



Мохорт Т.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

## Расширение показаний для использования ингибиторов натриевого котранспортера глюкозы 2 при сахарном диабете 2-го типа

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Подана: 22.02.2024

Принята: 27.03.2024

Контакты: tatsianamokhort@gmail.com

### Резюме

Ингибиторы натриевого котранспортера глюкозы 2 (ИНКТГ2) широко используются в лечении сахарного диабета 2-го типа (СД2). На примере ИНКТГ2 дапаглифлозина продемонстрированы дополнительные преимущества препарата, включающие наряду с улучшением компенсации СД2 без риска гипогликемических эпизодов снижение кардиоваскулярного риска, вероятности развития и ухудшения течения сердечной недостаточности, артериального давления, уменьшение риска фибрилляции предсердий, ренопротективные эффекты с минимизацией риска развития анемии, влияние на неалкогольную жировую болезнь печени, снижение уровня мочевой кислоты и др. Перечисленные преимущества resultируются в потенциальное увеличение продолжительности жизни. Приведенные факты определяют расширение показаний для использования ИНКТГ2 и представителя класса – дапаглифлозина.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы натриевого котранспортера глюкозы 2, дапаглифлозин, кардиоваскулярный риск, нефропротекция

Mokhort T.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Expanding Indications for the Sodium-Cotransporter Glucose 2 Inhibitors Application in Type 2 Diabetes Mellitus

**Conflict of interest:** nothing to declare.

Submitted: 22.02.2024

Accepted: 27.03.2024

Contacts: tatsianamokhort@gmail.com

### Abstract

Sodium glucose cotransporter inhibitors 2 (SGLT2 I) are widely used in the type 2 diabetes mellitus (DM2) treatment. Using the example of SGLT2 I dapagliflozin, additional benefits

of the drug have been demonstrated, including, along with improved compensation for DM2 without hypoglycemic episodes risks, a decrease in cardiovascular risk, the likelihood of developing and worsening the course of heart failure, blood pressure, a decrease in the risk of atrial fibrillation, renoprotective effects with minimizing of the anemia, the influence on non-alcoholic fatty liver disease, a decrease in uric acid levels and others. These benefits result in a potential increase in life expectancy. These facts determine the expansion of indications for the application of SGLT2 I and a representative of the class – dapagliflozin.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, inhibitors of the sodium glucose 2 cotransporter, dapagliflozin, cardiovascular risk, nephroprotection

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Рост распространенности сахарного диабета 2-го типа (СД2) и ассоциированной с ним патологии определяет актуальность выбора лекарственных препаратов, способных оказывать влияние не только на уровень гликемии. Сопутствующие заболевания, варьирующиеся от артериальной гипертензии, ожирения, гиперурикемии до заболеваний печени и апноэ во сне, часто встречаются при СД2. Недавнее исследование, в котором приняли участие более 1,3 миллиона человек, показало, что почти 98% взрослых с СД2 имеют по крайней мере одно сопутствующее хроническое заболевание и почти 90% – по крайней мере два. Эти факты являются определяющими в выборе антигипергликемической терапии, которая должна не только обеспечивать снижение уровня глюкозы, но также быть нейтральной или оказывать благоприятное влияние на коморбидную патологию [1].

В течение последнего десятилетия активно изучаются ингибиторы натриевого котранспортера глюкозы 2 (ИНКТГ2), которые способны обеспечивать влияние на коморбидную патологию, включая кардиоваскулярные риски, нефропротективные и другие позитивные эффекты. Рекомендации Европейского общества кардиологов 2023 г. постулируют классовый эффект большинства ИНКТГ2, за исключением эртуглифлозина [2]. В то же время исследования, проведенные с использованием различных молекул, имеют определенные различия в дизайне и результатах.

### Общие характеристики дапаглифлозина

В настоящее время одним из широко используемых препаратов является дапаглифлозин – селективный обратимый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа с константой ингибирования 0,55 нмоля. Как известно, этот транспортер (НГКТ2) селективно экспрессируется в почках и не обнаруживается более чем в 70 других тканях организма (в печени, скелетных мышцах, жировой ткани, молочных железах, мочевом пузыре, головном мозге), при этом он является основным переносчиком, участвующим в процессе реабсорбции глюкозы в почечных канальцах. Торможение почечного транспорта глюкозы сопровождается снижением ее реабсорбции в почечных канальцах и выведением с мочой. Механизм действия определяет снижение уровня тощаковой и постпрандиальной гликемии и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов с СД2. Селективность дапаглифлозина подтверждена тем, что он в 1400 раз более селективен к НГКТ2, чем к НГКТ1,

основному транспортеру в кишечнике, отвечающему за всасывание глюкозы. Экскреция глюкозы начинается после приема первой дозы, сохраняется в течение последующих 24 часов, а количество глюкозы, выводимой с мочой за счет этого механизма, зависит от уровня гликемии и скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). Механизм глюкозоснижающего действия дапаглифлозина, как и других ИНКТГ2, не зависит от изменений секреции инсулина и чувствительности к инсулину, что определяет отсутствие риска гипогликемических эпизодов. Действие ИНКТГ2 становится минимальным при снижении уровня глюкозы плазмы ниже 5 ммоль/л, поэтому их применение связано с минимальным риском гипогликемии по сравнению с глюкозоснижающими препаратами, действие которых зависит от секреции инсулина. Более того, доказано, что использование дапаглифлозина сопровождается улучшением функции бета-клеток. Глюкозурия, вызванная приемом ИНКТГ2, сопровождается не только потерей калорий и небольшим снижением массы тела, но и слабым диуретическим (за счет осмотического диуреза) и транзиторным натрийуретическим эффектом. Доказано, что дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут приводит к выделению около 70 г глюкозы и увеличению диуреза на 375 мл в сутки. Выделение глюкозы почками сопровождается снижением гликемии, HbA1c, проявлений инсулинорезистентности, отсрочкой в потребности присоединения второго глюкозоснижающего препарата. Важным преимуществом дапаглифлозина как представителя ИНКТГ2 является возможность его комбинированного использования с глюкозоснижающими препаратами других классов. Приведенные факты определили потенциал использования препарата у пациентов с СД2 в качестве монотерапии и комбинированной терапии.

Глюкозоснижающее действие дапаглифлозина, как указывалось выше, не связано с влиянием на инсулиновую секрецию, что определяет отсутствие риска гипогликемий и позволяет использовать это лекарственное средство у пациентов без СД2 по дополнительным показаниям.

Наиболее часто регистрируемые побочные и нежелательные явления при приеме дапаглифлозина аналогичны таковым при использовании любых ИНКТГ2 и включают вульвовагинит, баланит и подобные инфекции половых органов, инфекцию мочевыводящих путей и нечасто – вульвовагинальный зуд. Возможны дизурия, полиурия, нечасто – никтурия.

В недавно опубликованном обзоре по оценке безопасности ИНКТГ2 указывается, что профиль безопасности ИНКТГ2 в целом хороший. Регулирующие органы сообщали о таких побочных явлениях, как инфекции, артериальная гипотензия, ампутации, переломы и диабетический эугликемический кетоацидоз, и требуют постоянного наблюдения за пациентами. Редкие осложнения лечения ИНКТГ2 включают риск развития гиповолемии и гангрены Фурнье. Важный аспект – выявление предрасполагающих или ускоряющих факторов риска, которые могли бы помочь предотвратить наиболее серьезные осложнения [3].

С учетом известных фактов потенциальных неблагоприятных эффектов ИНКТГ2 следует соблюдать некоторые простые правила:

- соблюдение гигиенических мероприятий промежности и исключение патологии нижних мочевых путей до инициации лечения, что особенно актуально для женщин и необрезанных мужчин;
- во избежание гиповолемии должно быть рекомендовано адекватное потребление жидкости и снижение (отмена) диуретической терапии;

- для предотвращения кетоацидоза важно адекватное потребление углеводов (исключение низкоуглеводных диет), исключение злоупотребления алкоголем.

