

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2: РИСК КЕТОАЦИДОЗА

Т. М. Букатина, А. С. Казаков, Н. Ю. Вельц, М. А. Дармостукова,
Е. Ю. Колесникова, Р. Н. Аляутдин, Б. К. Романов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерство здравоохранения Российской Федерации,
127051, Москва, Россия

Статья поступила 10.04.2016. Принята к печати 21.04.2016

Резюме: Ингибиторы SGLT2 образуют новый класс гипогликемических препаратов. Несмотря на благоприятные фармакокинетические свойства, на данный момент существует неоднозначное мнение относительно их безопасности. Это связано с увеличением количества сообщений в FDA и EMA о риске развития серьезной нежелательной реакции – кетоацидоза, который не указан в инструкции в числе возможных побочных эффектов. На фоне терапии ингибиторами SGLT2 кетоацидоз у пациентов с сахарным диабетом 2 типа развивается на фоне умеренного повышения уровня глюкозы (200 мг/дл/11,1 ммоль/л). В статье рассматриваются сообщения о кетоацидозе, обусловленном угнетением SGLT2 и описываются предположительные внутренние патофизиологические механизмы, связанные с этим классом лекарственных средств.

Ключевые слова: ингибиторы SGLT2, кетоацидоз, сахарный диабет 2 типа, механизмы.

Библиографическое описание: Букатина ТМ, Казаков АС, Вельц НЮ, Дармостукова МА, Колесникова ЕЮ., Аляутдин РН, Романов БК.. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: риск кетоацидоза. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (2):40–47.

Селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) образуют новую группу гипогликемических лекарственных средств, действие которых связано с уменьшением реабсорбции глюкозы в почках за счет обратимой блокады специфических транспортных систем.

Первым представителем этой фармакологической группы препаратов стал дапаглифлозин, зарегистрированный в Европе в ноябре 2012 г. в качестве дополнительного средства к диете и физическим упражнениям в комбинации с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин, а также для применения в виде монотерапии у больных диабетом при непереносимости метформина. В 2013 году FDA США одобрило канаглифлозин, а в 2014 году эмпаглифлозин и дапаглифлозин для терапии сахарного диабета 2 типа [1, 2].

Лекарственные средства этой группы на данный момент разрешены для применения в качестве монотерапии или в комбинации с метформином, препаратами сульфонилмочевины (СМ), пиоглитазоном или инсулином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [3]. Ингибиторы SGLT2 рекомендованы в качестве дополнения к метформину наряду с други-

ми препаратами, такими как СМ, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП 4), производных тиазолидиндиона и базального инсулина. Также ингибиторы SGLT2 могут использоваться как второй дополнительный препарат к указанным выше [4].

У большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа имеет место прогрессирующее ухудшение функции бета-клеток, что делает необходимым последующее добавление инсулина [5].

Показано, что за 6-летний период у ~53% пациентов, получавших препараты СМ, стала необходима дополнительная терапия инсулином.

Комбинирование инсулина с пероральными антидиабетическими препаратами, такими как СМ, метформин или пиоглитазон позволяет снизить дозу инсулина. Метформин может предотвращать увеличение веса, связанное с инсулином при использовании этой комбинации.

Рекомендуется прекращать назначение СМ при использовании базальной дозы инсулина и при увеличении прандиального инсулина [6].

Производные СМ могут вызывать увеличение веса и увеличение риска гипогликемии

при использовании в сочетании с инсулином. Комбинирование тиазолидиндиона с инсулином связано с увеличением веса, отеками и повышенным риском развития застойной сердечной недостаточности [7]. В настоящее время комбинированная терапия инкретинами, агонистами GLP-1 рецепторов, ингибиторами DPP4 и инсулином обеспечивает контроль уровня глюкозы, массы тела, и дозы инсулина [4].

Новая группа лекарственных веществ, ингибиторы SGLT2, обладают благоприятными свойствами, которые теоретически делают их почти идеальными средствами для использования с инсулином: возможность перорального введения, существенное снижение уровня гемоглобина A1c (HbA1c), снижение веса и систолического артериального давления.

