

ИНГИБИТОРЫ КО-ТРАНСПОРТЕРОВ SGLT-2: КОНТРОЛЬ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ И НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА

А. А. Володин¹, М. Л. Максимов², В. Г. Слободян², Р. Н. Аляутдин²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы
средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Статья поступила 15.12.2016. Принята к печати 28.01.2017

Резюме: Несколько лет назад появился принципиально новый инсулиннезависимый подход к лечению СД 2 — снижение уровня гликемии путем ингибирования белков ко-транспортеров SGLT-2 (sodium glucose transporter) в проксимальных канальцах почек, которые отвечают за обратную реабсорбцию глюкозы. ЛС группы ингибиторов SGLT-2 ко-транспортеров эффективны как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. При этом, по результатам проведенных рандомизированных контролируемых клинических исследований, терапия данным классом ЛС хорошо переносилась. Частота случаев гипогликемии статистически не отличалась от частоты случаев гипогликемии в группе плацебо. На фоне терапии наблюдалось стабильное снижение массы тела у пациентов с СД 2 типа. Терапия ЛС класса ингибиторов SGLT-2 ко-транспортеров сопровождалась снижением артериального давления и массы тела. Данный класс ЛС может играть потенциально важную роль на ранних этапах развития диабетической нефропатии, обладая потенциальным нефропротективным действием, работая на уровне снижения внутриклубочкового давления одного нефрона. Инсулиннезависимый механизм действия и низкий риск гипогликемии делает ингибиторы SGLT-2 ко-транспортеров эффективным и безопасным дополнением к существующим методам контроля уровня гликемии у больных СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет; SGLT-2; монотерапия; безопасность; нефропротекция; гипогликемия.

Библиографическое описание: Володин АА, Максимов МЛ, Слободян ВГ, Аляутдин РН. Ингибиторы ко-транспортеров SGLT-2: контроль уровня гликемии и нефропротективные свойства. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5 (1): 11–26.

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных заболеваний, представляющих серьезную проблему для национальных систем здравоохранения. В Российской Федерации на 31 декабря 2012 г. по обращаемости было зарегистрировано 3 779 423 больных СД, из них 3 453 680 (91,4 %) пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) [1].

Растущий уровень гипергликемии при СД 2 типа ассоциируется с нарастающей инсулинрезистентностью и относительно или абсолютно нарушенной чувствительностью к инсулину. Большинство лекарственных средств (ЛС), применяющихся при терапии СД 2 типа, имеют инсулинзависимый механизм действия, целью которого является либо стимуляция секреции инсулина, либо улучшение метаболизма глюкозы [2].

На сегодняшний день для терапии СД 2 типа применяются следующие группы ЛС:

бигуаниды (метформин), производные сульфаниламочевинны ииГПП-1 (эксенатид, лираглутид), ингибиторы ДПП4 (саксаглиптин, вилдаглиптин), ингибиторы α -глюкозидазы (акарбоза), глиниды (репаглинид, натеглинид), инсулин [3, 4].

Принципиально новым инсулиннезависимым подходом к лечению СД 2 является снижение уровня гликемии путем ингибирования белков ко-транспортеров SGLT-2 (sodium glucose transporter) в проксимальных канальцах почек, которые отвечают за реабсорбцию глюкозы [5, 8, 15].

В Российской Федерации по состоянию на начало 2017 г. зарегистрированы три препарата данной новой фармакологической группы: дапаглифлозин (Форсига[™]), канаглифлозин (Инвокана[™]) и эмпаглифлозин (Джардинс[™]) — ингибиторы белков ко-транспортеров SGLT-2 в проксимальных канальцах почек [22, 30, 38].