В первых исследованиях по использованию ИНКТГ2 были доложены факты по повышению риска ампутаций. Анализ результатов рутинной практики, опубликованный в 2023 г., по оценке риска ампутаций у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и без нее, получавших ИНКТГ2, ИДПП4 и диуретики (общее количество включенных в исследование пациентов 219 900), продемонстрировал, что значительно более низкие риски ампутации были выявлены при использовании ИНКТГ2 по сравнению с ИДПП4 [4].

### **Кардиоваскулярные риски**

Современные требования к глюкозоснижающим препаратам включают необходимость подтверждения кардиоваскулярной безопасности, что определено высокими кардиоваскулярными рисками (КВР) при этой патологии. В результате современные глюкозоснижающие средства градируются по степени влияния на КВР на агенты:

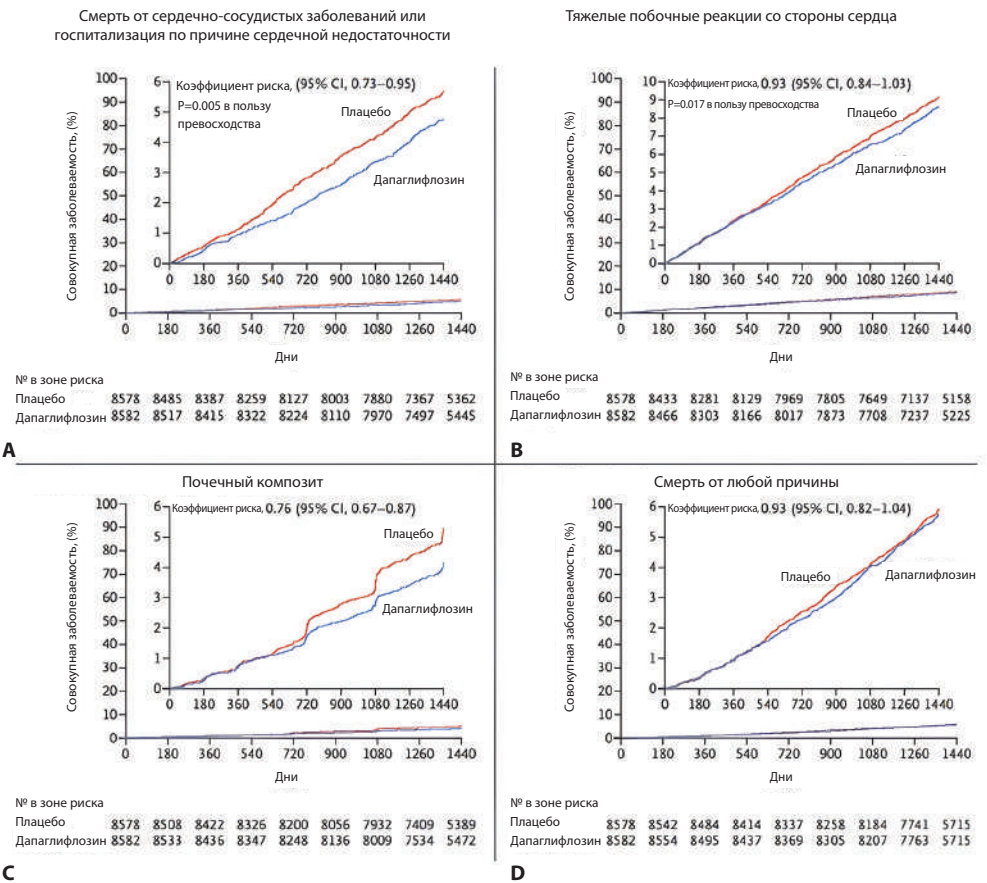
- обеспечивающие снижение КВР (агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (АР ГПП1), за исключением ликсенатида, экзенатида и орального семаглутида, и ИНКТ2, за исключением эртуглифлозина);
- имеющие КВ преимущества (метформин и пиоглитазон);
- с доказанной КВ безопасностью (ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП4), ИНКТГ2 эртуглифлозин, производные сульфонилмочевины (гликлазид и глимепирид), инсулины гларгин и деглукет, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 ликсенадид, оральный семаглутид, экзенатид);
- без доказанной КВ безопасности (инсулины короткого действия и другие производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликвидон) [2].

Основой для такой градации явились многочисленные исследования, в частности EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin cardiovascular outcome event trial in type 2 diabetes mellitus patients), CANVAS (Canagliflozin cardiovascular assessment study) и DECLARE-TIMI-58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events – Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) [5–8].

Дизайн многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования DECLARE-TIMI-58 был разработан для проверки гипотезы о том, что у пациентов с СД2 длительное лечение дапаглифлозином снижает КВР. В качестве оценочных точек использованы 2 оценочные точки: частота сердечно-сосудистой смерти (ССС), инфаркта миокарда или ишемического инсульта (первая точка) или частота СССР или госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) (вторая точка). В исследование были рандомизированы 17 150 пациентов старше 40 лет с СД2 (в группу дапаглифлозина и группу плацебо были включены 8582 и 8578 участников соответственно) либо с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (когорты вторичной профилактики), либо по крайней мере двумя факторами риска ССЗ (когорты первичной профилактики). Диагноз АССЗ был установлен у 40,6% участников, 59,4% участников имели множественные факторы риска развития АССЗ. Результаты продемонстрировали, что у пациентов с СД2 и ССЗ, обусловленным атеросклерозом, или риском развития такого заболевания прием дапаглифлозина по сравнению с плацебо не приводит ни к снижению, ни к увеличению риска

развития тяжелых осложнений ССЗ, но обуславливает снижение комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ или частоты госпитализаций по поводу СН на 17% (рис. 1) [Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. NEJM 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1812389]. Субанализ исследования DECLARE-TIMI-58, проведенный Furtado R.H.M. и соавт., показал, что дапаглифлозин значительно снижает риск развития MACE и ССС или госпитализации по поводу СН у пациентов с СД2 и перенесенным ИМ [9].

Как указывалось выше, приведенные результаты подтверждены несколькими метаанализами, что определило включение ИНКТГ2 в группу препаратов, обеспечивающих снижение КРВ. Приведем метаанализ 21 исследования, где приняли участие 39 593 и 30 771 пациент в группах ИНКТГ2 и сравнения соответственно, направленный на оценку влияния на смертность от всех причин в различных исследованиях и молекулах этого класса. Существенной гетерогенности обнаружено не было ( $I^2=17\%$ ), а лечение ИНКТГ2 было связано со значительным снижением смертности от всех причин (МН-ОР [95% ДИ] 0,86 [0,81, 0,91];  $P<.00001$ ) [10].



