



Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: успешная погоня за двумя зайцами

Перепеч Н. Б., Михайлова И. Е.

Обзор посвящен клинической эффективности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГКТ-2). Приведены сведения о механизмах действия препаратов этого класса и обосновано их применение в лечении больных сахарным диабетом (СД) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Обсуждены результаты крупных рандомизированных клинических исследований, в которых оценивалась эффективность иНГКТ-2. Представлены данные о благоприятном влиянии иНГКТ-2 на риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа и доказательства способности дапаглифлозина и эмпаглифлозина улучшать прогноз пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка без СД. Рассмотрены подтверждения и механизмы нефропротективного действия иНГКТ-2 у пациентов с СД и ХСН.

Ключевые слова: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, сахарный диабет, сердечная недостаточность, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Перепеч Н. Б.* — д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» института высоких медицинских технологий, ORCID: 0000-0003-4057-5813, Михайлова И. Е. — к.м.н., с.н.с. научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» института высоких медицинских технологий, ORCID: 0000-0002-8836-3740.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

nikita_perepech@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АРНИ — ингибитор рецепторов ангиотензина II и неприлизина, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, иНГКТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, НГКТ — натрий-глюкозный котранспортер, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, RR — относительный риск.

Рукопись получена 30.05.2021

Рецензия получена 11.06.2021

Принята к публикации 18.06.2021



Для цитирования: Перепеч Н. Б., Михайлова И. Е. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: успешная погоня за двумя зайцами. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4534. doi:10.15829/1560-4071-2021-4534

Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors: successful running after two hares

Perepech N. B., Mikhailova I. E.

The review is devoted to the clinical efficacy of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors. Information on the mechanisms of drug action is given, as well as rationale for their use in the management of patients with diabetes and heart failure (HF) is provided. The results of large-scale randomized clinical trials evaluating the efficacy of SGLT2 inhibitors are discussed. We showed the beneficial effect of SGLT-2 inhibitors on the risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. In addition, an evidence of the ability of dapagliflozin and empagliflozin to improve the prognosis of patients with HF with reduced ejection fraction without diabetes are presented. The evidence and mechanisms of the nephroprotective action of SGLT2 inhibitors in patients with diabetes and HF are considered.

Keywords: sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, diabetes, heart failure, prognosis.

Relationships and Activities: none.

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia.

Perepech N. B.* ORCID: 0000-0003-4057-5813, Mikhailova I. E. ORCID: 0000-0002-8836-3740.

*Corresponding author: nikita_perepech@mail.ru

Received: 30.05.2021 **Revision Received:** 11.06.2021 **Accepted:** 18.06.2021

For citation: Perepech N. B., Mikhailova I. E. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors: successful running after two hares. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4534. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4534

Коморбидность — широко распространенное явление, в особенности среди лиц пожилого и старческого возраста. Наличие у пациента нескольких заболеваний, во-первых, ухудшает прогноз, а во-вторых, обуславливает увеличение количества назначаемых врачом препаратов, вследствие чего повышается риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий и снижается приверженность лечению. Кроме того, лекарственные средства, назначенные для лечения того или иного заболевания, могут негативно влиять

на течение сопутствующей патологии. Проблема полифармации отчасти может быть решена путем применения многокомпонентных препаратов, состоящих из двух и более лекарственных средств, каждое из которых обладает доказанной эффективностью в отношении какого-либо из имеющихся у пациента заболеваний и совместимо с другими компонентами препарата. Возможным вариантом решения этой проблемы является применение соединений, обладающих способностью предотвращать прогрес-

сирование и уменьшать выраженность клинических проявлений патогенетически разнородных заболеваний. Выявление неизвестных ранее свойств и расширение показаний к применению лекарственных препаратов — важная предпосылка к улучшению результатов лечения социально значимых хронических заболеваний у коморбидных пациентов.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2) — класс антидиабетических лекарственных препаратов, представители которого способны улучшать качество жизни и прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в т.ч. и без сочетания с сахарным диабетом (СД).

Эпидемиология и патогенетические взаимосвязи СД и ХСН

Со второй половины XXв во всем мире отмечается неуклонный рост распространенности СД и ХСН, что позволяет говорить о пандемическом характере этих заболеваний. По данным регистра СД [1], в Российской Федерации (РФ) с 2000г численность пациентов с СД увеличилась в 2,2 раза и к 2019г составила 4,5 млн человек (3,12% населения), большинство из которых (93%) страдают СД 2 типа. Поскольку у многих больных в связи с отсутствием четких клинических проявлений СД остается недиагностированным, реальное количество жителей РФ, страдающих этим заболеванием, составляет ~11 млн. Доля пациентов с ХСН среди населения РФ, по данным исследования ЭПОХА [2], с 1998 по 2014гг увеличилась более чем в 2 раза — с 4,9% до 10,2%. В 2015г абсолютное число больных ХСН в РФ достигло 14,9 млн [3].

