

©В.А. Приходько, С.В. Оковитый, А.Н. Куликов, 2023

ГЛИФЛОЗИНЫ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЗА ГРАНИЦАМИ ДИАБЕТА, КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКЦИИ

В.А. ПРИХОДЬКО¹, С.В. ОКОВИТЫЙ¹, А.Н. КУЛИКОВ²¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

Аннотация. Глифлозины (ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров, SGLT) на сегодняшний день являются одной из наиболее многочисленных групп противодиабетических средств. Помимо прямого гипогликемизирующего действия, для этих препаратов установлено наличие широкого спектра плеiotропных эффектов, из которых наибольшую известность имеют кардио- и ренопротекторный. В последнее десятилетие не меньшее внимание исследователей привлекала способность глифлозинов оказывать благоприятное влияние на течение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), реализуемое через ряд вторичных механизмов. Настоящий обзор содержит данные об особенностях гепатопротекторного действия глифлозинов, а также анализ современного ландшафта клинических исследований этой группы препаратов при НАЖБП.

Ключевые слова: глифлозины, ингибиторы SGLT, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, гепатопротекторы.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.А. Приходько, С.В. Оковитый, А.Н. Куликов. Глифлозины при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы применения за границами диабета, кардио- и нефропротекции.

Терапия. 2023; 9(7): 130–141.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.130–141>

GLIFLOZINS IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: PERSPECTIVES OF USE OUTSIDE DIABETES, CARDIAC AND NEPHROPROTECTION

PRIKHODKO V.A.¹, OKOVITY S.V.¹, KULIKOV A.N.²¹Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia²Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

Summary. Gliflozins (inhibitors of sodium glucose cotransporters, SGLT) are one of the most numerous groups of antidiabetic remedies today. In addition to the direct hypoglycemic action, these medicines have a wide range of pleiotropic effects, from which cardio- and renoprotective are the most well-known. In the last decade, at least equal attention of researchers has been attracted by the ability of gliflozins to have a positive effect on the course of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), realized through a number of secondary mechanisms. Current review contains data concerning the features of hepatoprotective effect of gliflozins, as well as an analysis of the current plan of clinical trials of this group of drugs in the case of NAFLD.

Key words: gliflozins, SGLT inhibitors, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hepatoprotectors.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Prikhodko V.A., Okovity S.V., Kulikov A.N. Gliflozins in non-alcoholic fatty liver disease: Perspectives of use outside diabetes, cardiac and nephroprotection. Therapy. 2023; 9(7): 130–141.
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.130–141>

ВВЕДЕНИЕ

Глифлозины представляют собой класс фармакологически активных соединений, способных к селективному обратимому ингибированию трансмембранных гликопротеинов – натрий-глюкозных котранспортеров (sodium/glucose cotransporter, SGLT; рис. 1). SGLT относятся к семейству транспортеров растворенных веществ 5 (solute carrier family 5, SLC5) и включают две изоформы, идентичные приблизительно на 58% [1].

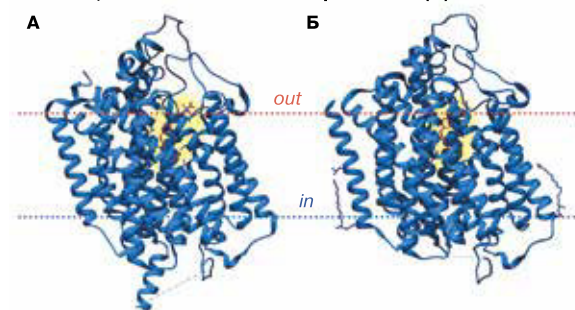
SGLT типа 1 экспрессируются в дистальной части извитого канальца почки и опосредуют реабсорбцию (3–10% в физиологических условиях и до 40% при блокаде SGLT типа 2) глюкозы из первичной мочи. SGLT типа 2 осуществляют натрий-зависимую реабсорбцию 90–97% глюкозы в проксимальных почечных канальцах [2]. Основные различия между двумя типами SGLT приведены в *таблице 1*.

Таблица 1. Основные различия между SGLT-1 и SGLT-2*

Характеристики	SGLT-1	SGLT-2
Ген	SLC5A1 (22p13.1)	SLC5A2 (16p11.2)
Экспрессия	Двенадцатиперстная кишка; в меньшей степени – желчный пузырь, миокард, толстая кишка, почки [3]	Почки; в меньшей степени – яички, яичники, щитовидная и предстательная железы [3]
Локализация в почке	Сегменты S2 и S3	Сегмент S1
Субстратная селективность	Глюкоза, галактоза	Глюкоза
Стехиометрия котранспорта натрий : глюкоза	2:1	1:1
Физиологическая функция	Кишечная абсорбция глюкозы и галактозы, почечная реабсорбция глюкозы	Почечная реабсорбция глюкозы
Процент кишечной абсорбции глюкозы	80% [4]	–
Процент почечной реабсорбции глюкозы	3–10% (при блокаде SGLT-2 – до 40%)	90–97%

Примечание: * – адаптировано из [2] с изменениями и дополнениями.
SGLT – натрий-глюкозный котранспортер.

Рис. 1. Общий вид SGLT-1, связанного с LX2761 (А), и SGLT-2, связанного с эмпаглифлозином (Б)



Примечание: SGLT – натрий-глюкозный котранспортер; out – внешняя сторона клеточной мембраны; in – внутренняя сторона клеточной мембраны.

История глифлозинов началась в 1835 г. с выделением из коры яблони структурного родоначальника группы – халкона флоризина – и последовавшего за этим открытия его способности вызывать глюкозурию [5]. На сегодняшний день известны следующие подгруппы глифлозинов.

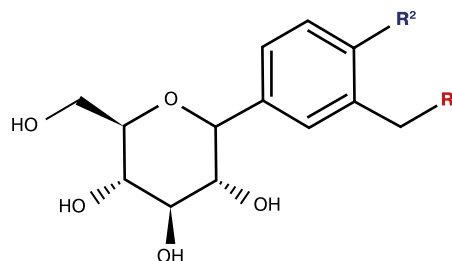
1. Селективные ингибиторы SGLT-1: GSK-1614235; KGA-2727; мизаглифлозин.

2. Селективные ингибиторы SGLT-2: бексаглифлозин; дапаглифлозин; ипраглифлозин; канаглифлозин; лусеоглифлозин; ремоглифлозин; серглифлозин; тофоглифлозин; эмпаглифлозин; энавоглифлозин; эртуглифлозин.

3. Двойные ингибиторы SGLT-1/2: LX2761; ликоглифлозин; сотаглифлозин.

