



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-6

УДК 615.035

# Метаболические и функциональные эффекты комплексной терапии почечной и сердечно-сосудистой патологии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у больных сахарным диабетом и Covid-19 (обзор)

С.Г. Дзугкоев , Ф.С. Дзугкоева , А.Е. Хубулова , О.И. Маргиева

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук»,  
ул. Вильямса, д. 1, с. Михайловское, 363110, Российская Федерация,  
*Автор для переписки: С.Г. Дзугкоев (patbiochem@mail.ru)*

## Резюме

**Актуальность:** Изучение механизмов развития хронической патологии почек и сопутствующих нарушений сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и его сочетание с Covid-19 остается актуальной проблемой. Современные методы терапии больных СД рекомендуют к использованию новый класс препаратов - ингибиторов активности натрий-глюкозного котранспортеров-2 типа, а также стимулирующих секрецию инсулина: агонистов глюкагоноподобного пептида, ингибиторов дипептидилпептидазы-4.

**Цель исследования:** Анализ данных литературы о механизмах действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортеров в терапии хронической почечной и сердечно-сосудистой патологии у больных СД и Covid-19.

**Материалы и методы:** Методологические подходы, используемые в обзоре для реализации поставленной цели, основываются на изучении в реферативных базах данных: PubMed, Google scholar, E-library источников литературы последних 10 лет (более 135 источников), из которых в обзор включены данные 58 статей: 24 оригинальных статей, 18 обзоров, 6 метаанализов, 1 письма редактору, 1 рандомизированного исследования, 6 ретроспективных когортных исследований, 2 заявлений о позиции Европейской и Американской ассоциаций.

**Результаты:** Рассмотрены механизмы действия ингибиторов НГЛТ-2 типа в свете рено- и кардиопротекции. Выявлена способность иНГЛТ-2 оказывать позитивное влияние на процессы проксимальной реабсорбции глюкозы и натрия, а также на скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Проведен анализ механизмов взаимосвязи СД и Covid-19. Установлена антиоксидантная способность этих препаратов, вследствие подавления активности ПОЛ в митохондриях клеток проксимальных канальцев почек. Установлено сахароснижающее действие иНГЛТ-2, улучшение гликемического контроля, снижение массы тела и артериального давления. В группе больных СД-2 приём эмпаглифлозина вызвал угнетение частоты случаев повышения креатинина на 46%, а потребность в заместительной почечной терапии на 55% сравнительно с плацебо. Последующее наблюдение пациентов показало длительную стабилизацию функции почек, что

выражалось в поддержании уровня СКФ, уменьшении случаев летальных исходов на 40%. Проанализированы механизмы действия и других препаратов: метформина и глюкокортикоидов при СД и Covid-19. **Заключение:** Эпидемиологическими исследованиями выявлено, что СД является фактором риска развития патологии кардио-ренальной системы в сочетании с Covid-19. Включение иНГЛТ-2 в антидиабетическую терапию позволяет повысить эффективность лечения и их способность оказывать нефропротективное и кардиопротективное действия.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; нефропатия; сердечно-сосудистая недостаточность; Covid-19

**Для цитирования:** Дзугкоев СГ, Дзугкоева ФС, Хубулова АЕ, и др. Метаболические и функциональные эффекты комплексной терапии почечной и сердечно-сосудистой патологии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у больных сахарным диабетом и Covid-19 (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(2):286-302. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-6

# Metabolic and functional effects of complex therapy of renal and cardiovascular pathology with sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with diabetes mellitus and Covid-19 (review)

Sergey G. Dzugkoev , Fira S. Dzugkoeva , Anna E. Khubulova ,  
Olga I. Margieva 

Vladikavkaz Scientific Centre, Russian Academy of Sciences,  
1 Williams St., Mikhailovskoye, 363110, Russia  
Corresponding author: Sergey G. Dzugkoev (patbiochem@mail.ru)

## Abstract

**Background:** Studying the mechanisms of development of chronic kidney pathology and concomitant disorders of the cardiovascular system in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and its combination with Covid-19 remains an urgent problem. Modern methods of treating patients with diabetes recommend the use of a new class of drugs – inhibitors of the activity of sodium-glucose cotransporter-2, as well as those stimulating insulin secretion: glucagon-like peptide agonists, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. **The aim of the study:** Analysis of literature data on the mechanisms of action of sodium glucose cotransporter inhibitors in the treatment of chronic renal and cardiovascular pathology in patients with DM and Covid-19. **Materials and methods:** The methodological approaches used in the review to achieve this goal are based on the study of abstract databases: PubMed, Google scholar, E-library literature sources of the last 10 years (more than 135 sources), of which the review included data from 58 articles: 24 original articles, 18 reviews, 6 meta-analyses, 1 letter to the editor, 1 randomized trial, 6 retrospective cohort studies, 2 European and American Association position statements. **Results:** The mechanisms of action of type 2 SGLT inhibitors are considered in the light of reno- and cardioprotection. The ability of NGLT-2 to have a positive effect on the processes of proximal reabsorption of glucose and sodium, as well as on the

glomerular filtration rate (GFR) was revealed. An analysis of the mechanisms of the relationship between diabetes and Covid-19 was carried out. The antioxidant capacity of these drugs was established due to the suppression of LPO activity in the mitochondria of the cells of the proximal tubules of the kidneys. The hypoglycemic effect of NGLT-2, improvement of glycemic control, reduction of body weight and blood pressure has been established. In the group of patients with type 2 diabetes, taking empagliflazine caused a suppression of the incidence of increases in creatinine by 46%, and the need for renal replacement therapy by 55% compared with placebo. Follow-up of patients showed long-term stabilization of renal function, which was reflected in the maintenance of GFR levels and a reduction in deaths by 40%. The mechanisms of action of other drugs were analyzed: metformin and glucocorticoids in diabetes and Covid-19. **Conclusion:** Epidemiological studies have revealed that diabetes is a risk factor for the development of pathology of the cardiorenal system in combination with Covid-19. The inclusion of SGLT-2 inhibitors in antidiabetic therapy can increase the effectiveness of treatment and their ability to provide nephroprotective and cardioprotective effects.