Применение препаратов этой группы выявило их превосходство по сравнению со стандартным лечением пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. У здоровых взрослых людей фильтруется почками каждый день приблизительно 180 г глюкозы, практически все из которых реабсорбируются и возвращаются в кровоток. Это достигается за счет активности связанных с натрием транспортных белков SGLT2 и SGLT1, расположенных в проксимальных извитых канальцах почек [1]. Эти белки связаны с мембраной клеток и способны транспортировать глюкозу против градиента концентрации. Основная часть отфильтрованной глюкозы (до 90%) поглощается SGLT2 в проксимальной части канальцев (сегменты 1 и 2). SGLT2 имеет низкое сродство к глюкозе, но высокую транспортную емкость за счет их значительной плотности, поэтому может транспортировать глюкозу в клетки канальца достаточно быстро. Оставшаяся в моче глюкоза реабсорбируется SGLT1, который расположен дистальнее вдоль канальца. SGLT1 имеет высокое сродство к глюкозе, но низкую транспортную мощность. Это определяет функцию SGLT1 как «чистильщика», дополняющего функции SGLT2 и транспортирующего в клетки эпителия около 10% профильтрованной глюкозы. Действие SGLT2 и SGLT1 не зависит от инсулина. Поглощаемая клетками эпителия почечных канальцев глюкоза возвращается в кровь через системы облегченного транспорта глюкозы, известные как GLUT4 [8, 9]. Система SGLT не зависит от инсулина, в отличие от GLUT4.

При сахарном диабете повышение уровня глюкозы в плазме крови приводит к увеличению количества отфильтрованной в первичную мочу глюкозы до уровня, когда транспортные возможности белков SGLT2 и SGLT1 достигают насыщения и реабсорбция глюкозы обеспечивается на максимальной мощности. Любое дальнейшее увеличение содержания глюкозы в плазме крови, например, как в случае неконтролируемого сахарного диабета 2 типа, приводит к избытку глюкозы в фильтрате. При этом транспортные системы апикальной мембраны не в состоянии вернуть в кровь всю профильтровавшуюся из плазмы глюкозу, что приводит к развитию глюкозурии. Порог глюкозурии является переменной величиной, но обычно появление глюкозы в моче наблюдается при ее концентрации в плазме крови приблизительно 200 мг/дл. У здоровых людей, порог появления глюкозы в моче обычно не превышает, однако в литературе описана редкая патология — семейная почечная глюкозурия, вызванная утратой функции транспортной системы в результате мутации в гене SGLT2. Эта генетическая патология протекает, как правило, бессимптомно и не связана с развитием диабета [10, 11].

При диабете 2 типа повышение уровня глюкозы в крови обусловлено ее поступлением из печени, и реабсорбцией в почках, значительно более выраженной по сравнению с нормой. Реабсорбция глюкозы в почках на фоне диабета может возрастать и превышать на 20% показатели в норме. Это приводит к тому, что на фоне выраженной гипергликемии глюкоза в моче может не определяться. При диабете отмечена повышенная экспрессия мРНК SGLT2.

Таким образом, блокада транспортной системы SGLT2 вносит вклад в снижение уровня глюкозы в крови.

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы и находятся в обращении ингибиторы SGLT2 под торговыми наименованиями:

- «Инвокана» (канаглифлозин),
- «Форсига» (дапаглифлозин),
- «Джардинс®» (эмпаглифлозин) [12].

Канаглифлозин показан для лечения сахарного диабета 2 типа у взрослых больных в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии и в составе

комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. При монотерапии и при дополнении к терапии метформином, метформином и производными СМ, а также метформином и пиоглитазоном согласно их инструкциям по применению могут развиваться следующие нежелательные реакции: запор, жажда, сухость во рту, полиурия и поллакиурия (включая увеличение объема выделяемой мочи и никтурию), императивные позывы к мочеиспусканию, инфекция мочевыводящих путей (включая цистит и инфекции почек), уросепсис, баланит и баланопостит (включая кандидозный баланит и генитальные грибковые инфекции), вульвовагинальный кандидоз (включая вульвовагинальные грибковые инфекции, вульвовагинит а также вульвит и генитальные грибковые инфекции), вагинальные инфекции, постуральное головокружение, ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия, обезвоживание и обмороки, кожная сыпь и крапивница.

При применении канаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином или производными СМ увеличивается риск развития гипогликемии. Могут наблюдаться следующие изменения лабораторных показателей: повышение концентрации сывороточного калия, креатинина и мочевины сыворотки, ЛПНП, гемоглобина, снижение сывороточной концентрации мочевой кислоты [12].