Согласно различным эпидемиологическим исследованиям, СН является часто встречающейся патологией при СД2. В 1974 г. в Фрамингемском исследовании (Framingham Heart Study) было доказано повышение риска развития СН у мужчин в 2 раза, а у женщин в 5 раз [11]. Работы последних лет подтверждают 2–4-кратное увеличение риска СН при СД [12]. Вклад СН в промотирование и прогрессию кардиоваскулярной патологии не вызывает сомнений. С другой стороны, важно понимание негативного влияния недостижения компенсации СД и устойчивой гипергликемии, а также роли глюкозоснижающей терапии в течении СН. Скомпрометированными глюкозоснижающими средствами, оказывающими негативное влияние на течение СН, оказались препараты инсулина, производные сульфонилмочевины, тиазолидин-дионы, ИДПП4 алоглиптины. Появление ИНКГ2 с первых исследований по влиянию на КВР связывалось со снижением прогрессии СН и уменьшением госпитализаций по причине СН. В результате аксиомой использования ИНКГ2 является их эффективность для пациентов с СД2 и без него с сердечной недостаточностью со сниженной и сохраненной фракцией выброса. В плацебо-контролируемом исследовании фазы DAPA-HF случайным образом рандомизировали 4744 пациентов с СН (II, III или IV класс NYHA) и фракцией выброса 40% или менее для получения дапаглифлозина (в дозе 10 мг/сут) или плацебо в дополнение к рекомендуемой стандартной терапии с периодом наблюдения в среднем 18,2 месяца. В итоге отмечено, что среди пациентов с СН и сниженной фракцией выброса риск обострения СН или ССС был ниже среди тех, кто получал дапаглифлозин, чем среди тех, кто получал плацебо, независимо от наличия или отсутствия СД2. Первичный исход (сочетание обострения СН (госпитализация или срочный визит, приведший к внутривенной терапии) или ССС) наступил у 386 из 2373 пациентов (16,3%) в группе дапаглифлозина и у 502 из 2371 пациента (21,2%) в группе плацебо (отношение рисков 0,74; 95%-ный доверительный интервал [ДИ] 0,65–0,85;  $P < 0,001$ ). Первое обострение сердечной недостаточности было зарегистрировано в 10,0% случаев в группе дапаглифлозина и 13,7% в группе плацебо. Смерть от сердечно-сосудистых причин наступила у 227 пациентов (9,6%) в группе дапаглифлозина и у 273 пациентов (11,5%) в группе плацебо, от всех причин умерли 11,6% и 13,9% пациентов соответственно [13]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure (DELIVER) у 6263 пациентов с признаками и симптомами СН, фракцией выброса левого желудочка  $>40\%$  и повышением натрийуретического пептида. В среднем за 2,3 года первичный исход наступил у 512 из 3131 пациента (16,4%) в группе дапаглифлозина и у 610 из 3132 пациентов (19,5%) в группе плацебо (отношение рисков 0,82; 95%-ный доверительный интервал [ДИ] 0,73–0,92;  $P < 0,001$ ). Общее количество событий и тяжесть симптомов были ниже в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо. Результаты были сходными среди пациентов с фракцией выброса левого желудочка 60% и более и пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 60%, и результаты были сходными в заранее определенных подгруппах, независимо от наличия СД2 [14].

Продолжая анализ исследований, касающихся непосредственного влияния дапаглифлозина на кардиальные исходы, следует подчеркнуть, что доказано:

- более значимое снижение массы тела и уменьшение окружности талии в сравнении с использованием метформина, причем за счет висцеральной и подкожной жировой ткани, что было подтверждено результатами магнитно-резонансной томографии [15];

- небольшое, но устойчивое снижение уровня АД (3,6 мм рт. ст.) в 29,5–37,5% случаев [16];
- улучшение результатов лечения пациентов с резистентной артериальной гипертензией и снижение риска ортостатической гипотензии, что имеет принципиальное значение для лиц с кардиальной автономной невропатией [17, 18];
- снижение риска фибрилляции предсердий (DECLARE-TIMI 58) на 19% (264 против 325 случаев; 7,8 против 9,6 случая на 1000 пациенто-лет; отношение рисков [OR] 0,81 [95% ДИ 0,68–0,95];  $P=0,009$ ) независимо от наличия или отсутствия фибрилляции предсердий в анамнезе на исходном этапе, пола, наличия ишемического инсульта в анамнезе, HbA1c, индекса массы тела, артериального давления или расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) [19].

Представляет интерес экспериментальное исследование по оценке электрофизиологии предсердий, так как до настоящего времени не ясно, снижение риска фибрилляций является результатом прямого антиаритмического потенциала ИНТГ2 или является признаком улучшения функции сердца. В представленном исследовании было проведено сравнение влияния дапаглифлозина и эмпаглифлозина на электрофизиологию предсердий. Для этой цели 25 сердец кроликов были эксплантированы и ретроградно перфузированы с использованием установки Лангендорфа. Оценивались значения потенциала действия предсердий (aAPD90), эффективные рефрактерные периоды (aERP) и рефрактерность к постреполяризации предсердий (aPRR) после индукции фибрилляции в присутствии ацетилхолина и изопротеренола с последующей перфузией дапаглифлозином или эмпаглифлозином. Дополнительная перфузия дапаглифлозина значительно снижала частоту возникновения ФП (до 30 эпизодов,  $p<0,05$ ), в то время как дополнительное лечение эмпаглифлозином не оказывало существенного антиаритмического эффекта (32 эпизода,  $p=ns$ ) [20]. Приведенные данные позволяют понять результаты сравнения когорты пациентов с СД2, получавших дапаглифлозин или эмпаглифлозин в реальном популяционном исследовании, продемонстрировавшем, что риск возникновения фибрилляции предсердий был значительно ниже в группе дапаглифлозина (ОР 0,885 [95% ДИ 0,789–0,992]). Эффект сохранялся в группах с низким и высоким КВР и не зависел от возраста, пола, индекса массы тела, продолжительности диабета или функции почек [21].

Недавно проведенный российскими коллегами метаанализ популяционных наблюдательных исследований эффективности использования дапаглифлозина по сравнению со схемами терапии без ИНТГ2 в реальной клинической практике (3 исследования: CVD-REAL Nordic, EASEL Population-Based Cohort Study и CARDIA-MOS) позволил сделать заключение о наличии значимой ассоциации между применением дапаглифлозина и снижением риска MACE (ОР 0,73, 95% ДИ 0,65–0,82) и снижением смертности от сердечно-сосудистой патологии (ОР 0,67, 95% ДИ 0,48–0,92) [22].

### **Нефропротективные эффекты**

Реализация механизма действия ИНТГ2 на уровне почки с момента начала их использования вызывала вопрос об их потенциальном влиянии на функцию почек. Первые исследования исключили риски острого повреждения почек и инициировали оценку влияния по почечные исходы.

В настоящее время дебатировался вопрос о правомочности использования названия повреждения почек при СД. Выбор между диабетической нефропатией,

диабетической болезнью почек и хронической болезнью почек (ХБП) при СД международным нефрологическим сообществом сделан в пользу ХБП при СД, независимо от первичного диагноза. Актуальность проблемы ХБП при СД определяется ее широкой распространенностью, достигающей 68% [23]. С другой стороны, имеется множество убедительных доказательств взаимосвязи между снижением СКФ, ускоренным развитием и прогрессированием ССЗ с начальными стадиями ХБП [24]. ИНКТГ2 оказались препаратами, способными замедлять развитие не только ССЗ, но и неблагоприятных процессов при ХБП и СД2. В исследовании CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) и EMPA-REG OUTCOME было доказано снижение альбуминурии и комбинированной почечной конечной точки (снижение СКФ на 40%, потребность в почечно-заместительной терапии или смерть от почечных причин) на 40% [25, 26]. Классовый нефропротективный эффект ИНКТГ2 был подтвержден и при использовании дапаглифлозина. В исследование было включено 4304 участника с СД2 и без него с рСКФ от 25 до 75 мл в минуту на 1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела и соотношением альбумина к креатинину в моче от 200 до 5000 мг/г, рандомизированных для приема дапаглифлозина (10 мг один раз в день) или плацебо. Исследование было прекращено досрочно в связи с доказательством эффективности использования дапаглифлозина по оценке первичного исхода (сочетание устойчивого снижения предполагаемой рСКФ на 50%, терминальной стадии заболевания почек или смерти от почечных причин или ССС). В среднем за 2,4 года первичный исход был зарегистрирован у 9,2% в группе дапаглифлозина против 14,5% в группе плацебо (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72; P<0,001; число случаев, необходимых для лечения для предотвращения одного первичного исхода, 19 [95% ДИ от 15 до 27]). Коэффициент риска для совокупности устойчивого снижения рСКФ по меньшей мере на 50%, терминальной стадии ХБП или смерти от почечных причин составил 0,56 (95% ДИ от 0,45 до 0,68; P<0,001), а коэффициент риска для совокупности смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН составил 0,71 (95% ДИ от 0,55 до 0,92; P=0,009). Смерть наступила у 101 участника (4,7%) в группе дапаглифлозина и у 146 участников (6,8%) в группе плацебо (отношение рисков 0,69; 95% ДИ 0,53–0,88; P=0,004). Эффекты дапаглифлозина были сходными у участников с СД2 и у лиц без диабета. Приведенные результаты позволили сделать заключение о том, что у пациентов с ХБП, независимо от наличия или отсутствия СД2, риск сочетания устойчивого снижения рСКФ по меньшей мере на 50%, терминальной стадии заболевания почек или смерти от почечных или сердечно-сосудистых причин был значительно ниже при приеме дапаглифлозина, чем при приеме плацебо (рис. 2) [27].