Известно, что СД способствует развитию ХСН. По данным Фрамингемского исследования, среди лиц 45-74 лет при наличии СД риск ХСН увеличивается в 2 раза для мужчин и в 5 раз для женщин, причем вероятность развития ХСН у пациентов с СД остается повышенной даже при исключении из анализа лиц с ревматической болезнью и ишемической болезнью сердца (ИБС), а также с учетом влияния таких факторов, как возраст, артериальная гипертензия (АГ), масса тела и содержание холестерина в крови [4]. Выполненный Nichols GA, et al. [5] ретроспективный анализ результатов наблюдения за двумя когортами пациентов с наличием и отсутствием СД, исходно не имевших ХСН, показал, что в течение 6 лет частота выявления ХСН составила 30,9 случаев на 1 тыс. человеко-лет у больных СД и 12,4 случая на 1 тыс. человеко-лет у пациентов без СД. Распространенность ХСН среди больных СД, составляя в среднем 12%, увеличивается с возрастом, а также по мере повышения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [6]. В РФ к 2014г СД, опередив инфаркт миокарда (ИМ), занял третье место

после АГ и ИБС среди причин формирования ХСН [2]. Результаты популяционных исследований дают основание расценивать СД как независимый фактор риска ХСН [7, 8]. У пациентов, госпитализированных в связи с ХСН, частота выявления СД, по данным различных авторов, варьирует в пределах от 24% до 57% [9, 10], что значительно превосходит распространенность СД в популяции, а у каждого третьего пациента без диагностических критериев СД обнаруживаются признаки нарушения толерантности к глюкозе или гипергликемия натощак [9]. Таким образом, с одной стороны, СД является фактором риска ХСН, а с другой стороны, при ХСН создаются условия для прогрессирования нарушений углеводного обмена и формирования СД.

Патофизиологической основой ХСН у пациентов с СД является диабетическая кардиомиопатия. Этим термином обозначается специфическая дисфункция миокарда, не связанная с возрастом, ИБС, АГ и повреждением клапанов сердца. Механизмы диабетической кардиомиопатии разнообразны. Гипергликемия и повышение содержания свободных жирных кислот в крови приводят к накоплению в миокарде конечных продуктов гликирования и липидов, обладающих цитотоксическим действием. Инсулинорезистентность обуславливает сдвиг метаболизма миокарда в сторону окисления свободных жирных кислот. Их накопление в цитозоле кардиомиоцитов, а также гипергликемия стимулируют образование активных форм кислорода. Вследствие метаболических нарушений и оксидативного стресса происходит деструкция клеточных мембран, развивается дисбаланс ионов кальция, формируются хроническое низкоинтенсивное воспаление и микроваскулярная дисфункция, прогрессирует атеросклероз. Эти изменения в совокупности с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы становятся причиной апоптоза кардиомиоцитов, гипертрофии, ишемии и фиброза миокарда, вследствие чего развиваются диастолическая, а затем систолическая дисфункция, происходит формирование и прогрессирование сердечной недостаточности (СН) [11-13].

СД значительно ухудшает прогноз больных с ХСН. По данным Varela-Roman A, et al. [14], которые наблюдали за больными, госпитализированными в связи с ХСН, на протяжении 12 лет, выживаемость пациентов с СД была достоверно хуже, чем пациентов без СД, вне зависимости от величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). В работе Lawson et al. [15] было показано, что наличие СД у пациентов с ХСН ассоциируется с увеличением риска первой госпитализации на 29% (отношение шансов (ОШ) 1,29 при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,24-1,34) и риска смерти на 24% (ОШ 1,24 при 95% ДИ 1,29-1,40). Анализ результатов исследовательской программы CHARМ подтвердил негативное влияние

СД на прогноз больных с ХСН и показал, что у пациентов с СД и низкой ФВ ЛЖ риск первой госпитализации и риск смерти выше, чем у пациентов с СД и сохраненной ФВ ЛЖ [16]. Для пациентов с сочетанием СД и ХСН выявлена U-образная зависимость риска неблагоприятных исходов заболевания от уровня HbA_{1c}. Диапазон этого показателя от 7,1% до 8,0% соответствует самому низкому риску смерти [17]. При повышении HbA_{1c} до значений >9,5% риск смерти и риск госпитализации возрастают, соответственно, на 30% (ОШ 1,30 при 95% ДИ 1,24-1,47) и 75% (ОШ 1,75 при 95% ДИ 1,52-2,02), при снижении HbA_{1c} до значений <5,5% риск смерти и риск госпитализации увеличиваются на 29% (ОШ 1,29 при 95% ДИ 1,10-1,51) и 42% (ОШ 1,42 при 95% ДИ 1,12-1,80), соответственно [15].

ХСН, в свою очередь, ухудшает прогноз больных СД и является ведущей причиной их смерти. В 5-летнем когортном исследовании Bertoni AG, et al. [18] было показано, что смертность пожилых больных СД при отсутствии и наличии ХСН отличается в 9,5 раз, составляя, соответственно, 3,7 и 32,7 на 100 человеко-лет. В РФ на долю ХСН приходится >28% летальных исходов больных СД 2 типа [19].

Таким образом, предотвращение развития и прогрессирования ХСН у больных СД и эффективное лечение СД у пациентов с ХСН следует рассматривать как клинические задачи, успешное решение которых может внести весомый вклад в улучшение прогноза при этих заболеваниях. Между тем до недавнего времени ни один из классов сахароснижающих препаратов не имел доказательств положительного влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность больных СД, и ни один из классов лекарственных препаратов, доказанно снижающих смертность при ХСН, не рекомендовался как сахароснижающее средство. Лишь при применении метформина в лечении пациентов с сочетанием СД и ХСН (в т.ч. и с сохраненной ФВ ЛЖ) отмечалось снижение риска смерти [20, 21]. У некоторых антидиабетических препаратов было выявлено даже негативное влияние на сердечно-сосудистые исходы. Так, применение пиоглитазона в исследовании PROactive [22] и росиглитазона в исследовании RECORD [23] ассоциировалось с увеличением частоты госпитализаций по поводу СН, соответственно, в 1,5 и 2 раза. В рандомизированном исследовании сердечно-сосудистой безопасности и эффективности ингибитора дипептидилпептидазы-4 саксаглиптина было установлено, что, улучшая гликемический контроль и не влияя на риск развития ишемических событий, этот препарат на 27% увеличивает частоту госпитализаций из-за СН [24]. В клинических рекомендациях “Хроническая сердечная недостаточность”, одобренных Научно-практическим Советом Минздрава РФ, тиазолидиндионы и саксаглиптин не рекомендуются

применять для коррекции гипергликемии и лечения СД у пациентов с ХСН [25].