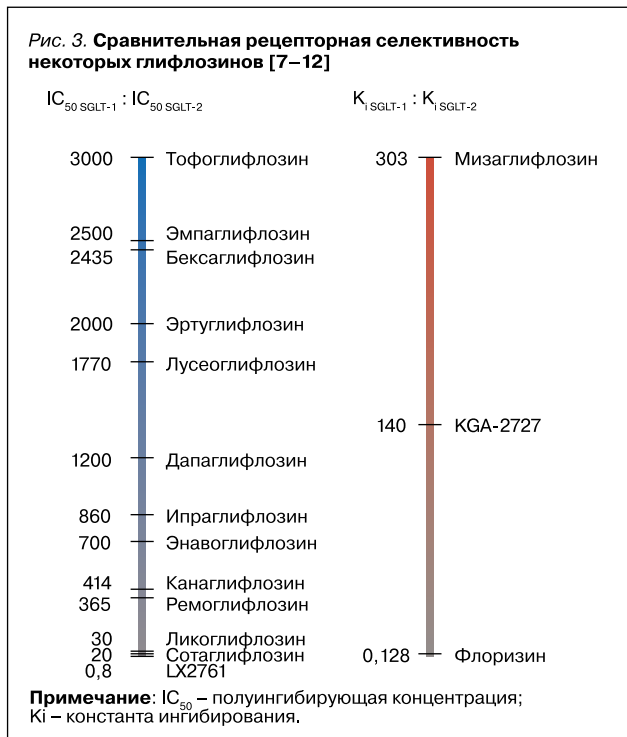
В общем случае глифлозины являются С-гликозидами β-D-глюкозы с замещенной аномерной гидроксильной группой (рис. 2), одна-

Рис. 2. Общая формула наиболее известных глифлозинов



ко среди них встречаются соединения с несколько отличающейся структурой как гликона, так и агликона [6].

Имеющиеся на сегодня данные о селективности некоторых представителей группы глифлозинов отражены на *рисунке 3*.



утяжеления сердечной недостаточности [24–28]. Поэтому сердечно-сосудистые события стали предметом особенного внимания и при проведении рандомизированных клинических исследований (РКИ) с глифлозинами [29]. Однако итоги уже первого крупного исследования – EMPA-REG OUTCOME (2015) – показали, что такой ингибитор SGLT-2, как эмпаглифлозин не просто безопасен для больных СД 2 высокого сердечно-сосудистого риска, но и кардинально улучшает их кардиоваскулярный и «почечный» прогноз, снижая сердечно-сосудистую и общую смертность [30, 31]. Результаты КИ с канаглифлозином (CANVAS program, CREDENCE), дапаглифлозином (DECLARE-TIMI 58), а позднее и с сотаглифлозином (SOLOIST-WHF, SCORED) в целом подтвердили данные, полученные в EMPA-REG OUTCOME, что позволило говорить о класс-специфическом эффекте ингибиторов SGLT-2 [32–36]. Общим для всех изученных глифлозинов оказалось снижение числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и замедление прогрессирования дисфункции почек у больных СД 2.

Между тем от внимания исследователей не ускользнула диспропорция между «скромным» сахароснижающим эффектом ингибиторов SGLT-2 и «драматическим» улучшением исходов, а также отсутствие прямой связи между этими характеристиками. Довольно скоро была сформулирована и в дальнейшем частично экспериментально подтверждена гипотеза об универсальном кардиоренопротективном действии глифлозинов, выходящем за рамки лечения нарушений углеводного обмена [37–43].

Результаты РКИ не заставили себя долго ждать. В 2019 г. триумфально завершилось исследование DAPA-HF, доказавшее способность дапаглифлозина улучшать прогноз и снижать смертность больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой фракцией выброса, среди которых больше половины составляли пациенты без нарушений углеводного обмена [44]. В следующем году сходные результаты у близкой по составу группы обследуемых были получены и в РКИ EMPEROR-Reduced, где применялся эмпаглифлозин [45]. Согласно анализу результатов этих исследований, у больных ХСН с низкой фракцией выброса столь же впечатляюще улучшились и «почечные» исходы. Как показали недавно завершённые РКИ EMPEROR-Preserved (2021) и DELIVER (2022), кардиопротективное действие ингибиторов SGLT-2 эмпаглифлозина и дапаглифлозина распространяется и на больных ХСН с сохраненной фракцией выброса независимо от наличия или отсутствия СД [46, 47]. У этих пациентов снизился риск обострения ХСН либо смерти от сердечно-сосудистых причин в сравнении с плацебо.

Не менее убедительными оказались и результа-

Общие закономерности фармакокинетики глифлозинов подразумевают сравнительно высокую биодоступность при приеме внутрь, высокую степень связывания с белками и печеночный метаболизм с образованием фармакологически неактивных глюкуронидов и окисленных форм. В реакциях метаболизма принимают незначительное участие CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4 [13]. Эмпаглифлозин, канаглифлозин и эртуглифлозин являются субстратами гликопротеина Р [14–16].

АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ, КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛИФЛОЗИНОВ

Ингибиторы SGLT-2 разрабатывались как новый класс антидиабетических средств с оригинальным механизмом действия – угнетением почечной реабсорбции глюкозы и снижением ее сывороточной концентрации [17]. В 2012–2014 гг. для клинического применения при сахарном диабете 2-го типа (СД 2) Европейским медицинским агентством (ЕМА) и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) были одобрены дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин [18–23]. В то время стандартной проблемой при появлении на рынке новых антидиабетических средств были опасения их неблагоприятных кардиоваскулярных эффектов, особенно развития или

ты исследования ренопротективного потенциала глифлозинов. Так, по итогам РКИ DAPA-CKD ингибитор SGLT-2 дапаглифлозин в сравнении с плацебо снижал комбинированный риск стойкого снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации не менее чем на 50%, развития терминальной стадии заболевания почек или смерти от почечных или сердечно-сосудистых причин у больных хронической болезнью почек (ХБП) независимо от состояния углеводного обмена и функции почек [48]. Кроме того, лечение дапаглифлозином было ассоциировано со снижением кардиоваскулярной смертности и госпитализаций по поводу ХСН, а также смертности от всех причин. Назначение эмпаглифлозина больным ХБП, в свою очередь, приводило к улучшению комбинированного исхода — риска прогрессирования заболевания почек или смерти от сердечно-сосудистых причин как у пациентов с СД, так и без него [49].

Приведенные данные свидетельствуют об универсальных кардиоренопротективных свойствах ингибиторов SGLT-2, в первую очередь об их способности препятствовать прогрессированию ХСН и ХБП у широкого круга больных, а не только у лиц с СД. Однако признание этого факта, уже нашедшее отражение в современных рекомендациях по лечению СД, сердечной недостаточности и ХБП, поднимает вопрос о механизмах действия глифлозинов, в том числе их возможных плейотропных эффектах. И здесь открывается огромное поле для гипотез и дискуссий, которое не может быть охвачено рамками настоящей работы. Особое внимание привлекают метаболические и противовоспалительные эффекты глифлозинов, которые могут вносить немалый вклад в конечную эффективность этих лекарств и, кроме того, увеличивать число потенциальных мишеней терапии. В частности, широкие перспективы применения глифлозины могут иметь при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) — состоянии, тесно связанном с СД и диабетической нефропатией и уже поэтому вызывающем соблазн «убить двух зайцев одним выстрелом», если перефразировать оригинальное заглавие обзора японских исследователей, посвященного лечению НАЖБП [50].