Дапаглифлозин назначается для лечения сахарного диабета 2 типа у взрослых больных в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с метформином, производными СМ (включая в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (включая в комбинации с метформином), инсулином (включая в комбинации с одним или двумя гипогликемическими средствами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данном лечении, стартовая комбинированная терапия с метформином. При его назначении могут развиваться следующие побочные реакции: вульвовагинит, баланит, инфекция мочевыводящих путей, вульвовагинальная грибковая инфекция, вагинальная инфекция, вульвовагинальный кандидоз, грибковая инфекция половых органов, генитальный кандидоз,

кандидозный баланит, инфекция полового члена, бактериальный вагинит, вульвит, абсцесс вульвы, пиелонефрит, вульвовагинальный зуд, дизурия, полиурия, никтурия, поллакиурия, усиление диуреза, тошнота, запор, лекарственный гепатит, аутоиммунный гепатит, повышенное потоотделение, боль в спине, снижение объема циркулирующей крови, жажда, головокружение, сыпь, обезвоживание, гиповолемия, артериальная гипотензия, аллергические реакции. Могут наблюдаться следующие изменения лабораторных показателей: дислипидемия, повышение значения гематокрита, повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови [12].

Эмпаглифлозин имеет такие же показания к применению, как и канаглифлозин и на фоне его применения могут развиваться следующие побочные реакции: вагинальный кандидоз, вульвовагинит, гипогликемия (при совместном применении с производными сульфаниламочевина и инсулином), гиповолемия, учащенное мочеиспускание [12].

Несмотря на то, что препараты этого класса предполагают новые возможности в лечении СД 2 типа, прежде всего новый, не зависящий от инсулина механизм действия, отсутствие негативного влияния на массу тела и даже небольшое ее снижение, благоприятные фармакокинетические свойства и в целом хорошую переносимость, на сегодняшний момент, эксперты высказывают неоднозначное мнение относительно профиля безопасности и оценки соотношения «риск-польза» при применении зарегистрированных ингибиторов SGLT2 [13–16]. Одна из причин — это увеличение количества публикаций в научных журналах и сообщений, поступающих в FDA, регуляторные органы безопасности лекарственных средств стран Европы о риске развития диабетического кетоацидоза. Данная нежелательная реакция не указана в инструкциях по применению ни для одного из препаратов класса ингибиторов SGLT2 котранспортеров.

Как известно, диабетический кетоацидоз является одним из угрожающих жизни осложнений сахарного диабета, характеризующийся гипергликемией, ацидозом, кетонемией или кетонурией, развивающимся при дефиците инсулина в сочетании с эффектами повышения контринсулярных гормонов (катехоламины, глюкагон, кортизол и гормон

роста). Триадой симптомов эугликемического диабетического кетоацидоза являются метаболический ацидоз, кетоз, нормогликемия. Сопутствующими факторами его развития могут быть недостаточное питание и злоупотребление алкоголем. За счет увеличения почечной глюкозурии нормогликемия может поддерживаться при абсолютном или относительном дефиците инсулина, а также его отсутствии. Основную группу риска составляют больные СД 1 типа, в редких случаях пациенты с диагнозом СД 2 типа. Основываясь на фармакологии и механизме действия ингибиторов SGLT2, возможны несколько предположительных биологических механизмов, которые могут привести к увеличению потенциала препаратов данного класса в риске развития диабетического кетоацидоза. Несмотря на то, что большинство описанных случаев развития кетоацидоза при применении ингибиторов SGLT2 связывают с сопутствующими факторами, существуют внутренние метаболические эффекты ингибиторов SGLT2, которые могут способствовать развитию данного осложнения.

Диабетический кетоацидоз диагностировался у ряда больных сахарным диабетом 2 типа во время второй и третьей фазы клинического исследования тофоглифлозина. Исследования на грызунах показали, что ингибиторы SGLT2 могут приводить к увеличению содержания в-оксимасляной кислоты при полном голодании и при ограничении их в пище.

Установлено, что эмпаглифлозин способствует увеличению концентраций в-оксимасляной кислоты в плазме крови и моче, а также неэтерифицированных жирных кислот (NEFA) при голодании или недостаточности питания, что может привести к активации липолиза и повышению уровня жирных кислот и как следствие к образованию кетоновых тел. Это еще более важно при относительной недостаточности инсулина или малом потреблении углеводов [16]. При ингибировании SGLT2 повышается концентрация ионов Na^+ в жидкости почечных канальцев в результате снижения их реабсорбции. Увеличение положительного электрического заряда в просвете канальцев может привести к активации отрицательно заряженных кетоновых тел, приводящее к снижению клиренса кетонов мочи. В результате уровень кетонов в плазме увеличивается. Это может затруднить (в сочетании с нормогликемией) раннюю диагностику кетоацидоза у пациентов [16].

В недавних исследованиях на животных установлено, что ингибирование SGLT2 транспортеров может привести к усилению печеночного кетогенеза. Предполагают, что это может быть связано с увеличением секреции киссептина-1 в печени. Экспрессированные SGLT2 транспортеры в альфа-клетках поджелудочной железы могут участвовать в механизме регуляции чувствительности к глюкозе б-клеток поджелудочной железы. Ингибирование этого процесса приводит к увеличению секреции глюкагона [16].