**Keywords:** diabetes mellitus; sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors; nephropathy; cardiovascular insufficiency; Covid-19

**For citation:** Dzugkoev SG, Dzugkoeva FS, Khubulova AE, et al. Metabolic and functional effects of complex therapy of renal and cardiovascular pathology with sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with diabetes mellitus and Covid-19 (review). Research Results in Biomedicine. 2025;11(2):286-302. Russian. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-6

**Введение.** Изучение механизмов развития сосудистых осложнений при сахарном диабете (СД) является актуальной проблемой, поскольку представляет опасность для здоровья и качества жизни населения в России и в мире. Это характерное заболевание, при котором развиваются микро- и макроангиопатии: ретинопатии (РП), нефропатии (НП) и нейроангиопатии.

Наиболее тяжелой формой этих сопутствующих патологий является нефропатия, способствующая у 40 % больных СД развитию недостаточности функции почек. Более 30% больных СД с почечной патологией нуждаются в гемодиализе [1]. В основе развития сосудистых осложнений лежат метаболические процессы, характеризующие нарушение обмена углеводов: стабильная гипергликемия, повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) и гликозилирования белков. Неспособность клеток утилизировать глюкозу сопровождается дислипидимией: повышением уровня общего холестерина, ХС ЛПНП и снижением содержания ХС ЛПВП.

Вследствие потери гемоглобином кислородтранспортной функции, развивается гемическая гипоксия, образуются активные формы кислорода (АФК) и развивается процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ). Развитие окислительного стресса способствует ингибированию уровня экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и продукции суммарных метаболитов оксида азота (NOx) как основных вазодилататоров [2]. Эти изменения приводят к нарушению микроциркулярной гемодинамики в нефроне и повреждению клубочкового аппарата. Маркером НП являются изменения фильтрационной способности почек и патоморфологические изменения в структурах клубочков, приводящие к гломерулосклерозу [3].

Рассматривая вопросы лечения больных СД-2 типа и определение чётких алгоритмов управления данным заболеванием, актуальным остаётся во всех клинических рекомендациях применения метформина, несмотря на его давнюю известность. Попадая в организм больного, наибольшую активность препарат проявляет в печени. Захват препарата

гепатоцитами осуществляется посредством участия в этом активности транспортера органических катионов 1. По существующим ранее представлениям гипогликемический эффект метформина реализуется активацией АМФ-активируемой протеинкиназы. Однако исследованиями последних лет показано и доказано, что подавление гипергликемии метформином обусловлено его способностью высокоспецифичного ингибирования первого комплекса цепи переноса электронов [4]. Вместе с тем другие эффекты метформина проявляются в результате активации АФК, вследствие переключения процесса анаболизма на катаболические пути, ограничивая использование АТФ на образование органических молекул. При этом поддерживается энергетический баланс клеток, стимулируется окисление глюкозы и жирных кислот [5, 6]. В этих условиях отмечается повышение уровня глюкогоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в крови и обеспечение фактора для уменьшения массы тела. Разработанные Американской и Европейской диабетической ассоциацией по изучению диабета (ADA, EASD) препарат метформин является средством первой линии в дополнение к коррекции образа жизни, диабетическим рекомендациям и физическим нагрузкам. Имеет несомненное значение фактор снижения риска развития кардиоваскулярных осложнений. Если один препарат не эффективен ADA и EASD рекомендуют сочетание с другими сахароснижающими препаратами. Выбор способа терапии зависит от уровня гликированного гемоглобина. Выявлено кардиопротективное действие метформина, вследствие позитивного влияния на эндотелиальную функцию: снижение уровня повреждающих факторов - фактора Виллебранда, SVCAM-1, тканевого активатора плазминогена, ингибитора активатора плазминогена, снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, Е-селектина, С-реактивного белка [7]. Однако современный этап

развития медицинской науки ознаменовался появлением новых классов антидиабетических препаратов с новыми механизмами действия: агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и НГЛТ-2 типа.

Более того, эпидемиологические исследования отмечают, что СД является второй сопутствующей патологией Covid-19. В этой связи ВОЗ, международная диабетическая федерация и диабетологическая служба в стране озабочены этим фактом, поэтому разработаны целевые программы – «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера». В России и её регионах организовано более 100 диабетических центров с функционированием профильных служб. Разработаны и созданы сахароснижающие препараты нового поколения – производные сульфанил-мочевины (гликлазид МВ, глимеперид и др.), а также сделан акцент на производство человеческого инсулина.

Приведены результаты анализа влияния антидиабетических препаратов и ингибиторов активности натрий-глюкозного котранспортеров-2 типа в клинических условиях и в эксперименте при СД. Показаны механизмы действия этих лекарств при СД с хронической почечной и сердечно-сосудистой недостаточностью (ХСН) на примере крупных рандомизированных клинических исследований, посвящённых оценке их благоприятного влияния. Проведен анализ данных, свидетельствующих о нефропротективном действии этих препаратов, их влиянии на уровень клубочковой ультрафильтрации и процессы реабсорбции глюкозы и натрия в проксимальных канальцах. Приведены данные о способности иНГЛТ-2 проявлять антиоксидантную активность, подавлять процесс ПОЛ в клетках проксимальных канальцев почек. На основании сведений литературы установлена способность препаратов подавлять активность

сердечно-сосудистой недостаточности, что также способствует протективному действию в нефроне.

**Цель исследования.** Целью проведенного исследования было обобщение и анализ данных литературы о механизмах действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортеров в терапии хронической почечной и сердечно-сосудистой патологии у больных СД и Covid-19.

**Материалы и методы исследования.** Используемые в обзоре методологические подходы, в плане реализации поставленной цели, основываются на изучении достаточного количества источников литературы. В процессе анализа литературных данных, начиная с 2018 года, использовали критический подход к изучаемым работам, оценивали их соответствие адекватности статистическим методам. Параметрами для отбора были выбраны слова и словосочетания: сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, повреждение проксимальных канальцев почек, гиперфильтрация, ПОЛ, дисфункция эндотелия, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, нефропатия, сердечно-сосудистая недостаточность, Covid-19. Использованы следующие реферативные базы данных: PubMed, Google Scholar, eLibrary и др. Было найдено более 135 публикаций по обсуждаемой теме за последние 10 лет, из них данные 58 статей: 24 оригинальных статей, 18 обзоров, 6 метаанализов, 1 письма редактору, 1 рандомизированного контролируемого исследования, 6 ретроспективных когортных исследований, 2 заявлений о позиции Европейской и Американской ассоциаций включены в обзор.

