 (7): 1132–1146.e9. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.05.001

64. Xiong Z., Liu T., Tse G., Gong M., Gladding P.A., Smaill B.H., Stiles M.K., Gillis A.M., Zhao J. A Machine Learning Aided Systematic Review and Meta-Analysis of the Relative Risk of Atrial Fibrillation in Patients With Diabetes Mellitus. *Front Physiol.* 2018; 9: 835. DOI: 10.3389/fphys.2018.00835

65. Aune D., Schlesinger S., Norat T., Riboldi E. Diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac death: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28 (6): 543–556. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.02.011

66. Liao J., Ebrahimi R., Ling Z., Meyer C., Martinek M., Sommer P., Futyma P., Di Vece D., Schratte A., Acou W.J., Zhu L., Kiuchi M.G., Liu S., Yin Y., Pürerfellner H., Templin C., Chen S. Effect of SGLT-2 inhibitors on arrhythmia events: insight from an updated secondary analysis of > 80,000 patients (the SGLT2i-Arrhythmias and Sudden Cardiac Death). *Cardiovasc Diabetol.* 2024; 23 (1): 78. DOI: 10.1186/s12933-024-02137-x

67. Zelniker T.A., Bonaca M.P., Furtado R.H.M., Mosenzon O., Kuder J.F., Murphy S.A., Bhatt D.L., Leiter L.A., McGuire D.K., Wilding J.P.H., Budaj A., Kiss R.G., Padilla F., Gause-Nilsson I.,

Langkilde A.M., Raz I., Sabatine M.S., Wiviott S.D. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2020; 141 (15): 1227–1234. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183

68. *Curtain J.P., Docherty K.F., Jhund P.S., Petrie M.C., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Martinez F.A., Ponikowski P., Sabatine M.S., Bengtsson O., Langkilde A.M., Sjöstrand M., Solomon S.D., McMurray J.J.V.* Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J*. 2021; 42 (36): 3727–3738. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab560

69. *Gawatto M., Saljić A., Li N., Abu-Taba I., Jespersen T., Linz D., Nattel S., Heijman J., Fender A., Dobrev D.* Adiposity-associated atrial fibrillation: molecular determinants, mechanisms, and clinical significance. *Cardiovasc Res*. 2023; 119 (3): 614–630. DOI: 10.1093/cvr/cvac093

70. *Habibi J., Aroor A.R., Sowers J.R., Jia G., Hayden M.R., Garro M., Barron B., Mayoux E., Rector R.S., Whaley-Connell A., DeMarco V.G.* Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16 (1): 9. DOI: 10.1186/s12933-016-0489-z

71. *Shao Q., Meng L., Lee S., Tse G., Gong M., Zhang Z., Zhao J., Zhao Y., Li G., Liu T.* Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat

diet/streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18 (1): 165. DOI: 10.1186/s12933-019-0964-4

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Сорокина Ю.А., Кондратьева А.Р., Занозина О.В. – концепция статьи.

Кондратьева А.Р., Хазова Е.А., Лобанова А.В. – концепция и дизайн исследования.

Кондратьева А.Р., Хазова Е.А., Лобанова А.В., Занозина О.В., Сорокина Ю.А. – написание текста.

Кондратьева А.Р., Хазова Е.А., Лобанова А.В., Занозина О.В., Сорокина Ю.А. – сбор и обработка материала.

Кондратьева А.Р., Хазова Е.А., Лобанова А.В., Занозина О.В., Сорокина Ю.А. – обзор литературы.

Кондратьева А.Р., Хазова Е.А., Лобанова А.В., Занозина О.В., Сорокина Ю.А., Мосина А.А. – анализ материала.

Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Мосина А.А. – редактирование.

Сорокина Ю.А., Занозина О.В. – утверждение окончательного варианта статьи.

Поступила: 02.07.2024

Одобрена: 09.09.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Современные перспективы применения препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа / А.Р. Кондратьева, Е.А. Хазова, А.В. Лобанова, Ю.А. Сорокина, А.А. Мосина, О.В. Занозина // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 6. – С. 92–108. DOI: 10.17816/pmj41692-108

Please cite this article in English as: Kondratieva A.R., Khazova E.A., Lobanova A.V., Sorokina Yu.A., Mosina A.A., Zanozina O.V. Contemporary prospects for the use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 92-108. DOI: 10.17816/pmj41692-108