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛИФЛОЗИНОВ

Гепатотропная активность глифлозинов реализуется различными путями. Так, блокада SGLT-1 сопровождается угнетением постпрандиального всасывания глюкозы и галактозы в тонкой кишке, повышением сывороточных уровней инкретин-глюкагоноподобного пептида-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1), глюкозозависимого инсулинотропного пептида (glucose-dependent insulintropic peptide, GIP) и пептида YY (peptide YY, PYY), а

также вносит определенный вклад в подавление канальцевой реабсорбции глюкозы [51].

GLP-1 — пептидный гормон, секретируемый L-клетками слизистой оболочки кишечника в ответ на поступление пищи в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [52]. Рецепторы GLP-1 обнаруживаются в поджелудочной железе, белой жировой ткани, печени, головном мозге, скелетных мышцах, почках и легких [53]. GLP-1 стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина β -клетками, подавляет секрецию глюкагона, оказывает анорексигенный эффект и угнетает перистальтику ЖКТ, повышает чувствительность периферических тканей к действию инсулина и замедляет липогенез [54, 55]. Активация рецепторов GLP-1, расположенных на мембранах гепатоцитов, приводит к угнетению продукции профиброгенного FGF21 и снижению скорости глюконеогенеза и интенсификации β -окисления высших жирных кислот. Кроме этого, GLP-1 и его миметики оказывают умеренное противовоспалительное действие за счет косвенного уменьшения продукции С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов (включая интерлейкин 6, фактор некроза опухоли-альфа) и хемокинов [55].

Пептид YY (пептид тирозин-тирозин, аноректический пептид) преимущественно секретируется L-клетками дистальных отделов кишечника. Этот инкретин подавляет желудочную и экзокринную панкреатическую секрецию, повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, стимулирует энергетический обмен и принимает участие в работе центральных механизмов постпрандиального чувства насыщения [56]. Одно из клинических исследований позволило установить, что улучшение функции печени на фоне терапии дапаглифлозином было ассоциировано со снижением сывороточных уровней дипептидилпептидазы-4, расщепляющей GLP-1 и другие инкретины [57].

К прямым эффектам ингибиторов SGLT-2 относят гипогликемизирующий и натрийуретический. Уменьшение гликемии происходит путем увеличения выведения глюкозы с мочой и не зависит от секреторной функции поджелудочной железы и чувствительности инсулинзависимых тканей к действию инсулина. Помимо этого, для этой группы соединений характерно наличие ряда вторичных механизмов действия, в том числе обуславливающих их эффективность в условиях патологий печени [2].

Так, при уменьшении концентраций глюкозы в плазме крови происходит сдвиг равновесия в сторону утилизации липидов, а также уменьшение инсулин/глюкагонового индекса, что вызывает интенсификацию кетогенеза, глюконеогенеза, гликогенолиза и β -окисления высших жирных кислот [58, 59]. Ингибиторы SGLT-2 снижают уровни лептина через подавление его секреции

адипоцитами [60, 61], что обуславливает анорексигенный эффект, способствует уменьшению инсулинорезистентности и препятствует активации звездчатых клеток печени, лежащей в основе фиброгенеза [62]. Увеличение сыровоточных концентраций адипонектина на фоне терапии ингибиторами SGLT-2 уменьшает гиперинсулинемию, увеличивает чувствительность периферических тканей к действию инсулина и оказывает косвенное противовоспалительное действие путем ингибирования сигнального пути фактора некроза опухоли-альфа (tumour necrosis factor α , TNF α) [63].

Кроме этого, ингибиторы SGLT-2 способны угнетать активность симпатической нервной системы и усиливать влияние блуждающего нерва, что определяет их противовоспалительный эффект за счет подавления активации клеток Купфера [58]. Благодаря своему диуретическому и натрийуретическому действию, ингибиторы SGLT-2 могут оказывать положительное действие при портальной гипертензии и асците на фоне патологий печени [63].

Основные механизмы действия глифлозинов в условиях НАЖБП приведены на рисунке 4.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ПУБЛИКАЦИЙ О ПРИМЕНЕНИИ ГЛИФЛОЗИНОВ ПРИ НАЖБП

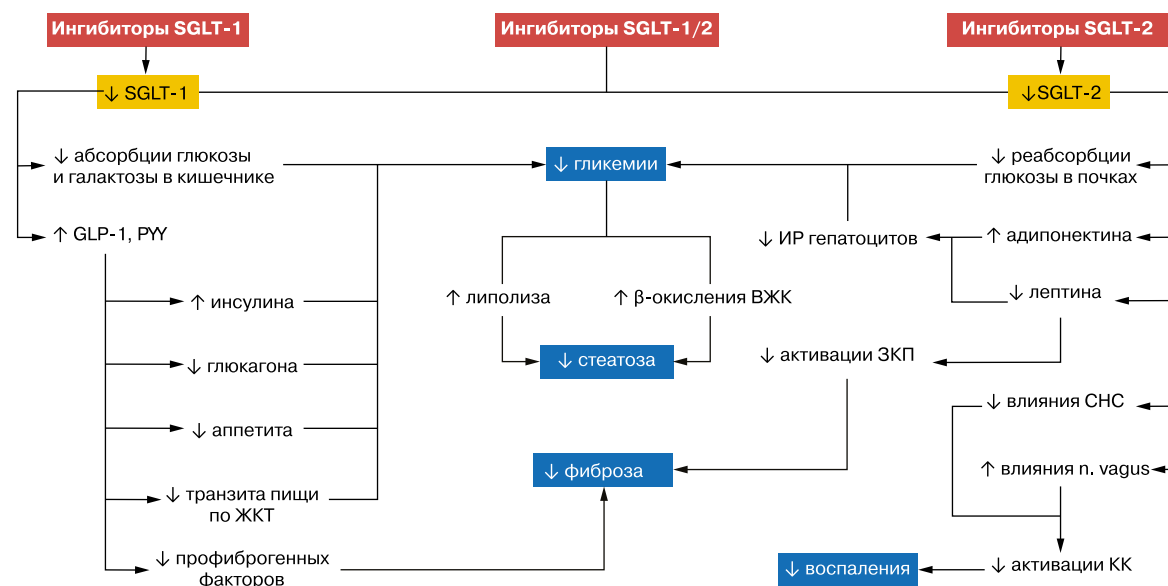
Поиск публикаций, посвященных клиническим исследованиям эффективности глифлозинов при НАЖБП, проводился в августе 2023 г. по базе данных MEDLINE (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) [64] с использованием поискового запроса:

ca: sodium-glucose transporter 2 inhibitors [Mesh] OR gliflozin [All Fields] OR empagliflozin [All Fields] OR canagliflozin [All Fields] OR dapagliflozin [All Fields] OR sotagliflozin [All Fields] OR ertugliflozin [All Fields] OR licogliflozin [All Fields] OR ipragliflozin [All Fields] OR remogliflozin [All Fields] OR bexagliflozin [All Fields] OR luseogliflozin [All Fields] OR mizagliflozin [All Fields] OR enavogliflozin [All Fields] OR sergliflozin [All Fields] OR tofogliflozin [All Fields] AND non-alcoholic fatty liver disease [Mesh] OR non-alcoholic steatohepatitis [All Fields] AND clinical trial [Publication Type].