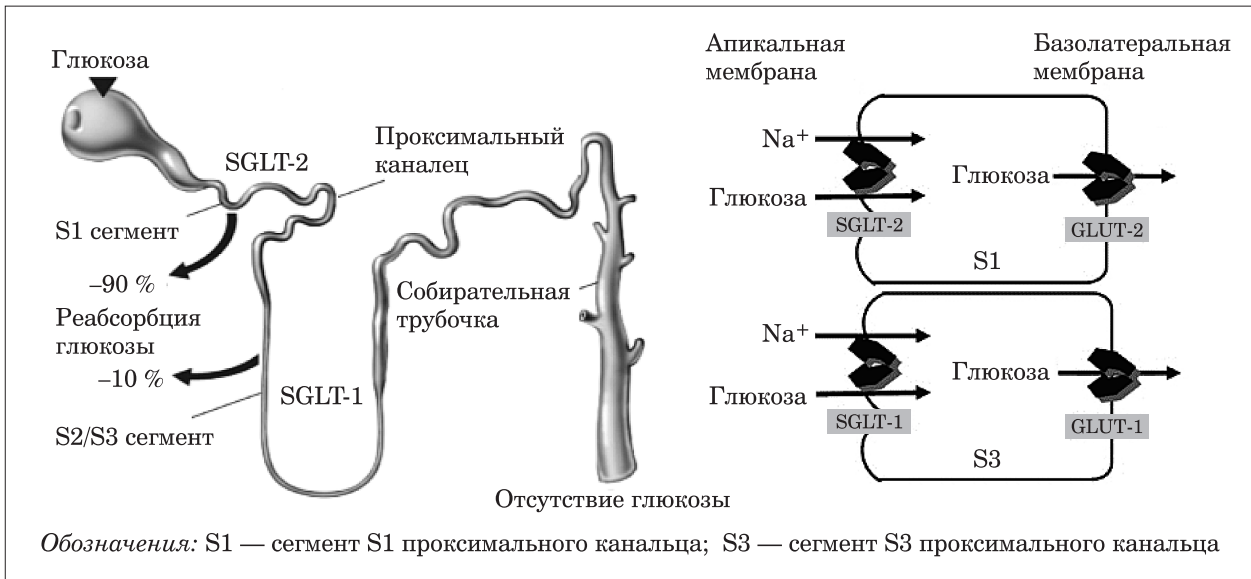


Рис. 1. Процесс реабсорбции глюкозы в проксимальном отделе нефрона. Адаптировано из [7, 11]

Механизм действия препаратов группы SGLT-2 ингибиторов

Важнейшая физиологическая роль почек состоит в утилизации и возвращении в кровоток всей потребленной глюкозы с целью недопущения выведения ее с мочой и предотвращения энергетических потерь. Количество глюкозы фильтруемой в клубочке (фильтрационная нагрузка), определяется как произведение концентрации глюкозы в плазме и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Увеличение концентрации глюкозы в крови ведет к линейному увеличению фильтрационной нагрузки [6, 14, 16].

Концентрация глюкозы в плазме, выше которой глюкоза начинает выделяться с мочой, называется почечным порогом. В физиологических условиях, при нормальной СКФ, почечный порог составляет в среднем 180 мг/дл (9,9 ммоль/л) [15, 17].

90 % всей глюкозы, фильтрующейся в первичную мочу, реабсорбируется в сегментах S1 и S2 проксимального канальца нефрона посредством белка ко-транспортера SGLT-2, отвечающего за совместный транспорт глюкозы и Na^+ . Оставшиеся 10 % глюкозы захватываются системой SGLT-1, локализованной в сегменте S3 проксимального канальца нефрона. В отличие от SGLT-2 SGLT-1 ко-транспортер обладает меньшей мощностью, но большей афинностью к глюкозе. Транспорт глюкозы осуществляется (см. рис. 1) только совместно с транспортом ионов Na^+ [11, 12, 13, 18, 20].

Препараты группы SGLT-2 ингибиторов блокируют SGLT-2 — белки ко-транспортеры в проксимальных канальцах почек. Это приводит к повышению экскреции глюкозы с мочой и, как следствие, снижению уровня гликемии крови [5, 8, 18, 19].