**Механизмы повреждения почек при СД-2 типа и влияние НГЛТ-2 ингибиторов на нефро- и кардиопroteкцию**

Данные ряда исследователей указывают, что одним из факторов повреждения нефрона может быть повышенный уровень клубочковой

ультрафильтрации, который создает функциональную нагрузку на эпителий проксимальных канальцев [8]. Перегрузка проксимального отдела канальцев почек может способствовать их гипертрофии и повреждению структур эпителиальных клеток. Терапия, корригирующая соответствие между показателями клубочковой ультрафильтрации и нагрузкой на эпителий проксимальных канальцев, является оптимальной. Такой методический подход к лечению предлагает применение ингибиторов активности натрий-глюкозного котранспортера-2 типа (НГЛТ-2), который обеспечивает котранспорт Na и глюкозы в начале проксимального канальца, тогда как активность НГЛТ-1 в дистальной части проксимального канальца завершает этот процесс [9]. В норме НГЛТ-2 обеспечивает почти полную реабсорбцию профильтровавшейся глюкозы из канальцевого содержимого. Однако уровень реабсорбции хоть и возрастает, но полностью не справляется, поэтому оставшаяся часть транспортируется в дистальный отдел канальца [10]. Этот механизм помогает объяснить повышение уровня воспроизводства НГЛТ-2 и НГЛТ-1 в эпителиоцитах проксимального отдела канальцев [11]. Исследования последних лет рекомендуют применение наряду с гипогликемическими препаратами последнего поколения у больных СД-2 ингибиторов НГЛТ-2 и НГЛТ-1 в комплексе, а также агонистов глюкагоноподобного пептида (ГПП-1) длительного действия. Большое количество таких соединений получили одобрение для применения в клинической практике в развитых странах мира и в России, в том числе [12].

В условиях увеличения клубочковой фильтрации глюкозы повышается реабсорбция, способствующая гипергликемии [11]. Ингибиторы НГЛТ-2 одновременно оказывают усиливающее действие на показатели глюкозурии, натрийуреза и диуреза. Происходит увеличение объема мочи в среднем на

300мл/сутки в начале лечения, и это действие держится в течение несколько недель. На фоне ингибиторов НГЛТ-2 увеличивается объем диуреза как при гипергликемии, так и при нормальном уровне глюкозы крови. В большей степени сохраняется увеличенное мочевыделение при хронической почечной недостаточности (ХПН), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и острой недостаточности сердца (СН) [12].

Оказывая натрийуретическое действие, НГЛТ2-ингибитор способствует снижению количества циркулирующей плазмы крови в среднем на 7% в процессе длительного лечения [13]. На фоне терапии количество реабсорбированной глюкозы возрастает до 15%, вследствие повышения уровня экспрессии НГЛТ-2 и НГЛТ-1 в эпителии проксимальных канальцев [14]. Одновременно выключение НГЛТ-2 оказывает влияние на натрий-водородный обменник изоформа 3 (NHE3) в проксимальных канальцах, причем происходит снижение реабсорбции Na в обмен на ионы водорода [15]. Нужно предполагать, что НГЛТ-2 и NHE3 органически связаны и содружественно функционируют в проксимальных канальцах [10]. Экспериментальные исследования подтверждают, что применение ингибиторов НГЛТ-2 увеличивает экскрецию Na и бикарбоната с мочой. Экспериментально также показано, что НГЛТ-2 и NHE3 экспрессируются совместно на эпителии проксимальных канальцев [16].

Ингибиторы НГЛТ-2 на уровне дистальных канальцев оказывают еще влияние на юктагломерулярный аппарат (ЮГА) (macula densa), увеличивая экскрецию Na с мочой, способствуют выделению АТФ из клеток ЮГА и при его расщеплении образующийся аденозин через A1 рецептор в стенке приносящей артериолы способствует ее сокращению и купированию гиперfiltrации в клубочке почки. Возбуждая рецептор A-2 в стенке vas efferens, вызывает дилатацию сосуда [17].

Следовательно, ингибируя реабсорбцию Na и глюкозы НГЛТ-2 котранспортер влияет не только на процесс реабсорбции Na и глюкозы, но и снижает уровень клубочковой ультраfiltrации.

Помимо описанных влияний НГЛТ-2-ингибитор снижает потерю белка альбумина с мочой. Проведенный метаанализ 48 рандомизированных клинических исследований с лечением НГЛТ-2-ингибитором длительностью 12 недель на большом количестве пациентов (50 тыс.) показал снижение альбумина по отношению к креатинину мочи. Следует отметить, что этот факт был наиболее выражен у лиц, у которых данный показатель был исходно более высоким [18]. У больных СД 2 типа гиперfiltrация является условием увеличения функционального напряжения на эпителий проксимальных канальцев, что способствует его повреждению. Структурные изменения эпителия проксимального отдела канальцев играют универсальную роль в развитии патологии почек при СД.

Таким образом, использование ингибиторов НГЛТ-2, регулируя СКФ, способствует сохранению функционального состояния проксимальных канальцев почек.

### **Влияние НГЛТ-2-ингибиторов на метаболические показатели при СД в клинике и эксперименте**

Представители данного класса соединений обладают прямым и ренопротективным действием, что обеспечивается подавлением процесса ПОЛ в митохондриях эпителиальных клеток проксимальных канальцев [19, 20]. Гипергликемия и гликирование гемоглобина при СД, нарушая кислородтранспортную функцию, способствуют гиперпродукции АФК в эпителиальных клетках проксимальных канальцев и подавляется НГЛТ-2-ингибиторами [19]. Лечение с этими препаратами сопровождается ингибированием окислительного стресса и снижением уровня экспрессии генов воспаления в ткани почек [19]. Проявлением

их влияния является уменьшение уровня провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (iL-6), фактор некроза опухоли (FNT) в крови и в почечной ткани, а также ядерного фактора (NF-kB) при экспериментальном СД [21, 22].