Приведенные данные результировались в рекомендации Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Глобальная инициатива по улучшению результатов лечения почечных болезней) по ведению ХБП при СД [28]. Современная схема последовательности назначения глюкозоснижающих препаратов, используемых при СД2, включает старт с модификации образа жизни и использования препаратов 1-й линии – метформина (до рСКФ 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с обязательной отменой при достижении 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и ИНКТГ2 (не рекомендовано начинать лечение при рСКФ <20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и рекомендовано прекратить при инициации почечно-заместительной терапии). Препаратами 2-й линии называются АР ГПП-1 или другие глюкозоснижающие препараты (ингибиторы дипептидилпептидазы-4,

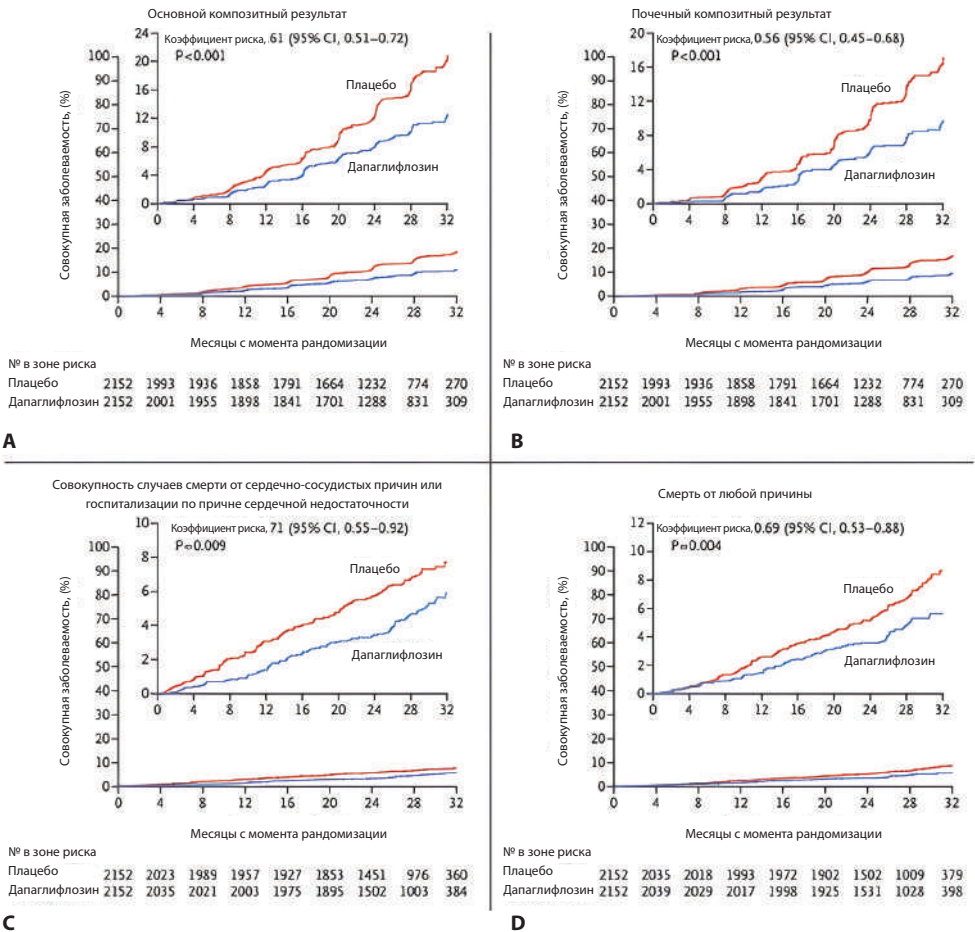


Рис. 2. Почечные исходы у пациентов с ХБП  
Fig. 2. Renal outcomes in patients with CKD

производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, ингибиторы альфа-глюкозидазы и инсулинотерапия). Выбор проводится в соответствии с предпочтениями пациентов с учетом коморбидной патологии, рСКФ, стоимости лечения.

В недавнем исследовании Moura F.A. et al. разработан инструмент оценки риска для выявления пациентов с СД2 с более высоким риском прогрессирования заболевания почек, которым ИНКГТ2 могут принести максимальную пользу. Для анализа 41 204 пациента с СД2, участвовавшие в 4 клинических исследованиях тромболиза при инфаркте миокарда (TIMI), были разделены на исходную (70%) и валидационную когорты (30%). Также были определены потенциальные предикторы прогрессирования заболевания почек (совокупность устойчивого снижения рСКФ на  $\geq 40\%$ , терминальная стадия ХБП или смерть по причине патологии почек) с использованием многофакторной регрессии Кокса. Эффективность дапаглифлозина оценивалась по категориям риска (низкий –  $<0,5\%$ ; средний – от 0,5 до  $<2\%$ ; высокий –  $\geq 2\%$ )

в исследовании DECLARE-TIMI 58. Окончательная модель включала 8 независимых предикторов прогрессирования заболевания почек: атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, СН, систолическое артериальное давление, продолжительность СД2, HbA1c, pCKФ, соотношение альбумина к креатинину в моче и гемоглобин. В то время как относительное снижение риска при применении дапаглифлозина не различалось в разных категориях риска, наблюдалось большее абсолютное снижение риска у пациентов с более высоким исходным риском, при этом абсолютный риск прогрессирования заболевания почек снизился на 3,5% за 4 года в группе самого высокого риска ( $\geq 1\%$ /год) [29].

Бесспорные доказательства нефропротективного эффекта ИНКГТ2 в общей популяции пациентов с ХБП при СД2 инициировали исследование по оценке влияния дапаглифлозина на функцию почек у пациентов с СД1 [Petrie J.R. SGLT2 inhibitors and renal complications in type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):803–805]. В небольшом ретроспективном исследовании группа из 76 пациентов с СД1 была переведена на прием дапаглифлозина в дозе 5 мг/сут, и результаты были сравнены с результатами 179 пациентов с СД1, получавших стандартное лечение. Через 24 месяца в группе дапаглифлозина наблюдалось снижение СКФ на 3,14 мл/мин по сравнению со снижением СКФ на 6,94 мл/мин в группе сравнения (разница составила 3,8 мл/мин, или 1,9 мл/мин/год;  $P=0,032$ ), что аналогично данным, полученным при применении дапаглифлозина по сравнению со стандартом лечения при СД2 в исследовании DAPA-CKD. Гипотетический расчет для пациентов с СД1, получавших дапаглифлозин, показал бы задержку в достижении терминальной ХБП (pCKФ  $< 15$  мл/мин) примерно на 15 лет. Кроме того, HbA1c, общая доза инсулина и соотношение альбумина к креатинину в моче также были ниже, а частота диабетического кетоацидоза и госпитализаций по поводу гипогликемии неизменны в группе дапаглифлозина [30].

ИНКГТ2, вероятно, могут влиять на костный и минеральный обмен, что особенно актуально для пациентов с ХБП. Есть данные, подтверждающие, что ИНКГТ2 могут изменять реабсорбцию фосфата в почечных канальцах и связаны с повышением сыровоточных концентраций фосфата, фактора роста фибробластов 23, паратиреоидного гормона, снижением уровня 1,25-гидроксивитамина D, а также увеличением обмена костной ткани. В то же время клинические испытания не продемонстрировали повышенного риска переломов костей, связанного с применением ИНКГТ2, у пациентов с ХБП с СД2 или без него [31].