Механизм действия и обоснование применения иНГКТ-2 для лечения больных СД

Почки здорового человека ежедневно фильтруют ~180 г глюкозы, которая с первичной мочой поступает в канальцы, а затем реабсорбируется. Перенос молекул глюкозы против градиента концентрации осуществляют белки НГКТ-1 и НГКТ-2. Около 90% глюкозы реабсорбируется в начальной части проксимальных канальцев с помощью белка НГКТ-2, обладающего более сильной транспортной способностью, остальные 10% — в конечной части проксимальных канальцев при участии белка НГКТ-1. Реабсорбция глюкозы под влиянием обоих белков не зависит от уровня инсулина в крови. При СД экспрессия НГКТ-1 и НГКТ-2 возрастает, что позволяет предотвратить потерю глюкозы с мочой в условиях гипергликемии, но глюкозурия все же возникает, если уровень глюкозы в крови превосходит “почечный порог”, который составляет 9,9 ммоль/л. Блокада транспортных белков приводит к выведению глюкозы с мочой при меньшей выраженности гипергликемии и за счет этого препятствует повышению уровня глюкозы в крови. Количество глюкозы, выделяемой с мочой под влиянием иНГКТ-2, зависит как от уровня гипергликемии, так и от скорости клубочковой фильтрации. Поскольку НГКТ-2 отвечает за совместный транспорт глюкозы и ионов натрия, его блокада, помимо глюкозурии, приводит к усилению экскреции натрия и воды. В отличие от петлевых диуретиков, которые влияют главным образом на внутрисосудистый объем жидкости, иНГКТ-2 снижают преимущественно интерстициальный объем, что ограничивает рефлекторную нейрогуморальную стимуляцию, возникающую после применения диуретиков. Глюкозурический и диуретический эффекты иНГКТ-2 способствуют уменьшению массы тела и снижению артериального давления. Гипогликемия на фоне применения препаратов этого класса развивается крайне редко, преимущественно при их сочетании с другими сахароснижающими средствами. Основным негативным следствием регулярного приема иНГКТ-2 является повышение вероятности инфекции мочевыводящей системы [26-28].

иНГКТ-2 в лечении пациентов с СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений

Благоприятное влияние иНГКТ-2 на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) впервые было продемонстрировано в исследовании EMPA-REG OUTCOME [29]. Большинство из 7020 участников исследования имели заболевания атеросклеротиче-

ского генеза: ~50% пациентов ранее перенесли ИМ, у 75% была ИБС с многососудистым поражением коронарного русла, у 10% больных наблюдались признаки ХСН. Примерно у четверти включенных в исследование пациентов отмечалось снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) до 30–60 мл/мин/1,73 м². Пациенты в дополнение к стандартной сахароснижающей терапии получали 10 или 25 мг эмпаглифлозина в день или плацебо. Частота событий комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) при лечении эмпаглифлозином по сравнению с плацебо уменьшалась на 14% (относительный риск (RR) 0,86 при 95% ДИ 0,74–0,99; $p=0,038$). Применение эмпаглифлозина в дополнение к стандартному лечению СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) приводило к снижению сердечно-сосудистой смертности на 38% (RR 0,62 при 95% ДИ 0,49–0,77; $p<0,001$), общей смертности на 32% (RR 0,68 при 95% ДИ 0,57–0,82; $p<0,001$) и госпитализаций из-за ХСН на 35% (RR 0,65 при 95% ДИ 0,50–0,85; $p<0,002$). Уменьшение суммарного ССР достигалось преимущественно за счет снижения смертности от ССЗ (3,7% в группе эмпаглифлозина и 5,9% в группе плацебо; RR 0,62 при 95% ДИ 0,49–0,77; $p<0,0001$), тогда как риск развития нефатальных ИМ и нефатальных инсультов существенно не менялся. Лечение эмпаглифлозином приводило к сокращению частоты госпитализаций или смерти из-за СН (2,8% vs 4,5% в группе плацебо; RR 0,61 при 95% ДИ 0,47–0,79; $p<0,001$) и сопровождалось уменьшением потребности в госпитализациях по любым причинам (36,8 vs 39,6%; RR 0,89 при 95% ДИ 0,82–0,96; $p=0,003$).

При суб-анализе результатов исследования в группе пациентов, получавших эмпаглифлозин [30], было отмечено снижение суммарного риска госпитализаций из-за ХСН или сердечно-сосудистых смертей (5,7% vs 8,5% в группе плацебо; RR 0,66 при 95% ДИ 0,55–0,79; $p<0,001$) и обеих составляющих этой комбинированной конечной точки. Госпитализации, связанные с ХСН, при лечении эмпаглифлозином случались существенно реже, чем в группе плацебо (2,7% и 4,1%, соответственно; RR 0,65 при 95% ДИ 0,50–0,85; $p<0,001$), а среди пациентов с исходной рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² госпитализаций было меньше на 40%. Преимущества эмпаглифлозина проявлялись на очень ранних этапах лечения, при умеренном гипогликемическом эффекте, во всех подгруппах, в т.ч. у больных с наличием и отсутствием исходной ХСН (RR 0,75 при 95% ДИ 0,48–1,19 и RR 0,59 при 95% ДИ 0,43–0,82), что позволило расценить эмпаглифлозин как кардиопротективное средство для пациентов с СД 2 типа и установленными ССЗ.