Постмаркетинговые сведения о развитии диабетического кетоацидоза у пациентов с диагнозом сахарный диабет 1 и 2 типов на фоне приема канаглифлозина, дапаглифлозина или эмпаглифлозина в международные регуляторные органы стали поступать почти сразу после их регистрации и введения в клиническую практику. Следует отметить, что назначение ингибиторов SGLT2 у больных сахарным диабетом 1 типа — незарегистрированное показание.

С марта 2013 года по май 2015 год в управление контроля качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США поступило 73 сообщения о развитии диабетического кетоацидоза у больных сахарным диабетом на фоне применения ингибиторов SGLT2 [17]. По состоянию на июнь 2015 года в Европейскую базу данных по фармаконадзору (Eudravigilance, EV) поступило 147 сообщений о случаях диабетического кетоацидоза: 96 случаев связаны с назначением канаглифлозина, 46 сообщений — с дапаглифлозином и 5 случаев — с эмпаглифлозином. Из них в 50 случаях диабетический кетоацидоз диагностировали у больных сахарным диабетом 2 типа [16, 17]. Согласно представленным данным, средний промежуток времени развития данного осложнения составляет две недели с момента начала приема ингибитора SGLT2. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа отмечается атипичность в клинической манифестации: 200 мг/дл или 11,1 ммоль/л, тогда как диабетический кетоацидоз развивается при гликемии выше 250 мг/дл (13,9 ммоль/л). Отмечается высокий уровень метаболического ацидоза, сопровождавшийся повышенным содержанием кетонов в крови или моче. Такая атипичная клиническая картина диабетического кетоацидоза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа может приводить к задержке диагностики и начала лечения. Развитие диабетического кетоацидоза сопровождалось инфекциями, уросепсисом, травмами, снижением

потребления жидкости и снижением дозы инсулина. Кроме гипoinsулинемии, выделяют такие потенциальные факторы, способствующие развитию метаболического ацидоза, как гиповолемия, острая почечная недостаточность, гипоксемия, снижение перорального приема препаратов и употребление алкоголя в анамнезе. Тем не менее, примерно в половине случаев пусковые факторы развития диабетического кетоацидоза не установлены [17, 18].

Ингибиторы SGLT2, новый класс гипогликемических средств, снижающих реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах и увеличивающих ее экскрецию с мочой с последующим снижением уровня глюкозы в плазме крови. При правильном использовании у больных сахарным диабетом 2 типа, они проявляют терапевтические преимущества по сравнению с другими гипогликемическими средствами: уменьшение массы тела, низкий риск развития гипогликемии, умеренное снижение систолического артериального давления.

Заключение. Представленные данные свидетельствуют о том, что ингибиторы SGLT2 могут быть связаны с диабетическим кетоацидозом из-за наличия вторичных кетогенных эффектов по отношению к липолизу и гипергликемии. Данные свойства ингибиторов SGLT2 могут являться дополнительным фактором, в присутствии других сопутствующих условий, для возникновения диабетического кетоацидоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jung CH, Jang JE, et al. A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT2 Inhibitor. *Diabetes Metab J*. 2014; **38**(4): 261–273.
2. Ушкалова ЕА. Новый класс антидиабетических препаратов — ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров. *Фарматека*. 2013; **16**:33–36.
3. Городецкий ВВ, Городецкая ГИ, Ших ВЕ и соавт. Возможности медикаментозной модуляции изоферментов цитохрома Р-450, метаболизирующих препараты сульфонилмочевины. *Вестник «Научного центра экспертизы средств медицинского применения»*. 2014; **4**:22–26.
4. Нурбекова АА. Канаглифлозин — новый препарат для лечения сахарного диабета. *Medicine*. 2015; **12**:53–62.
5. Strojek KH, Yoon KH, Hruby V et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2011; **13**: 928–38.
6. Matthews DR, Fulcher G, Perkovic V et al. Efficacy and safety of canagliflozin (CAN), an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2), added on to insulin therapy +/- oral agents in type 2 diabetes [abstract 764]. *Diabetologia*. 2012; **55**: 314.
7. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; **5**:133–41.
8. Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. *Physiol Rev*, 1994. **74**:993–1026.
9. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev*, 2011; **91**:733–94.
10. Santer R, Kinner M et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol*, 2003; **14**:2873–82.
11. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; **5**:133–41.
12. Канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин. ГРЛС. Инструкции по применению. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx/>
13. Lamos EM, Younk LM, Davis SM. Canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013; **9**(6): 763–75.
14. Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2012; **5**:313–27.
15. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; **100**(8): 2849–52.
16. Surya PR, Wilding JP. SGLT2 inhibition and ketoacidosis — should we be concerned?, *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2015; **15**:155–158.
17. Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/#>.
18. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections (03.12.2015 г.). [Электронный ресурс]. URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm>.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2