Анемия при СД2 встречается в 2 и более раза чаще, чем в общей популяции, достигая максимума у пациентов с нарушением функции почек. Метаанализ данных наблюдения за 5325 пациентами из 14 плацебо-контролируемых исследований лечения дапаглифлозином продолжительностью не менее 24 недель показал потенциал коррекции и предотвращения анемии у пациентов с СД2 с постепенным повышением уровня гемоглобина после 4-й недели, что указывает на стимуляцию эритропоэза. В этом исследовании исходно у 13% всех пациентов с СД2 и у 28% пациентов с ХБП (pCKФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) была зарегистрирована анемия. Использование дапаглифлозина сопровождалось повышением уровня гемоглобина до 8-й недели, которое сохранялось в течение 24 недель наблюдения. Дапаглифлозин хорошо переносился и корригировал анемию у 52% пациентов с исходной анемией (против 26% в группе плацебо). Частота впервые возникшей анемии также была ниже

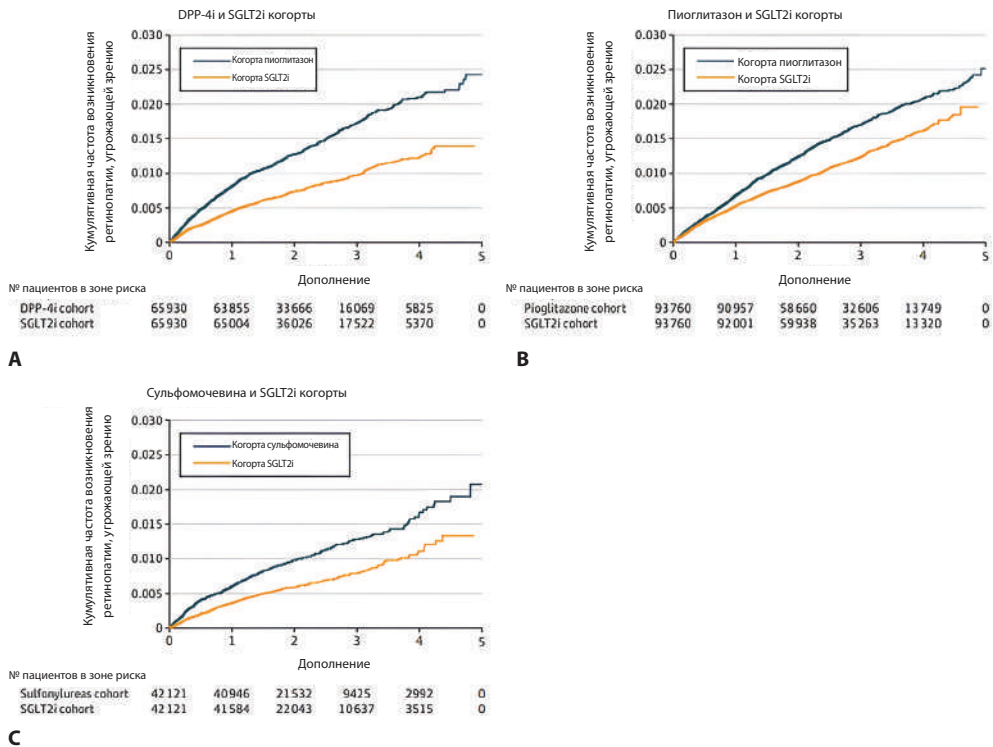
у пациентов, получавших дапаглифлозин (2,3%), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (6,5%) [32]. В другом исследовании была проведена оценка влияния дапаглифлозина на изменения кроветворения, метаболизма железа и показателей состава тела у пожилых пациентов с СД2 и ХБП. Анализ показал, что дапаглифлозин повышал гемоглобин, гематокрит и количество эритроцитов в крови, значительно снижал логарифмический уровень ферритина, индекс метаболизма железа и не вызывал существенных изменений в содержании воды в организме. Также отмечено значительное снижение содержания логарифмического гепсидина, сывороточного железа и насыщения трансферрином [33]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что ИНКТГ2 дапаглифлозина вызывает повышение уровня гемоглобина из-за его гемопоэтических эффектов.

Дополнительный эффект ИНКТГ2, связанный с влиянием на почки, демонстрирует значительное снижение риска развития камней в почках по сравнению с теми, кто получал другие широко используемые глюкозоснижающие препараты в условиях реальной клинической практики. Этот факт имеет особую актуальность, так как для пациентов с СД2 характерен повышенный риск образования камней в почках, что является дополнительным фактором, усугубляющим снижение функции почек. В двух группах пациентов 358 203 пары пациентов с СД2 были сопоставлены с теми, кто впервые принимал ИНКТГ2 или АР ГПП1, и 331 028 пар сопоставили пользователей ИНКТГ2 и ИДПП4. В результате было показано, что у пользователей ИНКТГ2 риск образования камней в почках был примерно на 31% ниже, чем у лиц, принимавших АР ГПП1, и на 26% по сравнению с группой, принимавшей ИДПП4 [34]. Авторы считают, что одним из ключевых возможных объяснений снижения риска камнеобразования является увеличение выведения цитрата почти на 50%, что может играть ключевую роль в уменьшении кальцийурии и замедлении кристаллизации кристаллов кальция. Кроме того, высказывается предположение, что противовоспалительные эффекты ИНКТГ2 могут подавлять экспрессию матриксного белка ядра камня, остеопонтина, и других воспалительных маркеров повреждения почек.

### **Диабетическая ретинопатия**

Поражение почек при СД и диабетическая ретинопатия имеют много общего в патофизиологических процессах (дисрегуляция функции эндотелия, нарушения микроциркуляции, активация воспаления и т. д.), что позволяет предположить протективную роль ИНКТГ2 в снижении риска развития диабетической ретинопатии. В масштабном когортном исследовании, проведенном в Тайвани, были сопоставлены данные наблюдений за парами сопоставимых пациентов, получавших ИНКТГ2 vs ИДПП4, пиоглитазона и сульфонилмочевины. Кривые Каплана – Мейера показали, что прием ИНКТГ2 был связан со значительно более низкой совокупной частотой ретинопатии, угрожающей зрению, чем ИДПП4 (3,52 против 6,13;  $P < .001$ ), пиоглитазона (4,32 против 5,76;  $P < .001$ ) и производных сульфонилмочевины (2,94 против 4,67;  $P < .001$ ). Приведенные данные позволяют предположить, что ИНКТГ2 могут играть роль в медленном прогрессировании диабетической ретинопатии у пациентов с СД2 (рис. 3) [35].

По мнению Lahoti S. et al., механизм действия ИНКТГ2 не только включает прямое влияние на гипергликемию и индуцируемые ей патологические процессы, но также оказывает непосредственное действие на перициты и мезангиальные клетки, способствуя уменьшению эффекта протекания, снижению гиперпродукции



**Рис. 3. Кумулятивная частота нуждающейся в лечении ретинопатии**  
**Fig. 3. Cumulative frequency of retinopathy in need of treatment**

экстрацеллюлярного матрикса и уменьшению формирования фиброза. В результате уменьшается толщина центральной зоны сетчатки и снижается выраженность диабетического макулярного отека [36].

### Неалкогольная жировая болезнь печени

Поскольку СД2 является неоспоримым компонентом метаболического синдрома, важна оценка влияния ИНКТГ2 на другие, не облигатные составляющие этой патологии.