Действие ингибитора НГЛТ-2 направлено на увеличение реабсорбционной нагрузки в последующих отделах канальцев почек, использующих меньший объём кислорода. Это явление сопровождается активацией механизмов, зависимых от гипоксии HIF (hypoxia inducible factor) для защиты от нарушения оксигенации. Происходит повышение уровня образования эритропоэтинов и соответственно улучшается транспорт кислорода к почке [23]. Такой аспект действия ингибитора НГЛТ-2 является механизмом протективного действия на канальцевый эпителий. Следствием лечения НГЛТ-2 ингибитором является также понижение уровня лептина, снижение аппетита, накопления жира во внутренней среде, в перикарде и около сосудистой зоне. Все эти проявления являются следствием улучшения процессов метаболизма [24, 25]. Лечение ингибиторами НГЛТ-2 приводит к другим позитивным изменениям: снижению в крови уровня конечного продукта метаболизма пиримидиновых оснований из-за подавления через GLUT9b, абсорбции солей уратов эпителием проксимальных канальцев [26]. Результаты метаанализа 62 исследований в клинике с применением НГЛТ-2-ингибиторов подтвердили наличие эффекта снижения на 34-35 мкмоль/л, который длился весь период лечения [27]. Повышение активности NHE1 при ХСН сопровождается увеличением концентрации натрия и кальция в цитоплазматических клетках миокарда, активацией окислительного стресса и нарушением ритма сердца [8]. Применение ингибитора НГЛТ-2 эмпаглифлозина в эксперименте *in vitro* показало торможение натрий-водородного насоса, снижение содержания ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоцитах [28]. Результаты

исследования EMPA-REG OUTCOME показали, что лечение эмпаглифлозином оказало нефро- и кардиопротективное действие. Ряд кардиопротективных влияний ингибиторов НГЛТ-2 является опосредованным; к ним относятся: натрий-диуретический эффект, уменьшение гликирования, восстановление углеводного обмена, снижение гипертензии, массы тела и др. [29]. На фоне ингибирования котранспортеров происходит снижение активности внутрипочечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и секреции ренина в кровь, сокращение прогрессирования нарушений функции почек.

Помимо изложенного применение НГЛТ-2-ингибиторов оказывает сдерживающее действие на симпатическую нервную систему (СНС), активность которой связана с нарушением регуляции содержания глюкозы, натрия и воды в проксимальных канальцах почек [10]. Экспериментально показано, что денервация СНС у крыс с СД OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) сопровождается нормализацией обмена углеводов, повышенной экскрецией глюкозы, вследствие угнетения уровня воспроизведения НГЛТ-2 [30]. В противоположность этому стимуляция СНС почек приводит к активации NHE3 в апикальной мембране проксимального отдела канальцев, что приводило к антинатрийдиуретическому и антидиуретическому эффектам [16]. Экспериментально установлено снижение симпатической активности в почечной и сердечной тканях под влиянием ингибитора [30]. Таким образом, протективное действие ингибиторов НГЛТ-2 при ХСН и СД-2 имеет как прямое действие, так и опосредованное действие на кардиомиоциты. Все эти эффекты являются свидетельством их положительного влияния на кардио-ренальную систему.

### **Особенности взаимодействия сахарного диабета и Covid-19**

Мировые эпидемиологические исследования подтверждают, что СД

является второй сопутствующей патологией Covid-19 [31, 32]. По данным анализа ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России на 31.08.22 года в Российской Федерации зарегистрировано 19,5 млн подтверждённых случаев и 384 тысяч летальных исходов, что соответствует 2% летальности [33]. У пациентов с СД наблюдалось более тяжёлое течение инфекции Covid-19 и высокая летальность, которая в 7 раз выше сравнительно с общей популяцией, что свидетельствует о большей уязвимости этих больных [34, 35]. Способствуют летальности пожилой возраст, недостаточный контроль гликемии и преимущественно больные СД мужского пола [36-39]. Анализируя влияние доинфекционной антидиабетической терапии, Khunti K. и соавторы на 2 851 465 пациентах показали, что больше страдают больные на инсулинотерапии, тогда как отмечается меньший риск у больных, принимавших метформин и препараты сульфонилмочевины [40]. Следует отметить, что данных о влиянии инновационных препаратов-ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), натрий-глюкозного котранспортера НГЛТ-2 и агонистов рецепторов глюкогоноподобного пептида 1 типа (арГПП-1) было использовано недостаточно. Противоречивы и данные о влиянии препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, предотвращающих действие ангиотензина (иАПФ), а также выключающие рецепторы к ангиотензину II (БРА) [41]. В связи с изложенным актуальным является анализ факторов риска развития летального исхода и уровня смертности вследствие Covid-19 у пациентов с СД в РФ.

Исследование проведено на 337 991 пациенте с СД-1 из СД-2 из 85 регионов РФ, из них 32% мужчины 68% женщины, средний возраст 66 лет. Анализируя предикторы, способствующие летальному исходу, следует отметить, что у больных СД-1 и СД-2 играют роль следующие факторы: длительное течение болезни,

пожилой возраст, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП, артериальной гипертензии, кетоацидоза и плохой гликемический контроль. С положительной стороны в группе выздоровевших отмечается, что в антидиабетической терапии (АДТ) до инфекции использовали метформин, иДПП-4, НГЛТ2 и арГПП-1. В исследованиях 2020 года одного из наиболее значимых факторов тяжести течения Covid-19 рассматривается повышение уровня HbA<sub>1c</sub> и гликемии [37, 42]. Популяционное исследование в Англии (n=7466) показало увеличение летальности в 1,23 раза у пациентов с HbA<sub>1c</sub>>7,5% и в 1,62 раза у пациентов с HbA<sub>1c</sub>>10% [37]. Проведённый метаанализ Kastora S. и соавт. показал значимое влияние HbA<sub>1c</sub> на увеличение риска летального исхода, что составило в 2,8 раза [43], а в исследованиях Alhakak A. и соавт. – в 9,7 раза [44]. Другим важным неблагоприятным фактором повышения летальности является ожирение, при ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> при СД-2. Однако, это один из множества факторов. Существуют данные о высоком уровне риска у больных СД-2, принимавших инсулинотерапию, что, скорее всего, было связано с тяжестью течения СД-2 в связи, с чем была необходимость лечения инсулином [40, 43, 45, 46]. В противоположность этому есть данные и о том, что перевод больных СД, ранее применявших перорально АДТ, на инсулин способствовал улучшению прогноза пациентов [47]. Оказалось, что приём метформина за 3 месяца до коронавирусной инфекции способствовал снижению летальности на 17-20% [48]. Этот факт можно объяснить способностью метформина фосфорилировать АПФ-2 рецептор, что изменяет конформацию рецептора и препятствует его связыванию с SARS-CoV-2. В исследовании российских учёных инновационные препараты – иДПП и иНГЛТ-2 оказывали положительное влияние на риск развития летального исхода от Covid-19. Такого плана результаты были продемонстрированы у

пациентов, принимавших иДПП-4 в метаанализе Chen Y. и соавт. [49], хотя есть и данные о повышении риска госпитальной летальности согласно метаанализу Nguyen N. и соавт. [50]. В отношении влияния иНГЛТ-2 по данным обоих результатов метаанализов однозначные [49, 50]. Протективным фактором летального исхода при СД-1 и СД-2 было наличие в крови больного антител в результате вакцинации или перенесенного Covid-19.