Поиск проводимых на момент написания обзора клинических исследований выполнялся в августе 2023 г. по международному реестру клинических исследований Национального института здоровья США (<https://www.clinicaltrials.gov/>) [65] с использованием поискового запроса, содержащего наименование препарата и целевой патологии: «NASH – Nonalcoholic steatohepatitis; NAFLD – Nonalcoholic fatty liver disease»; по реестру клинических исследований Евросоюза (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>) [66] с использованием поискового запроса, включавшего наименование препарата + Nonalcoholic fatty liver disease; по реестру клинических исследований РФ ClinLine (<https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy.html>) [67] с использованием поискового запроса, содержащего название целевой патологии – «стеатогепатит (жировая болезнь печени)».

Алгоритм работы с источниками приведен на рисунке 5.

Рис. 4. Основные механизмы действия глифлозинов при неалкогольной жировой болезни печени



Примечание: SGLT – натрий/глюкозный котранспортер; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; PYY – пептид YY; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ИР – инсулинорезистентность; ВЖК – высшие жирные кислоты; ЗКП – звездчатые клетки печени; СНС – симпатическая нервная система; КК – клетки Купфера.

Рис. 5. Алгоритм работы с источниками при написании обзора



КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛИФЛОЗИНОВ ПРИ НАЖБП

На настоящий момент большинство соединений из группы глифлозинов успели стать объектом клинических исследований, посвященных их эффективности при НАЖБП, как правило, сопутствующей СД 2. Исключение составляют LX2761, бексаглифлозин, мизаглифлозин, сотаглифлозин и энавоглифлозин — их оценка в качестве потенциальных средств терапии НАЖБП пока не проводилась [65–67].

Ингибиторы SGLT-2

Дапаглифлозин

Эффективность дапаглифлозина оценена в 7 проспективных КИ, что делает его одним из наиболее исследованных при НАЖБП глифлозинов.

По данным ретроспективного анализа, у пациентов с НАЖБП и СД 2 препарат оказывал положительное влияние на лобулярное воспаление, баллонную дистрофию гепатоцитов и фибротические изменения в печени, а также уменьшал активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) [68]. В проспективном КИ II фазы EFECT-II дапаглифлозин (10 мг/сут в течение 12 нед) значительно уменьшал уровни маркеров повреждения гепатоцитов, включая АЛТ, АСТ, ГГТП, цитокератин-18 (СК-18) и FGF21, а также снижал плотность жировой фракции при НАСГ и СД 2 [69].

Комбинация дапаглифлозин + метформин оказалась более эффективна в отношении нормализации уровня АЛТ и снижения массы тела, чем комбинации метформина с ситаглиптином или линаглиптином у пациентов с НАЖБП на фоне

СД 2 [70]. При параллельном сравнении с пиоглитазоном и глимепиридом дапаглифлозин продемонстрировал наиболее выраженное влияние на массу тела и степень висцерального ожирения, а по эффективности влияния на стеатоз печени был сопоставим с пиоглитазоном [71].

При оценке индекса FLI (Fatty Liver Index — индекс стеатоза печени) дапаглифлозин превосходил пиоглитазон [72], а в комбинации с эксенатидом эффективно снижал не только индекс FLI, но и FIB-4 [73]. По антифибротической активности, подтвержденной результатами оценки индекса APRI (Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index — индекс отношения АСТ/количество тромбоцитов) у пациентов с НАЖБП, СД 2 и фиброзом печени, дапаглифлозин не уступал пиоглитазону и значительно превосходил ситаглиптин [74]. Согласно данным Shimizu et al., дапаглифлозин эффективен против фиброза печени только на его продвинутых стадиях [75].

По данным небольшого пилотного КИ, дапаглифлозин может обладать терапевтической активностью при НАЖБП даже в отсутствие СД [76]. В настоящее время в пяти КИ 3–4-й фазы оценивается эффективность применения препарата у пациентов с различными стадиями заболевания, в том числе циррозом печени в исходе НАЖБП (NCT05849220), имеющих или не имеющих сопутствующий СД 2 (NCT05849220, NCT03723252, NCT05459701, NCT05308160, NCT05254626). В одном из КИ в качестве препарата сравнения планируется использовать пиоглитазон (NCT05254626).

Ипраглифлозин

Изучению возможностей применения ипраглифлозина при НАЖБП посвящено два завершенных КИ. Этот препарат (50 мг/сут в течение 16 нед) достоверно снижал индекс FLI у пациентов с СД 2 вне зависимости от изменения массы тела и объема подкожного и висцерального жира [77]. По данным ретроспективного исследования, ипраглифлозин уменьшал активность печеночных трансаминаз у пациентов с НАСГ и фиброзом печени, не уступая по эффективности ингибитору DPP4 ситаглиптину [78]. Ипраглифлозин сопоставим с пиоглитазоном в режиме монотерапии по противовоспалительной активности [79] и проявляет синергизм с комбинацией метформин + пиоглитазон, усиливая ее антистеатозное действие [80].

Длительная (50 мг/сут в течение 72 нед) терапия ипраглифлозином также была ассоциирована с уменьшением выраженности неалкогольного фиброза печени по данным гистологического исследования [81].

В настоящее время к проведению планируются 2 рандомизированных КИ с суммарным включением 160 пациентов с СД 2 и НАЖБП, посвящен-

ных сравнении эффективности канаглифлозина и пиоглитазона (NCT05513729, NCT05422092).

Канаглифлозин

Как и дапаглифлозин, канаглифлозин (100 мг/сут, 24–52 нед) оказывал положительное влияние на лобулярное воспаление, баллонную дистрофию гепатоцитов и фибротические изменения в печени и уменьшал активность печеночных ферментов при НАЖБП/фиброзе печени и СД 2 [68, 82]. Канаглифлозин селективно повышал чувствительность гепатоцитов, но не адипоцитов и клеток скелетных мышц к действию инсулина, а также снижал накопление триацилглицеролов в гепатоцитах. При этом эффективность препарата была выше у пациентов с подтвержденным стеатозом печени, чем в группе, имевшей только факторы предрасположенности к его развитию [83]. Антифибротический эффект канаглифлозина наблюдался также в условиях НАЖБП и фиброза печени в отсутствие СД [84] и был более заметен у пациентов с фиброзом 1-й стадии по сравнению со стадиями 2–3 [85].