Букатина Татьяна Михайловна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

Казаков Александр Сергеевич. Начальник научно-методического отдела
Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

Вельц Наталья Юрьевна. Научный сотрудник научно-методического отдела
Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук

Дармостукова Мария Андреевна. Старший научный сотрудник Отдела экспертизы безопасности
МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

Колесникова Елена Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-аналитического отдела
Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

Алутдин Ренад Николаевич. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств,
д-р. мед. наук

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Букатина Татьяна Михайловна,
Bukatina@expmed.ru

INHIBITORS OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2: RISK OF KETOACIDOSIS

T. M. Bukatina, A. S. Kazakov, N. Yu. Velts,
M. A. Darmostukova, E. Yu. Kolesnikova, R. N. Alyautdin, B. K. Romanov

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the
Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

Abstract: SGLT2 inhibitors form a new class of hypoglycemic drugs. Despite of the pharmacodynamic profile, at the moment the opinion about their safety is controversial. This is due to increased number of reports given by FDA and EMA on the risk of serious adverse reactions — ketoacidosis, which is not specified in the instruction as a possible adverse effects. Ketoacidosis in patients with type 2 diabetes on therapy with SGLT2 inhibitors was appeared at moderately elevated glucose levels (200 mg/dL/11.1 mmol/L). The article deals with reports of ketoacidosis, caused by inhibition of SGLT2 and describes the alleged internal pathophysiological mechanisms associated with its development.

Key words: inhibitors of SGLT2, ketoacidosis, type 2 diabetes, mechanisms.

For citation: Bukatina TM, Alyautdin RN, Kazakov AS, Velts NYu, Darmostukova MA. Inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2: risk of ketoacidosis. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (2):40–47.

REFERENCES

1. Jung CH, Jang JE, et al. A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT2 Inhibitor. *Diabetes Metab J*. 2014; **38**(4): 261–273.
2. Ushkalova EA. A new class of antidiabetic drugs — inhibitors of sodium-glucose cotransporter. *Farmateka*. 2013; **16**: 33–36.
3. Gorodetskiy VV, Gorodetskaya GI, Shikh EV et al. Opportunities for pharmacological modulation cytochrome P450 isoenzymes metabolizing sulfonurea derivatives. *Scientific Centre for Evaluation of Medicinal Products Bulletin*. 2014; **4**: 22–26.
4. Nurbekova AA. Canagliflozin — a new drug for the treatment of diabetes. *Medicine*. 2015; **12**: 53–62.
5. Strojek KH, Yoon KH, Hrubá V et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2011; **13**: 928–38.
6. Matthews DR, Fulcher G, Perkovic V et al. Efficacy and safety of canagliflozin (CAN), an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2), added-on to insulin therapy +/- oral agents in type 2 diabetes [abstract 764]. *Diabetologia*. 2012; **55**: 314.
7. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; **5**: 133–41.
8. Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. *Physiol Rev*, 1994. **74**: 993–1026.
9. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev*, 2011; **91**: 733–94.
10. Santer R, Kinner M et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol*, 2003; **14**: 2873–82.
11. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; **5**: 133–41.
12. State Register of Medicinal Products. Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin. Instructions for use. [Electronic resource]: URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx/>

13. Lamos EM, Younk LM, Davis SM. Canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013; **9**(6): 763–75.
14. Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2012; **5**: 313–27.
15. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; **100**(8): 2849–52.
16. Surya PR, Wilding JP. SGLT2 inhibition and ketoacidosis — should we be concerned?, *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2015; **15**: 155–158.
17. Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. [Electronic source]. URL: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/#>.
18. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections (03.12.2015 г.). [Electronic source]. URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm>.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Petrovsky Boulevard 8-2, Moscow, 127051, Russian Federation.

Bukatina TM. Senior research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety. PhD.

Kazakov AS. Head of the Department of Science and Methodology of the Centre of Expertise of Drugs Safety. PhD.

Velts NY. Research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety. PhD.

Darmostukova MA. Senior research scientist of Centre of expertise of Drug Safety.

Kolesnikova EYu. Senior research scientist of Centre of expertise of Drug Safety.

Alyautdin RN. Director of Center of Expertise of Drug Safety. MD, PhD, DSc, Prof.

Romanov BK. Deputy Director General of Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products».