Лечение дапаглифлозином в исследовании DECLARE-TIMI 58 [31, 32] также сопровождалось

снижением совокупного риска смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализаций, связанных с ХСН (4,7% vs 5,8% в группе плацебо; RR 0,83 при 95% ДИ 0,73–0,95; $p=0,005$). Эти результаты достигались преимущественно за счет значимого снижения риска госпитализаций из-за ХСН (2,5% в группе дапаглифлозина и 3,3% в группе плацебо; RR 0,73 при 95% ДИ 0,61–0,80; $p<0,005$). Существенного уменьшения частоты событий первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт), а также смертности от сердечно-сосудистых причин при лечении дапаглифлозином продемонстрировано не было. Применение дапаглифлозина оказывало сопоставимое влияние на частоту смертей от сердечно-сосудистых причин или госпитализаций из-за ХСН у пациентов с симптомами СН при включении в исследование (RR 0,79 при 95% ДИ 0,63–0,99) и без таковых (RR 0,84 при 95% ДИ 0,72–0,99). Максимальное снижение риска связанных с ХСН госпитализаций наблюдалось у пациентов с исходной ФВ ЛЖ <45%. Только в этой подгруппе пациентов, которая составляла всего 4% популяции исследования, лечение дапаглифлозином сопровождалось также снижением общей и сердечно-сосудистой смертности.

В программе CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), представленной исследованиями CANVAS и CANVAS-R [33], у пациентов с СД 2 типа и установленными атеросклеротическими ССЗ (65,6% популяции исследования) или высоким ССР лечение канаглифлозином приводило к уменьшению частоты событий комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт) по сравнению с плацебо (RR 0,86 при 95% ДИ 0,75–0,97; $p<0,001$ для не меньшей эффективности и $p=0,02$ для большей эффективности). В группе лечения канаглифлозином было существенно меньше госпитализаций, обусловленных ХСН, по сравнению с плацебо (5,5% и 8,7%, соответственно; RR 0,67 при 95% ДИ 0,52–0,87). Снижения общей и сердечно-сосудистой смертности не наблюдалось. Влияние канаглифлозина на риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений не зависело от исходного статуса и фенотипа СН. С приемом канаглифлозина ассоциировалось повышение риска ампутаций нижних конечностей и переломов, наиболее значимое среди пациентов с ранее выполненными ампутациями или заболеванием периферических артерий. В исследованиях эффективности и безопасности эмпаглифлозина и дапаглифлозина увеличения частоты осложнений, связанных со снижением плотности костной ткани, у пациентов, получавших иНГКТ-2, не отмечалось [31, 34].

Благоприятное влияние иНГКТ-2 на прогноз пациентов с СД 2 типа и высоким ССР было подтверждено в метаанализе трех указанных исследова-

ний, включавшем данные 34322 пациентов, 60,2% из которых имели заболевания атеросклеротического генеза [35]. иНГКТ-2 снижали риск больших сердечно-сосудистых осложнений на 11% (RR 0,89 при 95% ДИ 0,83-0,96; $p=0,0014$), но только у пациентов с уже развившимися ССЗ (RR 0,86 при 95% ДИ 0,80-0,93), а не с факторами ССР (RR 1,00 при 95% ДИ 0,87-1,16; $p=0,0501$ для взаимодействия). Уменьшение совокупной частоты смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализаций, связанных с ХСН, составило 23% (RR 0,77 при 95% ДИ 0,71-0,84; $p<0,0001$), а уменьшение частоты госпитализаций из-за ХСН — 31% (RR 0,69 при 95% ДИ 0,61-0,79). Результаты лечения иНГКТ-2 не зависели от исходного статуса ХСН: риск смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации из-за ХСН в равной мере снижался у пациентов с диагностированной при включении в исследование СН (RR 0,71 при 95% ДИ 0,61-0,84) и без таковой (RR 0,79, 95% ДИ 0,71-0,88).

Полученные данные позволяют рассматривать улучшение сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с СД 2 типа и высоким ССР как класс-эффект иНГКТ-2. Вместе с тем статистически значимое уменьшение частоты больших сердечно-сосудистых осложнений было показано только для канаглифлозина и эмпаглифлозина, а снижение общей смертности — только для эмпаглифлозина. Следует отметить, что представлению о кардиопротекции как общем свойстве иНГКТ-2 не вполне соответствуют результаты исследования VERTIS-CV, спланированного для оценки сердечно-сосудистой безопасности и потенциальной эффективности эртуглифлозина у пациентов с СД 2 типа и атеросклеротическими заболеваниями [36]. Эртуглифлозин по сравнению с плацебо не продемонстрировал снижения риска событий первичной конечной точки — смерти от сердечно-сосудистых причин или нефатального ИМ, или нефатального инсульта (RR 0,97 при 95% ДИ 0,85-1,11; $p<0,001$ для равной эффективности). Не было различий между группами эртуглифлозина и плацебо по частоте сердечно-сосудистых смертей или госпитализаций в связи с ХСН (RR 0,88 при 95% ДИ 0,75-1,03; $p=0,11$ для большей эффективности), хотя риск госпитализаций, обусловленных усугублением СН, при лечении эртуглифлозином снижался достоверно (RR 0,70 при 95% ДИ 0,54-0,90) и сопоставимо с результатами, полученными для других иНГКТ-2.