Лусеоглифлозин

Лусеоглифлозин (2,5 мг/сут) превосходил метформин при оценке снижения выраженности стеатоза у пациентов с СД 2 и НАЖБП [86], а также способствовал уменьшению активности АЛТ, АСТ и ГГТП по сравнению с плацебо [87]. В то же время не было выявлено значимого влияния этого препарата на выраженность фиброза печени по результатам оценки уровней некоторых биомаркеров, индекса FIB-4 и шкалы фиброза при НАЖБП [87].

Ремоглифлозин

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, включившем 336 пациентов с НАЖБП на фоне СД 2, ремоглифлозин (ремоглифлозина этабонат; 50–1000 мг 2 раза/сут в течение 12 нед) уменьшал выраженность фиброза печени на 5–17% по результатам оценки с использованием индекса FIB-4 и шкалы фиброза при НАЖБП. У пациентов, получавших это лекарственное средство, также наблюдалось уменьшение активности АЛТ на 32–42% по сравнению с исходным уровнем [88]. Несмотря на положительные результаты, полученные в исследовании, о дальнейшем изучении ремоглифлозина в качестве средства лечения болезней печени неизвестно.

Тофоглифлозин

Эффективность тофоглифлозина при НАЖБП, сопутствующей СД 2, оценивалась в режиме монотерапии в сравнении с глимепиридом и пиоглитазоном, а также в комбинации с последним. Тофоглифлозин продемонстрировал более замет-

ное влияние на гистологические признаки поражения печени, включая воспаление и фиброз, нежели глимепирид [89], а также уменьшал стеатоз печени в равной степени с пиоглитазоном, но при этом значимо превосходил его по снижению массы тела [90]. При использовании комбинированного режима терапии был отмечен значительный синергизм между пиоглитазоном и тофоглифлозином во влиянии на стеатоз, неинвазивные маркеры фиброза печени, а также активность АЛТ [91].

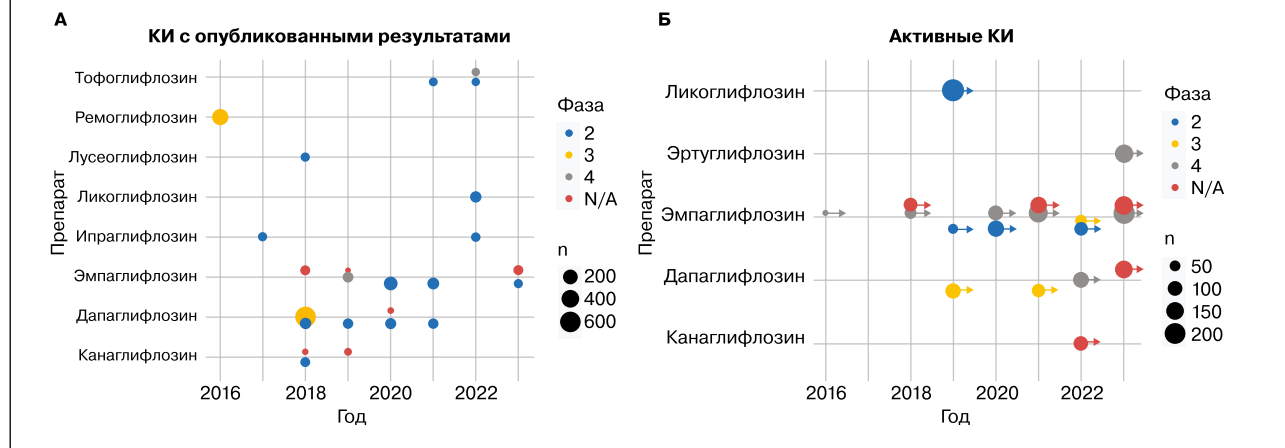
Эмпаглифлозин

Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о наличии у эмпаглифлозина (10 или 25 мг/сут) антистеатозной и антифибротической активности в условиях НАЖБП различных стадий на фоне СД 2 [92, 93]. Относительное снижение содержания липидов в печени при терапии этим глифлозином составляет 4–22% [94, 95] от исходного уровня и не коррелирует с уменьшением концентрации гликолизированного гемоглобина (HbA1c) или массы тела [94]. Снижение активности АЛТ под влиянием эмпаглифлозина также не зависит от указанных факторов и наблюдается в том числе у пациентов с субоптимальным гликемическим контролем [93]; при этом влияние препарата на уровни АСТ менее выражено [92].

В исследовании, посвященном оценке нормализации морфологических изменений печени под действием эмпаглифлозина при НАСГ, было установлено, что препарат значительно уменьшает стеатоз, фиброз и баллонную дистрофию гепатоцитов, но не оказывает заметного влияния на лобулярное воспаление [95]. По антистеатозной и антифибротической активности эмпаглифлозин превосходит пиоглитазон [96] и метформин [94]. По данным исследования II фазы, эти эффекты эмпаглифлозина наблюдаются и у пациентов с патологией печени, не имеющих СД 2 [97].

Эмпаглифлозин является безусловным лидером среди глифлозинов по числу активных КИ в области патологии печени. На сегодняшний день планируется оценка его эффективности при различных стадиях НАЖБП, включая цирроз печени неалкогольной этиологии, как в режиме монотерапии (6 КИ: NCT04642261, NCT05605158, NCT03867487, NCT05694923, NCT02964715, NCT05946148), так и в комбинации с другими агентами, включая пиоглитазон (NCT04976283, NCT03646292, NCT05942963), пан-PPAR-агонист ланифибранор (NCT05232071), аналог GLP-1 семаглутид (NCT04639414), метформин (NCT05041673) и экспериментальные соединения MET409 (NCT04702490) и VI 685509 (2021-005171-40). В качестве препаратов сравнения будут выступать как пиоглитазон, так и сравнительно более новые ланифибранор и дулаглутид. Характерной тенденцией является значительное количество КИ с

Рис. 6. Клинические исследования (КИ), посвященные эффективности препаратов группы глифлозинов при неалкогольной жировой болезни печени: А – исследования с опубликованными результатами; Б – исследования, активные на момент публикации обзора



включением пациентов, имеющих НАЖБП без СД 2 (NCT04642261, NCT05605158).

Эртуглифлозин

Эртуглифлозин – один из новейших ингибиторов SGLT-2, продемонстрировавших потенциальное гепатопротекторное действие. По данным post hoc-анализа, в исследованиях серии VERTIS с участием больных СД 2 эртуглифлозин (5 или 15 мг/сут в течение 52 нед) способствовал нормализации активности печеночных трансаминаз, но не влиял на значение индекса фиброза печени FIB-4 [98]. Препарат планируется оценить на предмет эффективности при НАЖБП на фоне СД 2 в обеих дозах в исследовании 4-й фазы с включением 164 пациентов (NCT05644717).