Наиболее распространенная патология печени, которая встречается с частотой до 70% людей с СД2, – неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая может привести к циррозу, раку печени и связана с повышенным риском ССЗ и смерти. НАЖБП и СД2 взаимно утяжеляют течение друг друга, а СД2 является предиктором развития и более быстрого прогрессирования НАЖБП, а также ее последствий. До последнего времени активно обсуждается потенциальное влияние глюкозо-снижающих препаратов на течение и эволюцию НАЖБП. Среди антидиабетических препаратов потенциальный эффект отмечен у пиоглитазона, АР ГПП1 и ИНКТГ2. Несколько систематических обзоров, посвященных оценке влияния дапаглифлозина на НАЖБП, подтверждают снижение активности ферментов (аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, гамма-глутамилтрансферазы), триглицеридов, массы и состава

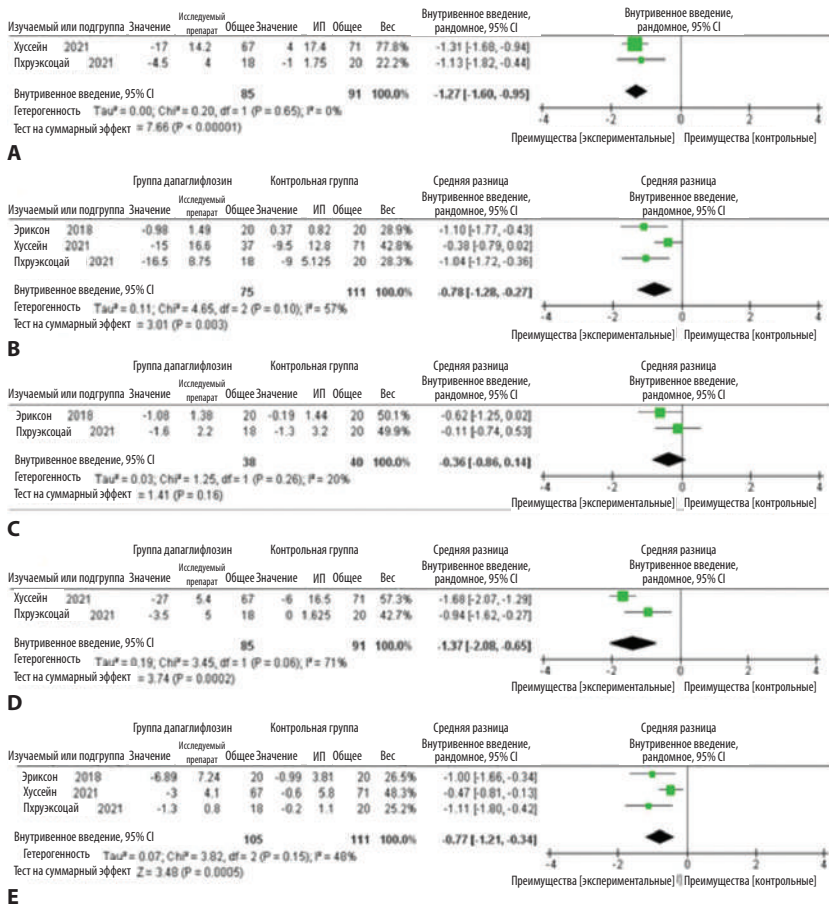


Рис. 4. Форест-плот по результатам метаанализа использования дапаглифлозина при НАЖБП  
Fig. 4. Forest-plot based on the results of a meta-analysis of the use of dapagliflozin in NAFLD

тела, HbA1c, тощакowej гликемии, но они не оказывают влияния на уровень общего холестерина, ХЛПВП и ХЛПНП, индекса фиброза (F4), коллагена IV типа 7S. Приведенные результаты позволяют заключить, что дапаглифлозин может рассматриваться в качестве потенциальной опции в лечении пациентов с СД2 и НАЖБП (рис. 4) [37–39]. Экспериментальное исследование на мышах дикого типа C57BL/6 и мышах db/dbb подтвердило, что дапаглифлозин не только снижает активность ферментов, но также уменьшает выраженность липогенеза de novo путем усиления регуляции FXR/SHP и снижения регуляции LXRa/SREBP-1c в печени мышей db/db. Использование дапаглифлозина сопровождалось уменьшением проявлений воспаления за счет ингибирования пути NF-κB и фиброза за счет восстановления баланса между фиброгенезом и фибролизом. Полученные результаты позволили авторам сделать заключение, что дапаглифлозин облегчает проявления НАЖБП за счет уменьшения накопления липидов, воспаления и фиброза, что дает новое представление о защитном эффекте дапаглифлозина и позволяет предположить его использование для лечения НАЖБП [40].

### Гиперурикемия

Подагра и гиперурикемия связаны с повышением риска инсулинорезистентности и СД2, а с другой стороны, являются потенциальным триггером, вызывающим акселерацию ССЗ и неблагоприятные исходы, включая прогрессию ХБП [41]. Распространенность гиперурикемии при СД2 достигает 30%, что определяет актуальность использования терапевтических подходов, обеспечивающих пользу для этой категории пациентов [42]. ИНКТГ2 усиливают урикозурию, и, хотя точный механизм их действия в снижении уровня мочевой кислоты до конца не изучен, доказано, что использование препаратов этого класса обеспечивает снижение уровня мочевой кислоты на 0,60–0,75 мг/дл у людей с нормальным уровнем мочевой кислоты (3,3–6,7 мг/дл). Этот класс препаратов уменьшает вероятность развития подагры на 36%, что является предпосылкой для использования ИНКТГ2 с целью профилактики обострения подагры у пациентов с СД2 [43]. Подагра часто встречается у пациентов с СН, поэтому был проведен анализ распространенности подагры, ее связи с клиническими исходами, а также влияния дапаглифлозина у пациентов с подагрой и без нее. В результате *post hoc* анализа когорт DAPA-HF и DELIVER оказалось, что распространенность подагры составила 10,3% и ассоциировалась с худшими исходами. Польза дапаглифлозина была постоянной, независимо от наличия подагры, а его использование снизило потребность в дополнительных методах лечения [44]. Представляет интерес исследование по оценке влияния дапаглифлозина на экскрецию мочевой кислоты при прогрессирующей ХБП, в котором выявлено повышение уровня экскреции мочевой кислоты и снижение ее в сыворотке крови [45]. С целью оценки и ранжирования эффектов различных ИНКТГ2 на уровень мочевой кислоты был проведен метаанализ 8 рандомизированных клинических исследований. Результаты парного метаанализа показали классовый эффект ИНКТГ2. При этом объединенный анализ любых нежелательных явлений показал сходные показатели частоты в группах ИНКТГ2 и плацебо (ОР: 0,99; 95% ДИ от 0,97 до 1,00;  $p=0,147$ ). Дальнейший сетевой метаанализ показал преимущества дапаглифлозина (10 мг/сут) и ипраглифлозина (50 мг/сут) в снижении уровня мочевой кислоты [46].

### Эректильная дисфункция (ЭД)

Распространенность ЭД среди мужчин с СД варьирует в широком диапазоне – от 35 до 90% и развивается на 10–15 лет раньше, чем в общей популяции. В исследовании MMAS вероятность наличия ЭД была в 3 раза выше, чем у пациентов без СД. Связь ЭД с потенциалом использования ИНКТГ2 обусловлена механизмом их действия – ухудшение реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах улучшает контроль глюкозы и функцию эндотелия за счет снижения формирования конечных продуктов гликирования. В результате активируются ионные каналы Kv7 и индуцируется активность фермента синтазы эндотелиального оксида азота (eNOS), тем самым повышается доступность оксида азота. Эти 2 механизма приводят к расширению сосудов, что способствует механизмам защиты полового члена. Доказано, что дапаглифлозин способен подавлять воспаление и выработку активных форм кислорода в эндотелии, предотвращая каскад эффектов, которые приводят к эндотелиальной дисфункции [47]. В этом небольшом пилотном исследовании проводилось наблюдение за 30 мужчинами с СД2 и тяжелой формой ЭД, разделенными на 3 группы (получавшие тадалафил 5 мг/сут, тадалафил 5 мг/сут и дапаглифлозин 10 мг/сут

и монотерапию дапаглифлозином 10 мг/сут в течение 3 месяцев), отмечено значительное улучшение по шкале IIEF-5. При оценке результатов ультразвукового исследования с динамической цветной доплерографией полового члена максимальный эффект был получен в группе комбинированной терапии тадалафилом и дапаглифлозином, что позволило авторам сделать заключение о том, что дапаглифлозин улучшает ЭД у пациентов с СД2 и повышает эффективность тадалафила, но необходимы дальнейшие исследования для подтверждения результатов [47].