Продemonстрированное в рандомизированных клинических исследованиях благоприятное влияние иНГКТ-2 на прогноз пациентов с СД 2 типа воспроизводится и в реальной клинической практике. Так, в регистре CVD-REAL по результатам анализа административных баз данных 6-ти стран было показано, что начало лечения иНГКТ-2 по сравнению с другими сахароснижающими препаратами сопровождается

снижением риска госпитализаций в связи с прогрессированием ХСН на 39% и суммарного риска госпитализаций из-за ХСН или смерти на 46% [37]. Предварительный анализ исследования EMPRISE выявил снижение риска госпитализаций по поводу ХСН на 51% при применении эмпаглифлозина по сравнению с лечением ингибиторами дипептидилпептидазы-4, причем полученные результаты не зависели от исходной сердечно-сосудистой патологии и дозы эмпаглифлозина [38].

иНГКТ-2 в терапии ХСН

Результаты рандомизированных клинических исследований эффективности иНГКТ-2 у пациентов с СД 2 типа позволили сформировать гипотезу о способности препаратов этого класса замедлять прогрессирование патологических процессов в сердце независимо от статуса СД 2 типа и послужили основанием для их изучения в качестве средств лечения пациентов с СН [39].

В исследовании DAPA-HF [40] было продемонстрировано значимое улучшение прогноза пациентов с ХСН II, III или IV функционального класса (ФК) и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ при лечении дапаглифлозином. События первичной конечной точки (ухудшение ХСН, определяемое как госпитализация или внеплановое амбулаторное внутривенное введение лекарственных препаратов для лечения ХСН, или сердечно-сосудистая смерть) развивались существенно реже в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо (16,3% и 21,2%, соответственно; RR 0,74 при 95% ДИ 0,65-0,85; $p<0,001$). Лечение дапаглифлозином по сравнению с плацебо сопровождалось также меньшим риском ухудшения ХСН (RR 0,70 при 95% ДИ 0,59-0,83 для первого эпизода), смерти от сердечно-сосудистых причин (RR 0,82 при 95% ДИ 0,69-0,98), общей смертности (RR 0,83 при 95% ДИ 0,71-0,97). Эффект терапии не зависел от демографических, клинических характеристик пациентов и лечения ХСН, в т.ч. от применения ингибитора рецепторов ангиотензина II и неприлизина (АРНИ). Частота событий первичной конечной точки на фоне применения дапаглифлозина в равной мере снижалась у пациентов с СД 2 типа (RR 0,75 при 95% ДИ 0,63-0,90) и без СД 2 типа (RR 0,73 при 95% ДИ 0,60-0,88). Кроме того, лечение дапаглифлозином сопровождалось улучшением качества жизни пациентов с ХСН [41].

В более позднем исследовании EMPEROR-Reduced [42] у пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ лечение эмпаглифлозином приводило к снижению сердечно-сосудистой смертности и уменьшению госпитализаций из-за ХСН на 25% по сравнению с плацебо. Пациенты с ХСН II-IV ФК и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ получали эмпаглифлозин в дозе 10 мг 1 раз/сут. или плацебо в дополнение к стандартному лечению.

Диагноз СД 2 типа был установлен у половины пациентов, 73% участников имели ФВ ЛЖ 30% и меньше, в 79% случаев уровень N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида достигал 1000 пг/мл, в 48% случаев рСКФ составила <60 мл/мин/1,73 м², АРНИ принимали ~20% больных. Следует заметить, что популяция исследования EMPEROR-Reduced была представлена пациентами с более тяжелой ХСН, более выраженными снижением ФВ ЛЖ и повышением уровня натрийуретического пептида по сравнению с исследованием DAPA-HF. За 16 мес. наблюдения события первичной конечной точки произошли у 361 из 1863 пациентов (19,4%) в группе эмпаглифлозина и у 462 из 1867 пациентов (24,7%) в группе плацебо (RR для смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу ХСН — 0,75 при 95% ДИ 0,65-0,86; RR для сердечно-сосудистой смерти — 0,92 при 95% ДИ 0,75-1,12; RR для первой госпитализации по поводу ХСН — 0,69 при 95% ДИ 0,59-0,81). В группе эмпаглифлозина было меньше любых госпитализаций, вызванных ХСН, чем в группе плацебо (RR 0,70 при 95% ДИ 0,58-0,85; p<0,001), в т.ч. госпитализаций в отделения интенсивной терапии (RR 0,67 при 95% ДИ 0,50-0,90; p=0,008). Влияние эмпаглифлозина на частоту событий первичной конечной точки сохранялось независимо от статуса СД 2 типа (в подгруппе пациентов с СД — RR 0,72 при 95% ДИ 0,60-0,87; в подгруппе пациентов без СД — RR 0,78 при 95% ДИ 0,64-0,97), причем различия с группой плацебо по частоте событий первичной конечной точки становились достоверными очень быстро — начиная с 12 дня лечения. Риск любого ухудшения симптомов ХСН, потребовавшего амбулаторного или стационарного лечения, в группе плацебо был довольно высоким (48,1 на 100 пациенто-лет наблюдения), и он также значимо снижался у пациентов, получавших эмпаглифлозин (RR 0,70 при 95% ДИ 0,63-0,78; p<0,0001). В группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо было меньше пациентов, нуждавшихся в усилении диуретической терапии (297 vs 414, RR 0,67 при 95% ДИ 0,56-0,78; p<0,0001), реже возникала потребность в вазопрессорах, инотропной или механической поддержке кровообращения, хирургических вмешательствах (RR 0,64 при 95% ДИ 0,47-0,87; p=0,005). У пациентов, получавших эмпаглифлозин, шансов уменьшения ФК ХСН было больше, а шансов увеличения — меньше на 20-40%, причем различия между группами по вероятности изменения выраженности СН также обнаруживались очень рано — начиная с 28 дня от начала лечения, и сохранялись до конца периода наблюдения. В подгруппе пациентов, принимавших АРНИ, при сравнении эмпаглифлозина и плацебо RR для событий первичной конечной точки составило 0,64 при 95% ДИ 0,45-0,89; среди остальных пациентов — 0,77 при 95% ДИ 0,66-0,90.