Двойные ингибиторы SGLT-1/2

Ликоглифлозин

В клиническом исследовании IIa фазы (n=107 пациентов), ликоглифлозин (LIK066; 150 мг/сут в течение 12 нед) значительно уменьшал относительное содержание липидов в печени (на 38,7%), активность АЛТ (на 32%), АСТ (на 32%) и ГГТП (на 36%) по сравнению с плацебо. В дозе 30 мг/сут препарат снижал уровни АСТ и ГГТП, но оказывал лишь незначительное влияние на активность АЛТ и выраженность стеатоза печени. У 77 и 49% пациентов, получавших ликоглифлозин в высокой

и низкой дозах соответственно, отмечалось развитие диареи, в подавляющем большинстве случаев носившей нетяжелый характер [99].

Эффективность, безопасность и переносимость комбинации ликоглифлозина, агониста фарнезоидных X-рецепторов тропифектора и их комбинации оцениваются в рандомизированном двойном слепом мультицентровом исследовании ELIVATE, первичной конечной точкой в котором служит разрешение фиброза печени и/или НАСГ (NCT04065841).

Краткая графическая характеристика распределения объектов и времени проведения последних КИ, посвященных эффективности глифлозинов при НАЖБП, отражена на рисунке 6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ показывает, что глифлозины обладают потенциалом для эффективного лечения НАЖБП за счет своей способности уменьшать уровни печеночных ферментов, снижать выраженность стеатоза и фиброза печени, улучшать печеночную и системную инсулинорезистентность, снижать массу тела и т.д. Учитывая высокую коморбидность НАЖБП, особое значение имеет способность этой группы препаратов уменьшать кардиологические и нефрологические риски пациентов как на фоне СД 2, так и без него.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abdul-Ghani M.A., Norton L., Defronzo R.A. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2011; 32(4): 515–31. <https://dx.doi.org/10.1210/er.2010-0029>.
2. Fonseca-Correa J.I., Correa-Rotter R. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors mechanisms of action: A review. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 777861. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.777861>.
3. Fagerberg L., Hallstrom B.M., Oksvold P. et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics.* 2014; 13(2): 397–406. <https://dx.doi.org/10.1074/mcp.M113.035600>.
4. Roder P.V., Geillinger K.E., Zietek T.S. et al. The role of SGLT1 and GLUT2 in intestinal glucose transport and sensing. *PLoS One.* 2014; 9(2): e89977. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0089977>.

5. Ehrenkranz J.R.L., Lewis N.G., Kahn C.R., Roth J. Phlorizin: A review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005; 21(1): 31–38. <https://dx.doi.org/10.1002/dmrr.532>.
6. Haider K., Pathak A., Rohilla A. et al. Synthetic strategy and SAR studies of C-glucoside heteroaryls as SGLT2 inhibitor: A review. *Eur J Med Chem.* 2019; 184: 111773. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111773>.
7. Shibazaki T., Tomae M., Ishikawa-Takemura Y. et al. KGA-2727, a novel selective inhibitor of a high-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT1), exhibits antidiabetic efficacy in rodent models. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012; 342(2): 288–96. <https://dx.doi.org/10.1124/jpet.112.193045>.
8. Madaan T., Akhtar M., Najmi A.K. Sodium glucose CoTransporter 2 (SGLT2) inhibitors: Current status and future perspective. *Eur J Pharm Sci.* 2016; 93: 244–52. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.025>.
9. Cinti F., Moffa S., Impronta F. et al. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: Evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 2905–19. <https://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S114932>.
10. Inoue T., Takemura M., Fushimi N. et al. Mizagliflozin, a novel selective SGLT1 inhibitor, exhibits potential in the amelioration of chronic constipation. *Eur J Pharmacol.* 2017; 806: 25–31. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.04.010>.
11. Bays H.E., Kozlovski P., Shao Q. et al. Licogliflozin, a novel SGLT1 and 2 inhibitor: Body weight effects in a randomized trial in adults with overweight or obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28(5): 870–81. <https://dx.doi.org/10.1002/oby.22764>.
12. Yang Y.S., Min K.W., Park S.O. et al. Efficacy and safety of monotherapy with enavogliflozin in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: Results of a 12-week, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2023; 25(8): 2096–104. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.15080>.
13. DrugBank. URL: <https://go.drugbank.com/> (date of access – 14.08.2023).
14. European Medicines Agency (EMA). Jardiance 25 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_en.pdf (date of access – 14.08.2023).
15. European Medicines Agency (EMA). Invokana 100 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_en.pdf (date of access – 14.08.2023).
16. European Medicines Agency (EMA). Steglatro 15 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/steglatro-epar-product-information_en.pdf (date of access – 14.08.2023).
17. Oku A., Ueta K., Arakawa K. et al. T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. *Diabetes.* 1999; 48(9): 1794–800. <https://dx.doi.org/10.2337/diabetes.48.9.1794>.
18. European Medicines Agency (EMA). Forxiga EPAR. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga> (date of access – 14.08.2023).
19. U.S. Food and Drug Administration. Drug approval package: Farxiga (dapagliflozin) tablets NDA #202293. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202293Orig1s000TOC.cfm (date of access – 14.08.2023).
20. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug approval package: Invokana (canagliflozin) tablets NDA #204042. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204042Orig1s000TOC.cfm (date of access – 14.08.2023).
21. European Medicines Agency (EMA). Invokana EPAR. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/invokana> (date of access – 14.08.2023).
22. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves Jardiance to treat type 2 diabetes (Press release). URL: <https://wayback.archive-it.org/7993/20161022200046/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm407637.htm> (date of access – 14.08.2023).
23. Jardiance EPAR. European Medicines Agency (EMA). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance> (date of access – 14.08.2023).
24. Lago R.M., Singh P.P., Nesto R.W. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: A meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet.* 2007; 370(9593): 1129–36. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61514-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61514-1).
25. Pantalone K.M., Kattan M.W., Yu C. et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: A retrospective analysis. *Acta Diabetol.* 2009; 46(2): 145–54. <https://dx.doi.org/10.1007/s00592-008-0090-3>.
26. Tzoulaki I., Molokhia M., Curcin V. et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: Retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ.* 2009; 339: b4731. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.b4731>.
27. Scirica B.M., Braunwald E., Raz I. et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation.* 2014; 130(18): 1579–88. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389>.
28. Gilbert R.E., Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet.* 2015; 385(9982): 2107–17. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61402-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61402-1).
29. Guidance for industry: Diabetes mellitus evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER). December 2008. URL: <https://www.federalregister.gov/documents/2008/12/19/E8-30086/guidance-for-industry-on-diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-in-new-antidiabetic> (date of access – 14.08.2023).
30. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117–28. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
31. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(4): 323–34. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>.
32. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377(21): 644–57. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
33. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B. et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380(24): 2295–306. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa181174>.
34. Wiviott S., Raz I., Bonaca M.P. et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380(4): 347–57. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
35. Bhatt D.L., Szarek M., Steg P.G. et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021; 384(2): 117–28. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>.

36. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B. et al.; SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2021; 384(2): 129–39. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>.
37. Куликов А.Н., Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю. с соавт. Эффекты эмпагlifлозина при экспериментальной модели хронической сердечной недостаточности у крыс с нормогликемией. Журнал сердечная недостаточность. 2016; 17(6): 454–460 [Kulikov A.N., Okovity S.V., Ivkin D.Yu. et al. Effects of empagliflozin in an experimental model of chronic heart failure in normoglycemic rats. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost' = Russian Heart Failure Journal.* 2016; 17(6): 454–460 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18087/rhfj.2016.6.2289>. EDN: XIMJFR.
38. Byrne N.J., Parajuli N., Levasseur J.L. et al. Empagliflozin prevents worsening of cardiac function in an experimental model of pressure overload-induced heart failure. *JACC Basic Transl Sci.* 2017; 2(4): 347–54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacbts.2017.07.003>.
39. Lim V.G., Bell R.M., Arjun S. et al. SGLT2 inhibitor, canagliflozin, attenuates myocardial infarction in the diabetic and nondiabetic heart. *JACC Basic Transl Sci.* 2019; 4(1): 15–26. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.10.002>.
40. Yurista S.R., Sillje H.H.W., Oberdor-Maass S.U. et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(7): 862–73. <https://dx.doi.org/10.1002/ehfj.1473>
41. Zhang Y., Nakano D., Guan Y. et al. A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor-dependent pathway after renal injury in mice. *Kidney Int.* 2018; 94(3): 524–35. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2018.05.002>.
42. Cassis P., Locatelli M., Cerullo D. et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocyte damage in proteinuric nondiabetic nephropathy. *JCI Insight.* 2018; 3(15): e98720. <https://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.98720>
43. Yamato M., Kato N., Kakino A. et al. Low dose of sodium-glucose transporter 2 inhibitor ipragliflozin attenuated renal dysfunction and interstitial fibrosis in adenine-induced chronic kidney disease in mice without diabetes. *Metabol Open.* 2020; 7: 100049. <https://dx.doi.org/10.1016/j.metop.2020>
44. 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. *N Engl J Med.* 2019; 381(21): 1995–2008. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
45. Packer M., Anker S.D., Butler J. et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020; 383(15): 1413–24. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.
46. Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P. et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021; 385(16): 1451–61. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
47. 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. *N Engl J Med.* 2022; 387(12): 1089–98. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>.
48. Heerspink H.J., Stefansson B.V., Correa-Rotter R. et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020; 383(15): 1436–46. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
49. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington W.G., Staplin N., Wanner C. et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2023; 388(2): 117–27. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.
50. Sumida Y., Yoneda M., Toyoda H. et al.; Japan Study Group Of NAFLD JSG-NAFLD. Common drug pipelines for the treatment of diabetic nephropathy and hepatopathy: Can we kill two birds with one stone? *Int J Mol Sci.* 2020; 21(14): 4939. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms21144939>.
51. Rieg J.A.D., Rieg T. What does SGLT1 inhibition add: Prospects for dual inhibition. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(Suppl 2): 43–52. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.13630>.
52. Sharma D., Verma S., Vaidya S. et al. Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. *Biomed Pharmacother.* 2018; 108: 952–62. <https://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.088>.
53. Wang X.C., Gusdon A.M., Liu H., Qu S. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on non-alcoholic fatty liver disease and inflammation. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(40): 14821–30. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14821>.
54. Samson S.L., Sathyanarayana P., Jogi M. et al. Exenatide decreases hepatic fibroblast growth factor 21 resistance in non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model of obesity and in a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2011; 54(12): 3093–100. <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2317-z>.
55. Karra E., Chandarana K., Batterham R.L. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *J Physiol.* 2009; 587(Pt 1): 19–25. <https://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2008.164269>.
56. Aso Y., Kato K., Sakurai S. et al. Impact of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on serum levels of soluble dipeptidyl peptidase-4 in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Pract.* 2019; 73(5): e13335. <https://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13335>.
57. Sumida Y., Yoneda M., Tokushige K. et al. Hepatoprotective effect of SGLT2 inhibitor on nonalcoholic fatty liver disease. *Diab Res Open Access.* 2020; 2(S1): 17–25. <https://dx.doi.org/10.36502/2020/droa.6159>.
58. Mistry S., Eschler D.C. Euglycemic diabetic ketoacidosis caused by SGLT2 inhibitors and a ketogenic diet: A case series and review of literature. *AACE Clin Case Rep.* 2021; 7(1): 17–19. <https://dx.doi.org/10.1016/j.aace.2020.11.009>.
59. Packer M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(6): 1361–66. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.13229>.
60. Joshi S.S., Singh T., Newby D.E., Singh J. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: Mechanisms of action in heart failure. *Heart.* 2021; 107(13): 1032–38. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318060>.
61. Cheng F., Su S., Zhu X. et al. Leptin promotes methionine adenosyltransferase 2A expression in hepatic stellate cells by the downregulation of E2F-4 via the β -catenin pathway. *FASEB J.* 2020; 34(4): 5578–89. <https://dx.doi.org/10.1096/fj.201903021RR>.
62. Wu P., Wen W., Li J. et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effect of SGLT2 inhibitor on blood leptin and adiponectin level in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2019; 51(8): 487–94. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0958-2441>.
63. Hsiang J.C., Wong V.W.S. SGLT2 Inhibitors in liver patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18(10): 2168–72.e2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.021>.
64. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> [date of access – 14.08.2023].
65. ClinicalTrials.gov. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/> [date of access – 14.08.2023].
66. EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database). URL: <https://eudract.ema.europa.eu/> [date of access – 14.08.2023].