Таким образом, ретроспективный анализ на большом количестве больных СД-1 и СД-2 и Covid-19 позволил установить возрастной показатель как фактор риска летального исхода. При СД-2 имели значение длительность болезни, ИМТ, сердечно-сосудистые заболевания, ХБП, наличие инвалидности, а также характер предшествующей АДТ. Применение иДПП-4 и иНГЛТ-2 оказали положительное влияние, тогда как терапия инсулином и более ранними препаратами сульфонилмочевины способствовали повышению уровня риска.

#### **Особенности лечения коронавирусной инфекции при СД-2 типа**

Коронавирусная инфекция у больных СД-2 типа может протекать в легкой, средней тяжести и тяжелой форме. При лёгком и бессимптомном течении заболевания Covid-19 требования к контролю гликемии остаются прежними: максимальное значение гликемии в течение суток не должны превышать 8 ммоль/л. При среднетяжелом и тяжелом течении важно поддерживать уровень гликемии натощак 6-7 ммоль/л, а в течение дня до 10 ммоль/л. При тяжёлом течении больные СД-2 типа продолжают текущую антидиабетическую терапию, метформин остаётся базовым препаратом, способствует значимому снижению риска смертности сравнительно с пациентами, не получавшими данное лекарство [51, 52].

Американские учёные предположили, что возможно группа препаратов иНГЛТ-2 может оказать защитный эффект у больных с Covid-19, замедлить прогрессирование

заболевания и снижать частоту летальных исходов. Американский институт сердца Святого Луки и компания «Астра Зенека» инициировали беспрецедентно смелое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование 3-ей фазы (Dare-19) по применению ингибитора НГЛТ-2 дапаглифлозина в качестве препарата для предупреждения тяжёлых исходов Covid-19 не только у больных СД-2 типа, но и у пациентов с ИБС, сердечной недостаточностью и патологией почек и в отсутствии СД [53]. Поводом для такого решения послужили данные масштабного исследования DEC LARE, продемонстрировавшее защитное действие дапаглифлозина на сердце и почки пациентов СД-2 типа, также исследования DAPA-HF, показавшее снижение прогрессирования сердечной недостаточности у лиц, в том числе без СД-2 типа [54, 55]. В исследовании приняли участие больные с лёгкой и среднетяжелыми формами Covid-19. Длительность терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг была в течение 30 дней. Оценивали время развития функциональных изменений органов и систем, а также частоту летального исхода [53]. Данные показали, что ингибиторы ДПП-4 и НГЛТ-2 имеют хорошую переносимость и их приём был назначен больным со среднетяжелым течением заболевания. Наряду с вышеуказанными препаратами в среднетяжелой и тяжелой формах Covid-19 применяли синтетические глюкокортикоиды (ГК) в связи с их супрессивной активностью. В воспалённой ткани ГК взаимодействуют с макрофагами, подавляют синтез эйкозаноидов, являющихся медиаторами вазодилатации и повышения проницаемости клеточной мембраны. Анализ данных показал, что ГК ингибируют экспрессию провоспалительных цитокинов: iL-6, iL-8 iL-11, TNF, а также ослабляют сигнализацию с цитокининовых рецепторов. Эти препараты инициируют программу генов в моноцитах и макрофагах и обеспечивают фагоцитоз

отмерших клеток и остального клеточного мусора [56]. Оказывая мощное противовоспалительное действие ГК широко применяются в лечении Covid-19 для подавления «цитокинового шторма». Длительный анализ исследований позволил предположить, что для позитивного эффекта их при Covid-19 являются время назначения препаратов и дозировка. Высокие дозы в острой фазе заболевания эффективно подавляют воспалительную реакцию, в то время как длительный приём провоцирует интенсификацию репликации вируса. Ведущие международные и Российские медицинские ассоциации выразили единое мнение о сохранении рекомендаций для включения в терапию также блокаторов ренин-ангиотензиновой системы [57, 58].

**Заключение.** В обзоре представлен анализ новой группы препаратов: ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (НГЛТ-2) и НГЛТ-1, а также агонистов глюкогоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Установлена их способность ингибировать процесс ПОЛ, повышать функциональную способность почек и сердечно-сосудистой системы, что является свидетельством их протективного действия в нефроне и миокарде. Диабетологическая служба в России считает, что такого плана исследования на больных СД-2 типа являются актуальными и социально значимыми.

### Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### Список литературы

1. Колегова ИИ, Чернявина АИ, Козиолова НА. Характеристика течения хронической сердечной недостаточности и состояния органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом. Российский кардиологический журнал. 2018;1:21-26. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-21-26>
2. Montiel V, Lobysheva I, Gérard L, et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients. eBioMedicine. 2022;77:103893. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103893>
3. Зверев ЯФ, Рыкунова АА. Нарушения клубочкового фильтрационного барьера как причина протеинурии при нефротическом синдроме. Нефрология. 2019;23(4):96-111. DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-4-96-111>
4. Rotermund C, Machetanz G, Fitzgerald JC. The Therapeutic Potential of Metformin in Neurodegenerative Diseases. Frontiers in Endocrinology. 2018;9:400. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00400>
5. Tokubuchi I, Tajiri Y, Iwata S, et al. Beneficial effects of metformin on energy metabolism and visceral fat volume through a possible mechanism of fatty acid oxidation in human subjects and rats. PLoS ONE. 2017;12(2):e0171293. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171293>
6. van Stee MF, de Graaf AA, Groen AK. Actions of metformin and statins on lipid and glucose metabolism and possible benefit of combination therapy. Cardiovascular Diabetology. 2018;17(1):94. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0738-4>
7. Курманбекова БТ, Норузбаева АМ. Кардиоваскулярные эффекты метформина. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022;18(1):97-102. DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-02-12>
8. Батюшин ММ. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Роль эмпагlifлозина. Российский кардиологический журнал. 2021;26(S1):4349. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4349>
9. Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2020;29(2):190-