Позитивное влияние дапаглифлозина и эмпаглифлозина на прогноз пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ реализовывалось как при наличии, так и при отсутствии СД 2 типа, и в широком диапазоне значений HbA_{1c} [39, 40, 42], что позволило сформулировать представление о дополнительных, отличных от снижения уровня гликемии механизмах кардиопротективного действия иНГКТ-2, и дало основание рассматривать препараты этого класса в качестве основных средств лечения данной категории больных [25]. К эффектам иНГКТ-2, благоприятно сказывающимся на функции сердца и способствующим улучшению прогноза больных с ХСН с низкой ФВ ЛЖ, помимо глюкозурического, диуретического действия и уменьшения массы висцерального жира, относят: уменьшение накопления свободных жирных кислот в миокарде; торможение продукции провоспалительных цитокинов; снижение интенсивности оксидативного стресса; уменьшение выраженности дисфункции эндотелия; стимуляцию гликонеогенеза в печени, вследствие чего увеличивается образование β-гидроксibuтирата, который является важным энергетическим субстратом для кардиомиоцитов; снижение концентрации мочевой кислоты в крови; стимуляцию эритропоэза [28, 43-45]. Благодаря этим эффектам применение иНГКТ-2 приводит к повышению сократимости, регрессу гипертрофии и улучшению диастолической функции миокарда, снижению жесткости сосудистой стенки [46, 47].

Полученные к настоящему времени данные о применении иНГКТ-2 в лечении пациентов с острой и декомпенсированной СН не столь убедительны. В исследовании SOLOIST-WHF [48] у пациентов с СД 2 типа и недавней декомпенсацией ХСН назначение сотаглифлозина в стационаре или в первые дни после выписки из больницы сопровождалось уменьшением суммарной частоты смертей от сердечно-сосудистых причин, госпитализаций и экстренных обращений из-за ухудшения ХСН по сравнению с плацебо (RR 0,67 при 95% ДИ 0,52-0,85; p<0,001). Однако снижения сердечно-сосудистой смертности (10,6% в группе сотаглифлозина и 12,5% в группе плацебо; RR 0,84 при 95% ДИ 0,58-1,22) и общей смертности (13,5% в группе сотаглифлозина и 16,3% в группе плацебо; RR 0,82 при 95% ДИ 0,59-1,14) достигнуто не было. Следует заметить, что исследование SOLOIST-WHF было прекращено досрочно по финансовым причинам, и недостаточное число включенных в него пациентов, сокращенный срок наблюдения, особенности статистической обработки данных заставляют относиться к полученным результатам с осторожностью. В пилотное исследование EMPA-RESPONSE-AHF [49] было включено 80 пациентов с острой СН и СД 2 типа или без такового. У 47% участников была СН *de novo*, среднее значение N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида со-

ставило 5236 пг/мл. Для оценки эффективности эмпаглифлозина по сравнению с плацебо в качестве первичной конечной точки была выбрана сумма событий: изменение тяжести одышки при оценке по визуальной аналоговой шкале, ответ на диуретическую терапию (изменение веса тела после введения 40 мг фуросемида), динамика N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида, длительность госпитализации. Различий между группами по частоте комбинированной первичной конечной точки обнаружено не было, лишь суммарный диурез к 4-му дню лечения у пациентов, получавших эмпаглифлозин, оказался в среднем на 3449 мл больше (при 95% ДИ 578-6321 мл; $p < 0,01$). Вместе с тем были достигнуты различия между группами по частоте важных клинических исходов (ухудшение состояния в стационаре, повторная госпитализация из-за СН, смерть в течение 60 дней), количество которых у пациентов, получавших эмпаглифлозин и плацебо, составило, соответственно, 4 (10%) и 13 (33%), $p = 0,014$.

Нефропротективное действие иНГКТ-2

Важным компонентом терапевтического действия иНГКТ-2 является их благоприятное влияние на функцию почек.

В исследовании EMPA-REG OUTCOME лечение больных СД 2 типа эмпаглифлозином по сравнению с плацебо приводило к 39% уменьшению суммарной частоты почечных осложнений: впервые возникшей нефропатии или ее прогрессирования (определяемых как макроальбуминурия, удвоение сывороточного креатинина, снижение рСКФ до значений ≤ 45 мл/мин/1,73 м², начало заместительной почечной терапии, смерть, вызванная патологией почек) [50]. При лечении канаглифлозином (в исследованиях программы CANVAS) вероятность усугубления альбуминурии сокращалась на 27% (RR 0,7 при 95% ДИ 0,67-0,79), а композитная “почечная” конечная точка (устойчивое снижение рСКФ на 40%, заместительная почечная терапия или смерть от почечных причин) регистрировалась на 40% реже, чем в группе плацебо (RR 0,60 при 95% ДИ 0,47-0,77) [33]. В исследовании CREDENCE у пациентов с СД 2 типа, альбуминурией и средней рСКФ 56 мл/мин/1,73 м² канаглифлозин снижал не только риск неблагоприятных почечных исходов, но и серьезных сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с плацебо [51]. В более позднем исследовании DAPA-CKD у пациентов с исходной альбуминурией и тяжелой хронической болезнью почек (ХБП) (средняя рСКФ в исследовании составляла 25 мл/мин/1,73 м²) на фоне СД 2 типа или без него лечение дапаглифлозином сопровождалось снижением риска прогрессирования ХБП до конечной стадии [52].