67. ClinLine. URL: <https://clinline.ru/> [date of access – 14.08.2023].
68. Arase Y., Shiraiishi K., Anzai K. et al. Effect of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on liver fat mass and body composition in patients with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Investig.* 2019; 39(7): 631–41. <https://dx.doi.org/10.1007/s40261-019-00785-6>.
69. Eriksson J.W., Lundkvist P., Jansson P.A. et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: A double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2018; 61(9): 1923–34. <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4675-2>.
70. Choi D.H., Jung C.H., Mok J.O. et al. Effect of dapagliflozin on alanine aminotransferase improvement in type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018; 33(3): 387–94. <https://dx.doi.org/10.3803/EnM.2018.33.3.387>.
71. Kinoshita T., Shimoda M., Nakashima K. et al. Comparison of the effects of three kinds of glucose-lowering drugs on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label, three-arm, active control study. *J Diabetes Investig.* 2020; 11(6): 1612–22. <https://dx.doi.org/10.1111/jdi.13279>.
72. Cho K.Y., Nakamura A., Omori K. et al. Favorable effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on non-alcoholic fatty liver disease compared with pioglitazone. *J Diabetes Investig.* 2021; 12(7): 1272–77. <https://dx.doi.org/10.1111/jdi.13457>.
73. Gastaldelli A., Repetto E., Guja C. et al. Exenatide and dapagliflozin combination improves markers of liver steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22(3): 393–403. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.13907>.
74. Koutsovasilis A., Sotiropoulos A., Peppas T. et al. Effectiveness of dapagliflozin in nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes patients compared to sitagliptin and pioglitazone. *Proceedings of the EASD Meeting-2017.* 2017; (1): 12.
75. Shimizu M., Suzuki K., Kato K. et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(2): 285–92. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.13520>.
76. Ribeiro Dos Santos L., Baer Filho R. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease with dapagliflozin in non-diabetic patients. *Metabol Open.* 2020; 5: 100028. <https://dx.doi.org/10.1016/j.metop.2020.100028>.
77. Takase T., Nakamura A., Miyoshi H. et al. Amelioration of fatty liver index in patients with type 2 diabetes on ipragliflozin: an association with glucose-lowering effects. *Endocr J.* 2017; 64(3): 363–67. <https://dx.doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0295>.
78. Seko Y., Sumida Y., Tanaka S. et al. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on liver function tests in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res.* 2017; 47(10): 1072–78. <https://dx.doi.org/10.1111/hepr.12834>.
79. Ito D., Shimizu S., Inoue K. et al. Comparison of ipragliflozin and pioglitazone effects on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized, 24-week, open-label, active-controlled trial. *Diabetes Care.* 2017; 40(10): 1364–72. <https://dx.doi.org/10.2337/dc17-0518>.
80. Han E., Lee Y.H., Lee B.W. et al. Ipragliflozin additively ameliorates non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes controlled with metformin and pioglitazone: A 24-week randomized controlled trial. *J Clin Med.* 2020; 9(1): 259. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9010259>.
81. Takahashi H., Kessoku T., Kawanaka M. et al. Ipragliflozin improves the hepatic outcomes of patients with diabetes with NAFLD. *Hepatol Commun.* 2022; 6(1): 120–32. <https://dx.doi.org/10.1002/hep4.1696>.
82. Inoue M., Hayashi A., Taguchi T. et al. Effects of canagliflozin on body composition and hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig.* 2019; 10(4): 1004–11. <https://dx.doi.org/10.1111/jdi.12980>.
83. Cusi K., Bril F., Barb D. et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(4): 812–21. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.13584>.
84. Itani T., Ishihara T. Efficacy of canagliflozin against nonalcoholic fatty liver disease: A prospective cohort study. *Obes Sci Pract.* 2018; 4(5): 477–82. <https://dx.doi.org/10.1002/osp4.294>.
85. Shibuya T., Fushimi N., Kawai M. et al. Luseogliflozin improves liver fat deposition compared to metformin in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: A prospective randomized controlled pilot study. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(2): 438–42. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.13061>.
86. Sumida Y., Murotani K., Saito M. et al. Effect of luseogliflozin on hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: A prospective, single-arm trial (LEAD trial). *Hepatol Res.* 2019; 49(1): 64–71. <https://dx.doi.org/10.1111/hepr.13236>.
87. Wilkison B., Cheatham B., Walker S. et al. Remogliflozin etabonate reduces FIB-4 and NAFLD Fibrosis Scores in type 2 diabetic subjects. *Hepatology.* 2016; [Suppl 1]: 548A.
88. Takeshita Y., Honda M., Harada K. et al. Comparison of tofogliflozin and glimepiride effects on nonalcoholic fatty liver disease in participants with type 2 diabetes: A randomized, 48-week, open-label, active-controlled trial. *Diabetes Care.* 2022; 45(9): 2064–75. <https://dx.doi.org/10.2337/dc21-2049>.
89. Yoneda M., Honda Y., Ogawa Y. et al. Comparing the effects of tofogliflozin and pioglitazone in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus (ToPiND study): A randomized prospective open-label controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021; 9(1): e001990. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001990>.
90. Yoneda M., Kobayashi T., Honda Y. et al. Combination of tofogliflozin and pioglitazone for NAFLD: Extension to the ToPiND randomized controlled trial. *Hepatol Commun.* 2022; 6(9): 2273–85. <https://dx.doi.org/10.1002/hep4.1993>.
91. Sattar N., Fitchett D., Hantel S. et al. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: Results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Diabetologia.* 2018; 61(10): 2155–63. <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4702-3>.
92. Shao S.C., Kuo L.T., Chien R.N. et al. SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver diseases: an umbrella review of systematic reviews. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020; 8(2): e001956. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001956>.
93. Kuchay M.S., Krishan S., Mishra S.K. et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial (E-LIFT trial). *Diabetes Care.* 2018; 41(8): 1801–8. <https://dx.doi.org/10.2337/dc18-0165>.
94. Kahl S., Gancheva S., Straßburger K. et al. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: A randomized, double-blind, phase 4, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2020; 43(2): 298–305. <https://dx.doi.org/10.2337/dc19-0641>.
95. Lai L.L., Vethakkan S.R., Nik Mustapha N.R. et al. Empagliflozin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci.* 2020; 65(2): 623–31. <https://dx.doi.org/10.1007/s10620-019-5477-1>.

96. Chehrehgosha H., Sohrabi M.R., Ismail-Beigi F. et al. Empagliflozin improves liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Ther.* 2021; 12(3): 843–61. <https://dx.doi.org/10.1007/s13300-021-01011-3>.
97. Taheri H., Malek M., Ismail-Beigi F. et al. Effect of empagliflozin on liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease without diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Adv Ther.* 2020; 37(11): 4697–708. <https://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01498-5>.
98. Gallo S., Calle R.A., Terra S.G. et al. Effects of ertugliflozin on liver enzymes in patients with type 2 diabetes: A post-hoc pooled analysis of phase 3 trials. *Diabetes Ther.* 2020; 11(8):1849–60. <https://dx.doi.org/10.1007/s13300-020-00867-1>.
99. Harrison S.A., Manghi F.P., Smith W.B. et al. Licogliflozin for nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Nat Med.* 2022; 28(7):1432–38. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-01861-9>.

Поступила/Received: 01.08.2023

Принята в печать/Accepted: 30.09.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Вероника Александровна Приходько, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А.

E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Сергей Владимирович Оковитый, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А.

E-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Александр Николаевич Куликов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

E-mail: ankulikov2005@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>

ABOUT THE AUTHORS:

Veronika A. Prikhodko, assistant at the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 14 lit. A Professora Popova Str.

E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Sergey V. Okovity, MD, professor, head of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 14 lit. A Professora Popova Str.

E-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Alexander N. Kulikov, MD, professor, head of the Department of propaedeutics of internal diseases, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 6–8 Lva Tolstogo Str.

E-mail: ankulikov2005@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>