198. DOI: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000584>
10. Сабиров ИС, Муркамилов ИТ, Фомин ВВ, и др. Ингибиторы НГЛТ-2 при хронической болезни почек: современное состояние проблемы. Клиническая фармакология и терапия. 2022;31(3):53-58. DOI: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-3-53-58>
11. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017;60(2):215-225. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4157-3>
12. Wilcox CS. Antihypertensive and Renal Mechanisms of SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) Inhibitors. *Hypertension*. 2020;75(4):894-901. DOI: <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.11684>
13. Демидова ТЮ, Алексеева ЯГ. Метаболические и гемодинамические эффекты нового ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа ипраглифлозина при лечении сахарного диабета 2-го типа. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2020;1:38-47. DOI: <https://doi.org/10.24411/2076-4189-2020-12203>
14. Плахотная ВМ, Мартынова ЕЮ, Потешкин ЮЕ. Натрий-глюкозный котранспортер 1: роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и других заболеваний и потенциальная мишень для терапевтического воздействия. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(2):42-54. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-2-42-54>
15. Dos Santos SD, Polidoro JZ, Borges-Júnior FA, et al. Cardioprotection conferred by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a renal proximal tubule perspective. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 2020;318(2):328-36. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00275.2019>
16. Мартынов СА, Шамхалова МШ. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в замедлении прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(5):16-23. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-5-16-23>
17. Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, et al. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using in vivo imaging. *Circulation*. 2019;140(4):303-15. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037418>
18. Bae JH, Park EG, Kim S, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports*. 2019;9(1):13009. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49525-y>
19. Mulder S, Heerspink HJL, Darshi M, et al. Effects of dapagliflozin on urinary metabolites in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(1):2422-2428. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.13823>
20. Lee YH, Kim SH, Kang JM, et al. Empagliflozin attenuates diabetic tubulopathy by improving mitochondrial fragmentation and autophagy. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. 2019;317:767-780. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00565.2018>
21. Лебедев ДА, Лихоносов НП, Тучина ТП, и др. Оценка влияния ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа на морфологию почек у крыс с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(5):12-13. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl201662512-13>
22. Han JH, Oh TJ, Lee G, et al. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in *ApoE*<sup>-/-</sup> mice fed a Western diet. *Diabetologia*. 2017;60(2):364-376. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4158-2>
23. Layton AT, Vallon V. SGLT2 inhibition in a kidney with reduced nephron number: modeling and analysis of solute transport and metabolism. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. 2018;314(5):969-984. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00551.2017>
24. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0658-8>
25. Iacobellis G, Barbaro G. Epicardial adipose tissue feeding and overfeeding the heart. *Nutrition*. 2019;59:1-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.07.002>
26. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes*,

Obesity and Metabolism. 2019;21(6):1291-1298. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.13670>

27. Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obesity and Metabolism. 2018;20(2):458-462. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.13101>

28. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na<sup>+</sup> through inhibition of the cardiac Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in rats and rabbits. Diabetologia. 2017;60(3):568-573. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4134-x>

29. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. Nature Reviews Cardiology. 2020;17(12):761-772. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0406-8>

30. Kimura Y, Kuno A, Tanno M, et al. Canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, normalizes renal susceptibility to type 1 cardiorenal syndrome through reduction of renal oxidative stress in diabetic rats. Journal of Diabetes Investigation. 2019;10(4):933-946. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdi.13009>

31. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews. 2020;14(4):395-403. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>

32. Wu J, Li W, Shi X, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). Journal of Internal Medicine. 2020;288(1):128-138. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>

33. Мокрышева НГ, Шестакова МВ, Викулова ОК, и др. Анализ рисков летальности 337 991 пациента с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020–2022 гг.: всероссийское ретроспективное исследование. Сахарный диабет. 2022;25(5):404-417. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12954>

34. Shestakova MV, Vikulova OK, Elfimova AR, et al. Risk factors for COVID-19 case fatality rate in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: A nationwide retrospective cohort study of 235,248 patients in the Russian Federation. Frontiers in Endocrinology.

2022;13:909874.

DOI:

<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.909874>

35. Шестакова МВ, Викулова ОК, Исаков МА, и др. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета российской федерации. Проблемы Эндокринологии. 2020;66(1):35-46. DOI:

<https://doi.org/10.14341/probl12458>

36. Rawshani A, Kjölhede EA, Rawshani A, et al. Severe COVID-19 in people with type 1 and type 2 diabetes in Sweden: A nationwide retrospective cohort study. The Lancet Regional Health - Europe. 2021;4:100105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100105>

37. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2020;8(10):813-822. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)

38. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2020;8(10):823-833. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)

39. Ando W, Horii T, Uematsu T, et al. Impact of overlapping risks of type 2 diabetes and obesity on coronavirus disease severity in the United States. Scientific Reports. 2021;11(1):17968. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96720-x>

40. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2021;9(5):293-303. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00050-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00050-4)

41. Mali SN, Thorat BR, Chopade AR. A Viewpoint on Angiotensin-Converting Enzyme 2, Anti-Hypertensives and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Infectious Disorders - Drug Targets. 2021;21(3):311-313. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871526520666200511005546>

42. Zhu L, She Z-G, Cheng X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and Pre-existing type 2 diabetes. Cell Metabolism. 2020;31(6):1068-1077. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>

43. Kastora S, Patel M, Carter B, et al. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and

hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism*. 2022;5(3):221-230. DOI:

<https://doi.org/10.1002/edm2.338>

44. Alhakak A, Butt JH, Gerds TA, et al. Glycated haemoglobin levels among 3295 hospitalized COVID-19 patients, with and without diabetes, and risk of severe infection, admission to an intensive care unit and all-cause mortality. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022;24(3):499-510. DOI:

<https://doi.org/10.1111/dom.14604>

45. Smati S, Tramunt B, Wargny M, et al. COVID-19 and Diabetes Outcomes: Rationale for and Updates from the CORONADO Study. *Current Diabetes Reports*. 2022;22(2):53-63. DOI:

<https://doi.org/10.1007/s11892-022-01452-5>

46. Yeh HC, Kraschnewski JL, Kong L, et al. Hospitalization and mortality in patients with COVID-19 with or at risk of type 2 diabetes: data from five health systems in Pennsylvania and Maryland. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2022;10(3):e002774. DOI:

<https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-002774>

47. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Шестакова МВ, и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов. *Сахарный диабет*. 2022;25(1):27-49. DOI:

<https://doi.org/10.14341/DM12873>

48. Ho TW, Huang CT, Tsai YJ, et al. Metformin use mitigates the adverse prognostic effect of diabetes mellitus in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2019;20(1):69. DOI:

<https://doi.org/10.1186/s12931-019-1035-9>

49. Chen Y, Lv X, Lin S, et al. The Association Between Antidiabetic Agents and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients With Diabetes: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13(7):646-651. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.895458>

50. Nguyen NN, Ho DS, Nguyen HS, et al. Preadmission use of antidiabetic medications and mortality among patients with COVID-19 having type 2 diabetes: A meta-analysis. *Metabolism*. 2022;131(2):155196. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155196>

51. Mendy A, Gopal R, Alcorn JF, et al. Reduced mortality from lower respiratory tract

disease in adult diabetic patients treated with metformin. *Respirology*. 2019;24(7):646-651. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.13486>

52. Шестакова ЕА, Скляник ИА. Терапия метформином от дебюта до ремиссии сахарного диабета 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(47):28-32. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-47-28-32>

53. Dapagliflozin in Respiratory Failure in Patients With COVID-19 (DARE-19) [Internet] [cited 2023 Apr 17]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350593>

54. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347-357. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>

55. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF trial committees and investigators. dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995-2008. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>

56. Petrillo MG, Bortner CD, Cidlowski JA. Glucocorticoids: Inflammation and Immunity. In: Geer E, editor. *The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Health and Disease*. Springer, Cham; 2017. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-45950-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-45950-9_3)

57. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers [Internet] [cited 2023 Mar 13]. Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)

58. American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19 [Internet] [cited 2023 Mar 13]. Available from: [https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM\\_505836\\_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp](https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp)

## References

1. Kolegova II, Chernyavina AI, Koziolova NA. Characteristics of the course of chronic heart failure and the state of target organs in patients with cardiorenal syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;1:21-26. Russian.

DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-21-26>

2. Montiel V, Lobysheva I, Gérard L, et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients. *eBioMedicine*. 2022;77:103893. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103893>

3. Zverev YaF, Rykunova Aya. Glomerular filtration barrier disorders as a cause of proteinuria in nephrotic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(4):96-111. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-4-96-111>

4. Rotermund C, Machetanz G, Fitzgerald JC. The Therapeutic Potential of Metformin in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:400. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00400>

5. Tokubuchi I, Tajiri Y, Iwata S, et al. Beneficial effects of metformin on energy metabolism and visceral fat volume through a possible mechanism of fatty acid oxidation in human subjects and rats. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0171293. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171293>

6. van Stee MF, de Graaf AA, Groen AK. Actions of metformin and statins on lipid and glucose metabolism and possible benefit of combination therapy. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):94. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0738-4>

7. Kurmanbekova BT, Noruzbaeva AM. Cardiovascular effects of metformin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):97-102. Russian. DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-02-12>

8. Batyushin MM. The use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in chronic heart failure and chronic kidney disease. The role of empagliflozin. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4349. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4349>

9. Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2020;29(2):190-198. DOI: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000584>

10. Sabirov IS, Murkamilov IT, Fomin VV, et al. SGLT-2 inhibitors in chronic kidney disease: state of the art. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2022;31(3):53-58. Russian. DOI: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-3-53-58>

11. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition.

*Diabetologia*. 2017;60(2):215-225. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4157-3>

12. Wilcox CS. Antihypertensive and Renal Mechanisms of SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) Inhibitors. *Hypertension*. 2020;75(4):894-901. DOI: <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.11684>

13. Demidova TYu, Alekseeva YaG. Metabolic and hemodynamic effects of a new sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor ipragliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Atmosphere. Cardiology News*. 2020;1:38-47. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24411/2076-4189-2020-12203>

14. Plakhotnyaya VM, Martynova EY, Poteskin YuE. Sodium-glucose cotransporter 1: a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and other diseases and a potential therapeutic target. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(2):42-54. Russian. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-2-42-54>

15. Dos Santos SD, Polidoro JZ, Borges-Júnior FA, et al. Cardioprotection conferred by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a renal proximal tubule perspective. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 2020;318(2):328-36. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00275.2019>

16. Martynov SA, Shamkhalova MSh. The role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in slowing the progression of renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(5):16-23. Russian. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-5-16-23>

17. Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, et al. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using in vivo imaging. *Circulation*. 2019;140(4):303-15. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037418>

18. Bae JH, Park EG, Kim S, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports*. 2019;9(1):13009. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49525-y>

19. Mulder S, Heerspink HJL, Darshi M, et al. Effects of dapagliflozin on urinary metabolites in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity*

and Metabolism. 2019;21(1):2422-2428. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.13823>

20. Lee YH, Kim SH, Kang JM, et al. Empagliflozin attenuates diabetic tubulopathy by improving mitochondrial fragmentation and autophagy. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. 2019;317:767-780. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00565.2018>

21. Lebedev DA, Likhonosov NP, Tuchina TP, et al. Assessment of SGLT2 inhibitors on kidney morphology and albumin excretion in rats with experimental diabetes mellitus type 1. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(5):12-13. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl201662512-13>

22. Han JH, Oh TJ, Lee G, et al. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in *ApoE*<sup>-/-</sup> mice fed a Western diet. *Diabetologia*. 2017;60(2):364-376. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4158-2>

23. Layton AT, Vallon V. SGLT2 inhibition in a kidney with reduced nephron number: modeling and analysis of solute transport and metabolism. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. 2018;314(5):969-984. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00551.2017>

24. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0658-8>

25. Iacobellis G, Barbaro G. Epicardial adipose tissue feeding and overfeeding the heart. *Nutrition*. 2019;59:1-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.07.002>

26. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(6):1291-1298. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.13670>

27. Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2018;20(2):458-462. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.13101>

28. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na<sup>+</sup> through inhibition of the cardiac Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60(3):568-573. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4134-x>

29. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nature Reviews*

*Cardiology*. 2020;17(12):761-772. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0406-8>

30. Kimura Y, Kuno A, Tanno M, et al. Canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, normalizes renal susceptibility to type 1 cardiorenal syndrome through reduction of renal oxidative stress in diabetic rats. *Journal of Diabetes Investigation*. 2019;10(4):933-946. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdi.13009>

31. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2020;14(4):395-403. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>

32. Wu J, Li W, Shi X, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *Journal of Internal Medicine*. 2020;288(1):128-138. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>