По результатам уже цитировавшегося метаанализа [35], на фоне лечения пациентов с СД 2 типа иНГКТ-2 достигалась редукция риска прогресси-

рования почечной патологии в среднем на 45% (ОР 0,55 при 95% ДИ 0,48-0,64, $p < 0,0001$) — как у пациентов с установленными ССЗ, так и с множественными факторами риска. В целом результаты лечения иНГКТ-2 не зависели от функции почек. Однако, чем существеннее было ее исходное нарушение, тем меньшее влияние терапия оказывала на прогрессирование ХБП ($p = 0,0258$ для взаимодействия) и тем в большей мере снижался риск госпитализаций из-за ХСН ($p = 0,0073$ для взаимодействия). Наиболее значимым снижением риска госпитализаций, связанных с СН, было среди пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м².

У пациентов с ХСН иНГКТ-2 также оказывали нефропротективное действие. В исследовании EMPEROR-Reduced [53] ХБП регистрировалась у 53% пациентов. Средняя рСКФ в популяции исследования была 62 мл/мин/1,73 м², а в группе пациентов с ХБП — 47 мл/мин/1,73 м², минимальная исходная рСКФ составляла 20 мл/мин/1,73 м². Применение эмпаглифлозина по сравнению с плацебо приводило к снижению частоты событий первичной конечной точки и госпитализаций, связанных с ХСН, независимо от исходной функции почек: на 22% у пациентов без ХБП (RR 0,78 при 95% ДИ 0,65-0,93) и на 28% у пациентов с ХБП (RR 0,72 при 95% ДИ 0,58-0,90). Лечение эмпаглифлозином сопровождалось замедлением темпа падения рСКФ. Различия с плацебо составили 1,11 (0,23-1,98) мл/мин/1,73 м² в год у пациентов с исходной ХБП и 2,41 (1,49-3,32) мл/мин/1,73 м² в год у пациентов без ХБП. Суммарная частота “почечных” исходов (хронический диализ или трансплантация почки, или устойчивое выраженное снижение рСКФ) составила 1,6% в группе эмпаглифлозина и 3,1% в группе плацебо (RR 0,50 при 95% ДИ 0,32-0,77), риск снижался независимо от наличия или отсутствия исходной ХБП (RR 0,53 при 95% ДИ 0,31-0,91 и RR 0,46 при 95% ДИ 0,22-0,99, соответственно). Увеличения частоты побочных эффектов эмпаглифлозина у пациентов с ХБП не отмечено. Преходящее снижение рСКФ в начале лечения несколько чаще наблюдалось у пациентов, получавших эмпаглифлозин, но не сопровождалось увеличением числа случаев острого почечного повреждения, не зависело от наличия или отсутствия ХБП и не приводило к утрате долговременной прогностической пользы эмпаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов. Описанный феномен, свойственный и другим иНГКТ-2, объясняют функциональным обратимым изменением внутривисцеральной гемодинамики.

Больные, включенные в исследование DAPA-HF, имели более сохранную функцию почек (средняя рСКФ составляла 66 мл/мин/1,73 м²) и среди них пациентов с ХБП было меньше, чем в исследовании EMPEROR-Reduced. Достоверных различий по частоте суммарной “почечной” конечной точки при

лечении дапаглифлозином и плацебо продемонстрировано не было (RR 0,71 при 95% ДИ 0,44-1,16) [41].

В качестве возможных механизмов нефропротективного действия иНГКТ-2 рассматриваются уменьшение гиперфльтрации в нефроне, ограничение тубулоинтерстициального повреждения, подавление индуцированной гипергликемией продукции реактивных форм кислорода и ангиотензиногена, торможение процесса повреждения митохондрий и изменение сигнальных механизмов при ограничении поступления в клетку энергетических субстратов и кислорода [54, 55].

Заключение

иНГКТ-2 — класс лекарственных препаратов, занимающих особое положение среди средств лечения больных с СД и ХСН. Обеспечивая эффективный контроль уровня глюкозы крови, препараты этого класса значимо снижают риск сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа, в особенности — риск госпитализаций в связи с ХСН. Дапаглифлозин и эмпаглифлозин обладают доказанной способностью