### **Обструктивное апноэ сна**

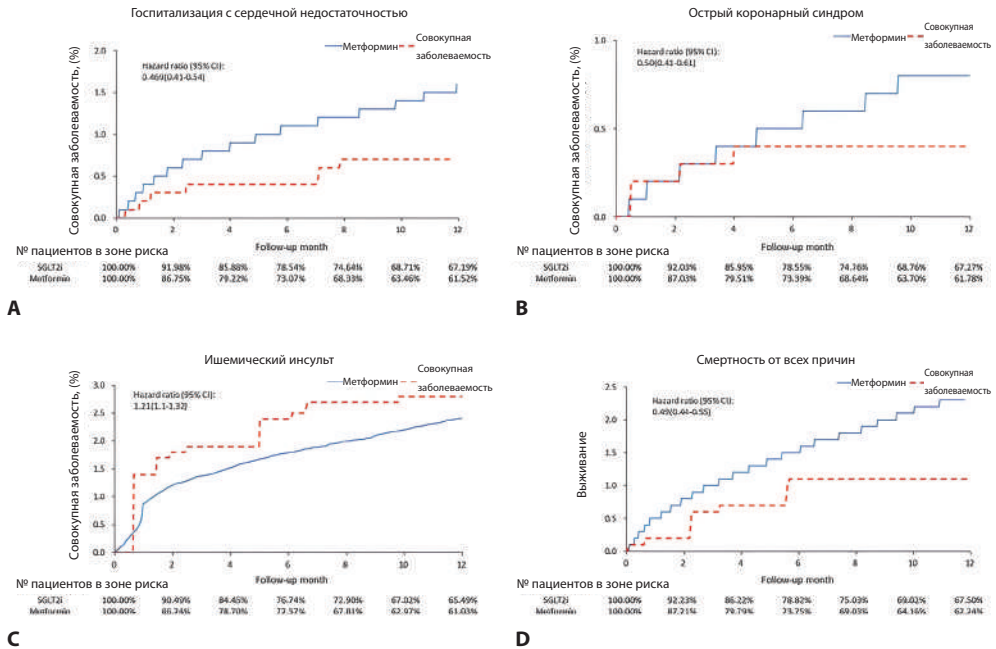
Среди ассоциированных с СД2 заболеваний и состояний рассматривается обструктивное апноэ во сне (ОАС). Распространенность ОАС зависит от методологии его определения, но при использовании полисомнографии при СД2 составляет 18–36% и увеличивается при наличии ожирения до 45% и более [48]. При этом доказаны двунаправленные влияния – ОАС оказывает влияние на компенсацию СД2, выраженность инсулинорезистентности и качество жизни, а с другой стороны, СД2 и инсулинорезистентность являются каузальными факторами для развития ОАС. Приведенные факты определили актуальность оценки влияния ИНКТГ2 на ОАС. В масштабное ретроспективное исследование были включены пользователи ИНКТГ2 (5696 пациентов) и ИДПП4 (22 784 пациента), среди которых выделили сопоставимые по ОАС подгруппы. В результате сделан вывод о том, использование ИНКТГ2 связано с меньшим риском ОАС, чем использование ИДПП4 [49].

### **ИНКТГ2 в качестве глюкозоснижающих препаратов первой линии и в реальной клинической практике**

ИНКТГ2 на доказательной основе должны быть назначены пациентам с ССЗ или их риском. В то же время дискуссионным остается вопрос назначения ИНКТГ2 пациентам без ССЗ в качестве препаратов первой линии. Очевидно, что при рассмотрении этого вопроса следует анализировать непосредственное влияние ИНКТГ2 на течение СД2 и его исходы и фармакоэкономическую эффективность.

Проведен сравнительный анализ использования ИНКТГ2 по сравнению с метформином в качестве терапии первой линии по данным базы данных Chang Gung Research за 2016–2019 гг. в общей сложности у 41 020 пациентов с СД2 (1100 пациентов получали ИНКТГ2, и 39 920 пациентов получали метформин в качестве первой линии лечения). Результаты продемонстрировали, что у пациентов с СД2 применение ИНКТГ2 в качестве лечения первой линии может быть связано с уменьшением случаев госпитализации с СН, острого коронарного синдрома и смертности от всех причин по сравнению с метформином (рис. 5) [50].

Цели профилактики основных осложнений СД2 и ассоциированной с ним патологии в клинической практике достигаются не в полной мере. ИНКТГ2 доказали свою бесспорную эффективность в снижении основных КВР, в том числе снижении госпитализации по поводу СН и ограничении прогрессирования ХБП до терминальной стадии заболевания почек в плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях у пациентов высокого риска с СД2. Эти научно обоснованные преимущества были подтверждены в когортных исследованиях в реальной клинической практике. Однако только меньшинство нуждающихся пациентов с СД2 получают ИНКТГ2. Анализ использования ИНКТГ2 в Канаде показал, что возраст 75 лет



**Рис. 5. Кумулятивная частота госпитализации по причине СН (А), острого коронарного синдрома (В), ишемического инсульта (С) и смерти от всех причин (D) при СД2 в зависимости от назначения ИНКГТ2 или метформина в качестве препарата первой линии**  
**Fig. 5. Cumulative frequency of hospitalization due to CH(a), acute coronary syndrome (b), ischemic stroke (c) and all-cause mortality (d) in DM 2, depending on appointment of type 2 sodium cotransporter glucose inhibitors or metformin as a first-line drug**

и старше, женский пол и низкий доход являются независимыми факторами более низкого назначения ИНКГТ2 [51]. В США только 8,6% пациентов с СД2 и СС3 получали лечение ИНКГТ2, а их назначение при СН зарегистрировано только в 10% и ниже в зависимости от социального статуса [52].

Преодоление разрыва между научно обоснованной кардиоренальной защитой и недостаточным использованием ИНКГТ2 в повседневной клинической практике у пациентов с СД2 высокого КВР имеет решающее значение с точки зрения общественного здравоохранения, а специальное обучение врачей должно способствовать внедрению этих препаратов в клиническую практику, потенциально улучшая долгосрочные результаты для здоровья пациентов с СД2.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значимость СД2 как медико-социальной проблемы определяет обоснованность использования оптимальных подходов в выборе глюкозоснижающей терапии, обеспечивающих наряду со снижением HbA1c и гликемии влияние на коморбидную патологию. Кандидатами, подтвердившими свою эффективность в полифакторном влиянии на пациентов с СД2, являются ИНКГТ2, в том числе дапаглифлозин. В исследовании CARDIA-MOS, проведенном в Московском регионе с использованием

ИНКТГ2 дапаглифлозина, было показано снижение общей смертности на 38,6%, что определило желание авторов проанализировать количество добавленных лет жизни для пациентов, получающих дапаглифлозин, по сравнению с пациентами, не получавшими это лечение. В результате доказано, что дапаглифлозин повышал ожидаемую продолжительность жизни с более выраженным эффектом при ранней инициации терапии. Для пациентов в возрасте 60 лет дапаглифлозин добавлял 3,7 года жизни, для пациентов в возрасте 75 лет – 1,4 года [53].