33. Mokrysheva NG, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Analysis of risk factors for COVID-19-related fatal outcome in 337991 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in 2020–2022 years: Russian nationwide retrospective study. *Diabetes mellitus*. 2022;25(5):404-417. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12954>

34. Shestakova MV, Vikulova OK, Elfimova AR, et al. Risk factors for COVID-19 case fatality rate in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: A nationwide retrospective cohort study of 235,248 patients in the Russian Federation. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:909874. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.909874>

35. Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, et al. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian diabetes registry. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):35-46. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12458>

36. Rawshani A, Kjölhede EA, Rawshani A, et al. Severe COVID-19 in people with type 1 and type 2 diabetes in Sweden: A nationwide retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2021;4:100105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100105>

37. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-

population study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2020;8(10):813-822. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)

38. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2020;8(10):823-833. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)

39. Ando W, Horii T, Uematsu T, et al. Impact of overlapping risks of type 2 diabetes and obesity on coronavirus disease severity in the United States. *Scientific Reports*. 2021;11(1):17968. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96720-x>

40. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2021;9(5):293-303. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00050-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00050-4)

41. Mali SN, Thorat BR, Chopade AR. A Viewpoint on Angiotensin-Converting Enzyme 2, Anti-Hypertensives and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Infectious Disorders - Drug Targets*. 2021;21(3):311-313. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871526520666200511005546>

42. Zhu L, She Z-G, Cheng X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and Pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metabolism*. 2020;31(6):1068-1077. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>

43. Kastora S, Patel M, Carter B, et al. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism*. 2022;5(3):221-230. DOI: <https://doi.org/10.1002/edm2.338>

44. Alhakak A, Butt JH, Gerds TA, et al. Glycated haemoglobin levels among 3295 hospitalized COVID-19 patients, with and without diabetes, and risk of severe infection, admission to an intensive care unit and all-cause mortality. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022;24(3):499-510. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14604>

45. Smati S, Tramunt B, Wargny M, et al. COVID-19 and Diabetes Outcomes: Rationale for and Updates from the CORONADO Study. *Current Diabetes Reports*. 2022;22(2):53-63. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01452-5>

46. Yeh HC, Kraschnewski JL, Kong L, et al. Hospitalization and mortality in patients with COVID-19 with or at risk of type 2 diabetes: data from five health systems in Pennsylvania and Maryland. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2022;10(3):e002774. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-002774>

47. Dedov II, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Glycemia control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: a consensus decision of the board of experts of the Russian association of endocrinologists. *Diabetes mellitus*. 2022;25(1):27-49. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12873>

48. Ho TW, Huang CT, Tsai YJ, et al. Metformin use mitigates the adverse prognostic effect of diabetes mellitus in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2019;20(1):69. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1035-9>

49. Chen Y, Lv X, Lin S, et al. The Association Between Antidiabetic Agents and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients With Diabetes: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13(7):646-651. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.895458>

50. Nguyen NN, Ho DS, Nguyen HS, et al. Preadmission use of antidiabetic medications and mortality among patients with COVID-19 having type 2 diabetes: A meta-analysis. *Metabolism*. 2022;131(2):155196. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155196>

51. Mendy A, Gopal R, Alcorn JF, et al. Reduced mortality from lower respiratory tract disease in adult diabetic patients treated with metformin. *Respirology*. 2019;24(7):646-651. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.13486>

52. Shestakova EA, Sklyanik IA. Metformin Therapy from the Onset to the Remission of Type 2 Diabetes Mellitus. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(47):28-32. Russian. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-47-28-32>

53. Dapagliflozin in Respiratory Failure in Patients With COVID-19 (DARE-19) [Internet] [cited 2023 Apr 17]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350593>

54. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347-357. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>

55. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF trial committees and

investigators. dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995-2008. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>

56. Petrillo MG, Bortner CD, Cidlowski JA. Glucocorticoids: Inflammation and Immunity. In: Geer E, editor. *The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Health and Disease*. Springer, Cham; 2017. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-45950-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-45950-9_3)

57. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers [Internet] [cited 2023 Mar 13]. Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)

58. American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19 [Internet] [cited 2023 Mar 13]. Available from: [https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM\\_505836\\_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp](https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp)

Статья поступила в редакцию 26 июня 2023 г.  
Поступила после доработки 27 сентября 2023 г.  
Принята к печати 10 октября 2023 г.

Received 26 June 2023

Revised 27 September 2023

Accepted 10 October 2023

### Информация об авторах

**Сергей Гаврилович Дзугкоев**, доктор медицинских наук, заведующий отделом физиологических и биохимических механизмов патологии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук», г. Владикавказ, Российская Федерация, E-mail: [biohimik-bog@mail.ru](mailto:biohimik-bog@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0597-6104>.

**Фира Соломоновна Дзугкоева**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской

академии наук», г. Владикавказ, Российская Федерация, E-mail: [patbiochem@mail.ru](mailto:patbiochem@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4208-8157>.

**Анна Елизбаровна Хубулова**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук», г. Владикавказ, Российская Федерация, E-mail: [kvizia@mail.ru](mailto:kvizia@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7955-779X>.

**Ольга Ивановна Маргиева**, научный сотрудник лаборатории патофизиологии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук», г. Владикавказ, Российская Федерация, E-mail: [margievaolga@mail.ru](mailto:margievaolga@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3557-0586>.

### Information about the authors

**Sergey G. Dzugkoev**, Doct. Sci. (Medicine), Head of the Department of Physiological and Biochemical Mechanisms of Pathology, Institute of Biomedical Research – Branch of Vladikavkaz Scientific Centre, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Russia, E-mail: [biohimik-bog@mail.ru](mailto:biohimik-bog@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0597-6104>.

**Fira S. Dzugkoeva**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Pathobiochemistry, Institute of Biomedical Research – Branch of Vladikavkaz Scientific Centre, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Russia, E-mail: [patbiochem@mail.ru](mailto:patbiochem@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4208-8157>.

**Anna E. Khubulova**, Cand. Sci. (Medicine), Researcher at the Laboratory of Pathobiochemistry, Institute of Biomedical Research – Branch of Vladikavkaz Scientific Centre, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Russia, E-mail: [kvizia@mail.ru](mailto:kvizia@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7955-779X>.

**Olga I. Margieva**, Researcher at the Laboratory of Pathobiochemistry, Institute of Biomedical Research – Branch of Vladikavkaz Scientific Centre, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Russia, E-mail: [margievaolga@mail.ru](mailto:margievaolga@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3557-0586>.