снижать риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ без СД. Причем снижение ССР отмечается при назначении этих препаратов в дополнение к оптимальной лекарственной терапии, в т.ч. к средствам, обладающим положительным влиянием на прогноз пациентов с ХСН. Таким образом, иНГКТ-2 входят в число лекарственных соединений, улучшающих прогноз как при СД, так и при ХСН. Важным свойством иНГКТ-2 является способность предотвращать прогрессирование ХБП у пациентов с СД. Отчетливым нефропротективным действием у пациентов с ХСН обладает эмпаглифлозин. Результаты выполненных исследований дают основание полагать, что более активное применение иНГКТ-2 в повседневной клинической практике позволит увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных с СД и ХСН.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(10):4-13. (In Russ.) Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее время? *Тер. архив*. 2019;91(10):4-13. doi:10.26442/00403660.2019.10.000364.
2. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
3. The Department of economic and social affairs of the United Nations. The population division. 2015. Revision of World Population Prospects. <https://www.un.org/en/development/desa/publications/world-population-prospects-2015-revision.html>
4. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP, et al. Role diabetes in congestive heart failure: Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974;34(1):29-34. doi:10.1016/0002-9149(74)90089-7.
5. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004;27:1879-84. doi:10.2337/diacare.27.8.1879.
6. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29(10):1224-40. doi:10.1093/eurheartj/ehn156.
7. He J, Ogden IG, Barrano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US man and women: NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001;161(7):996-1002. doi:10.1001/archinte.161.7.996.
8. Kenny HC, Abel ED. Heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circ Res*. 2019;124(1):121-41. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.
9. Matsue Y, Suzuki M, Nakamura R, et al. Prevalence and prognostic implications of pre-diabetic state in patients with heart failure. *Circ J*. 2011;75:2833-9. doi:10.1253/circj.cj-11-0754.
10. Bank IEM, Gijssberts CM, Teng T-HK, et al. Prevalence and Clinical Significance of Diabetes in Asian Versus White Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2017;5(1):14-24. doi:10.1016/j.jchf.2016.09.015.
11. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res*. 2018;122(4):624-38. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
12. Dillmann WH. Diabetic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2019;124(8):1160-2. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.314665.
13. Campbell P, Krim S, Ventura H. The Bi-directional impact of two chronic illnesses: heart failure and diabetes — a review of the epidemiology and outcomes. *Card Fail Rev*. 2015;1:8-10. doi:10.15420/cfr.2015.01.018.
14. Varela-Roman A, Shamagian LG, Caballero EB, et al. Influence of diabetes on the survival of patients hospitalized with heart failure: a 12-year study. *Eur J Heart Failure*. 2005;7:859-64. doi:10.1016/j.ejheart.2005.01.017.
15. Lawson CA, Jones PW, Teece L, et al. Association Between Type 2 Diabetes and All-Cause Hospitalization and Mortality in the UK General Heart Failure Population: Stratification by Diabetic Glycemic Control and Medication Intensification. *JACC Heart Fail*. 2018;1:18-26. doi:10.1016/j.jchf.2017.08.020.
16. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment or Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1377-85. doi:10.1093/eurheartj/ehn153.
17. Elder DHJ, Singh JSS, Levin D, et al. Mean HbA_{1c} and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. *Eur J Heart Failure*. 2016;18(1):94-102. doi:10.1002/ehf.455.
18. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):699-703. doi:10.2337/diacare.27.3.699.
19. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-59. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-59. doi:10.14341/DM9686.
20. Crowley M, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in population with chronic kidney disease, congestive, or chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;166(3):191-200. doi:10.7326/M16-1901.
21. Halabi A, Sen J, Huynh Q, Marwick TH. Metformin treatment in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-regression analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):124. doi:10.1186/s12933-020-01100-w.
22. 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. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-89. doi:10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
23. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373(9681):2125-35. doi:10.1016/S0140-6736(09)60953-3.
24. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26. doi:10.1056/NEJMoa1307684.
25. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.

26. Scheen A. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(1):33-59. doi:10.1007/s40265-014-0337-y.
27. Whalen K, Miller S, Onge ES. The role of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2015;37:1150-66. doi:10.1016/j.clinthera.2015.03.004.
28. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-art review. *Diabetologia*. 2018;1(10):2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.
29. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. 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/NEJMoa1504720.
30. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016;37:1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
31. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. on behalf of the DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
32. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2528-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.
33. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
34. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, et al. Cardiovascular outcomes and safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease: a subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation*. 2018;137(4):405-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032031.
35. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:31-9. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
36. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. for the VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:1425-35. doi:10.1056/NEJMoa2004967.
37. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017;136(3):249-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
38. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety (EMPRISE) study. *Circulation*. 2019;139(25):2822-30. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177.
39. 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):508-11. doi:10.2337/dci19-0074.
40. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
41. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation*. 2020;141(2):90-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.
42. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
43. Lahnwong S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Potential mechanisms responsible for cardioprotective effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):101. doi:10.1186/s12933-018-0745-5.
44. Kumar K, Behl T, Kumar A, Arora S. SGLT-2 inhibitors: Ideal Remedy for Cardioprotection in Diabetes Mellitus. *Curr Mol Pharmacol*. 2020. doi:10.2174/1874467213666201012161439. Online ahead of print.
45. Alshnbari AF, Millar SA, O'Sullivan SE, Idris I. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Endothelial Function: A systematic Review of Preclinical Studies. *Diabetes Ther*. 2020;11(9):1947-63. doi:10.1007/s13300-020-00885-z.
46. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Endothelial Clinical Trial. *Circulation*. 2019;140(21):1693-702. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
47. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(12):1180-93. doi:10.1111/dom.12572.
48. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-28. doi:10.1056/NEJMoa2030183.
49. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):713-22. doi:10.1002/ejhf.1713.
50. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920.
51. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-306. doi:10.1056/NEJMoa1811744.
52. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816.
53. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation*. 2021;143:310-21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685.
54. Satou R, Cypress MW, Woods TC, et al. Blockade of sodium-glucose cotransporter 2 suppresses high glucose-induced angiotensinogen augmentation in renal proximal tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;318:F67-F75. doi:10.1152/ajprenal.00402.2019.
55. Packer M. Role of impaired nutrient and oxygen deprivation signaling and deficient autophagic flux in diabetic CKD development: implications for understanding the effects of sodium-glucose cotransporter 2-inhibitors. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:907-19. doi:10.1681/ASN.2020010010.