ИНКТГ2 дапаглифлозин наряду с доказанным улучшением компенсации СД2 без риска гипогликемических эпизодов обеспечивает:

- снижение КВР, включая снижение риска развития и ухудшения течения СН, снижение артериального давления, уменьшение риска фибрилляции предсердий;
  - ренопротективные эффекты с минимизацией риска развития анемии;
  - влияние на НЖБП;
  - снижение уровня мочевой кислоты, что результируется в потенциальное увеличение продолжительности жизни.
- 

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care*. 2024;47 (Supplement 1):52–76.
2. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(39):4043–4140.
3. Mascolo A, Di Napoli R, Balzano N, et al. Safety profile of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A brief summary. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1010693.
4. Park S, Jeong H.E, Bea S, et al. Safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on amputation across categories of baseline cardiovascular disease and diuretics use in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2023. doi: 10.1111/dom.15221.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 diabetes. *NEJM*. 2015;373(22):2117–2128.
6. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in Type 2 diabetes. *NEJM*. 2017;377(7):644–657.
7. Radholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2018;138:458–468.
8. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *NEJM*. 2019;380(4):347–357.
9. Furtado R.H.M., Bonaca M.P., Raz I. et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019;139(22):2516–2527.
10. Silverii G.A., Monami M., Mannucci E. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(4):1052–1056.
11. Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974;34(1):29–34.
12. From A.M., Leibson C.L., Bursi F., Redfield M.M., Weston S.A., Jacobsen S.J., et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med*. 2006;119:591–599.
13. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *NEJM*. 2019;381(21):1995–2008.
14. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B. et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *NEJM*. 2022;387(12):1089–1098.
15. Bolinder J., Ljunggren O., Kullberg J., et al. Effect of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *JCEM*. 2012;97(3):1020–1031.
16. Nauck M.A., Del Prato S., Meier J.J., et al. Dapagliflozin versus glipizid as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2015–2022.
17. Ostrominski J.W., Vaduganathan M., Selvaraj S. et al. Dapagliflozin and Apparent Treatment-Resistant Hypertension in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: The DELIVER Trial. *Circulation*. 2023;148(24):1945–1957.
18. Rong X., Li X., Gou Q., Liu K., Chen X. Risk of orthostatic hypotension associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diab Vasc Dis Res*. 2020;17(5):1479164120953625.
19. Zelniker T.A., Bonaca M.P., Furtado R.H.M. et al. 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.
20. Frommeyer G., Uphoff J., Wolfes J. et al. Dapagliflozin but not empagliflozin prevents atrial fibrillation in an experimental whole-heart model. *European Heart Journal*. 2022;43, Issue Supplement 2, October 2022, eha544.505.
21. Lim J., Kwak S., Choi Y.J. et al. Differing Efficacy of Dapagliflozin Versus Empagliflozin on the Risk of Incident Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes: A Real-World Observation Using a Nationwide, Population-Based Cohort. *J Am Heart Assoc*. 2024:e030552.

22. Anciferov M., Demidov N. The effect of dapagliflozin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes mellitus in real clinical practice: a meta-analysis of observational studies. *Consilium Medicum*. 2023;4. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-dapagliflozina-na-serdechno-sosudistyie-ishody-pri-saharnom-diabete-2-go-tipa-v-realnoy-klinicheskoy-praktike-metanaaliz>
23. Parving H.H., Lewis J.B., Ravid M. et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney international*. 2006;69:2057–2063.
24. Pugh D., Gallacher P.J., Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*. 2019;79(4):365–379.
25. Mahaffey K.W., Neal B., Perkovic V. et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018;137(4):323–334.
26. Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: The Nephrologist's Point of View. *Am J Med*. 2017;130(6S):63–72.
27. Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R. et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *NEJM*. 2020;383(15):1436–1446.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(5S):1–127.
29. Filipe A., Moura, David D. et al. Risk Assessment of Kidney Disease Progression and Efficacy of SGLT2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(10):1807–1815.
30. Hironaka J., Okada H., Hamaguchi M. et al. Effect of dapagliflozin on renal function in type 1 diabetes patients in the real world: A retrospective multicenter study of the KAMOGAWA-A cohort. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;202:110794. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110794.
31. Kaze A.D., Patomo E., Paik J.M. Safety of SGLT2i with regard to bone and mineral metabolism in patients with CKD. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2023;32(4):324–329.
32. Stefánsson B.V., Heerspink H.J.L., Wheeler D.C., Sjöström C.D., Greasley P.J., Sartipy P., Cain V., Correa-Rotter R. Correction of anemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2020;34(12):107729.
33. Osonoi T., Shirabe S., Saito M. et al. Dapagliflozin Improves Erythropoiesis and Iron Metabolism in Type 2 Diabetic Patients with Renal Anemia. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:1799–1808.
34. Paik J.M., Tesfaye H., Curhan G.C. et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Nephrolithiasis Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med*. 2024. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.7660.
35. Yen F.S., Wei J.C., Yu T.S. et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2023;6(12):e2348431.
36. Lahoti S., Nashawi M., Sheikh O. et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and diabetic retinopathy: insights into preservation of sight and looking beyond. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2020;10(1):3–13.
37. He K., Li J., Xi W. et al. Dapagliflozin for nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;185:109791.
38. Sun L., Deng C., Gu Y. et al. Effects of dapagliflozin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(4):101876.
39. Hu C., Qu T., Li L. et al. Therapeutic outcome of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Afri Health Sci*. 2023;23(2):416–421.
40. Qiao P., Jia Y., Ma A. et al. Dapagliflozin protects against nonalcoholic steatohepatitis in db/db mice. *Front Pharmacol*. 2022;13:934136.
41. Verdecchia P., Schillaci G., Reboli G. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*. 2000;36(6):1072–1078.
42. Alemayehu E., Fiseha T., Bambo G.M. et al. Prevalence of hyperuricemia among type 2 diabetes mellitus patients in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2023;23, 153. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01408-0>
43. Bailey C.J. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *DOM*. 2019;21(6):1291–1298.
44. Butt J.H., Docherty K.F., Claggett B.L. et al. Association of Dapagliflozin Use With Clinical Outcomes and the Introduction of Uric Acid-Lowering Therapy and Colchicine in Patients With Heart Failure With and Without Gout: A Patient-Level Pooled Meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA Cardiol*. 2023;8(4):386–393.
45. Iwata Y., Notsu S., Kawamura Y. et al. The effect of dapagliflozin on uric acid excretion and serum uric acid level in advanced CKD. *Sci Rep*. 2023;13(1):4849.
46. Zhang L., Zhang F., Bai Y. et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors on serum uric acid levels in patients with chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2024;12(1):e003836.
47. Cannarella R., Condorelli R.A., Leanza C. et al. Dapagliflozin improves erectile dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: An open-label, non-randomized pilot study. *Diabet Med*. 2023:e15217.
48. Singh A., Chaudhary S.C., Gupta K.K. et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in diabetic patients. *Ann Afr Med*. 2021;20(3):206–211.
49. Au P.C.M., Tan K.C.B., Lam D.C.L. et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor vs Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Use With Risk of Incident Obstructive Airway Disease and Exacerbation Events Among Patients With Type 2 Diabetes in Hong Kong. *JAMA Netw Open*. 2023;6(1):e2251177.
50. Chen T.H., Li Y.R., Chen S.W. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor versus metformin as first-line therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a multi-institution database study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):189. doi: 10.1186/s12933-020-01169-3.
51. Ozaki A.F., Ko D.T., Chong A. et al. Prescribing patterns and factors associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor prescribing in patients with diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease. *CMAJ Open*. 2023;11(3):494–503.52.
52. Sevineni D., Akbarpour M., Gong Y. et al. Inadequate use of newer treatments and glycemic control by cardiovascular risk and sociodemographic groups in US adults with diabetes in the NIH Precision Medicine Initiative All of Us Research Program. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022. doi: 10.1007/s10557-022-07403-2.1.
53. Antsiferov M., Demidov N., Tabakaev N. Impact of dapagliflozin on life expectancy in type 2 diabetes mellitus patients in routine practice. *Diabetes mellitus*. 2023;26(4):328–333. Available at: <https://doi.org/10.14341/DM13010> (in Russian)