Ранние исследования в области влияния на обратный захват глюкозы в почечных канальцах были связаны с флоризином. О-гликозид флоризин хорошо изученное вещество, имеющее глюкозурический эффект. Флоризин является неселективным ингибитором ко-транспортеров SGLT. Применение флоризина у кроликов с моделью СД 2 типа показало снижение уровня глюкозы плазмы, подтверждая эффективность данного механизма действия. Но флоризин не может рассматриваться как потенциальное лекарство-кандидат для терапии СД 2 типа ввиду отсутствия селективности по отношению к SGLT-2 и метаболической неустойчивости. К тому же флоризин метаболизируется гликозидазами тонкого кишечника до флоритина, который в свою очередь является потенциальным ингибитором переносчиков GLUT-1, локализованных в различных тканях организма, в том числе и ЦНС [9, 10].

На рубеже XX и XXI веков разрабатывались соединения с селективностью по отношению к SGLT-2, что привело к разработке ряда производных флоризина и открытию ряда молекул, впоследствии успешно прошедших клинические испытания и доказавшие свою эффективность и безопасность [21, 22].

Белки ко-транспортеры SGLT-1 помимо проксимального отдела канальцев почек также локализованы в тонком кишечнике. У людей с мутацией в гене, кодирующем SGLT-1, может наблюдаться глюкозо-галактозная мальабсорбция. Это состояние также часто сопровождается дегидратацией организма и диареей. У данных больных глюкозурия либо слабо выражена, либо отсутствует, что свидетельствует о преимущественной роли SGLT-1 ко- транспортеров в тонком кишечнике и менее выраженной роли, как белка переносчика, в почках. У пациентов с мутацией в гене, кодирующем белки SGLT-2, обратная ситуация: глюкозурия имеет выраженный характер без нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта [7].

Препараты группы SGLT-2 ингибиторов. Краткое описание

Эмпаглифлозин (Джардинс™) выпускается в дозировках 10 мг и 25 мг. После приема препарата максимальная концентрация действующего вещества в крови достигается через 1,5 часа. Эмпаглифлозин связывается с белками плазмы на 86 %. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетические параметры эмпаглифлозина. Основной путь метаболизма глюкуронидация с участием уридин-5'-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз. Период полувыведения составляет 12,4 часа, что делает возможным режим применения один раз в сутки. Равновесная концентрация действующего вещества в плазме достигается уже после применения пятой дозы препарата. Джардинс™ показан к применению у пациентов с СД 2 типа в качестве монотерапии в случае неадекватного гликемического контроля на фоне диеты и физических упражнений, назначение метформина которым считается нецелесообразным, а также в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля [22, 23].

В клинических исследованиях оценивалась эффективность и безопасность эмпаглифлозина как в качестве монотерапии, так и в качестве дополнения к терапии другими сахароснижающими препаратами [24–29].

В исследовании фазы Ib (408 пациентов) оценивалась эффективность и безопасность

эмпаглифлозина в сравнении с плацебо и метформином у пациентов, ранее не получавших сахароснижающую терапию. Параметры пациентов, включенных в анализ: HbA1c 8 % (среднее значение), ИМТ 28 кг/м². В исследовании изучались дозировки эмпаглифлозина 5 мг, 10 мг и 25 мг. Были получены следующие результаты в отношении снижения HbA1c: –0,4 %; –0,5 %; –0,6 % для доз 5 мг, 10 мг и 25 мг соответственно ($p < 0,0001$). В группе контроля отмечалось незначительное увеличение HbA1c (+0,09 %). В качестве вторичных конечных точек в данном исследовании оценивалось изменение ГПН, изменение массы тела. В группе эмпаглифлозина 25 мг изменение ГПН составило — 1,7 ммоль/л, масса тела снизилась на 2 кг (в сравнении с –0,7 кг в группе контроля) [24].

Также проводилось рандомизированное клиническое исследование (РКИ) эффективности и безопасности применения эмпаглифлозина в качестве монотерапии у пациентов, ранее не получавших сахароснижающей терапии в сравнении с ситаглиптином и плацебо. В исследовании принимали участие пациенты, со средним значением HbA1c 8 % и ИМТ 28 кг/м². К 24 неделе наблюдения изменение HbA1c в группе эмпаглифлозина 10 мг составило –0,7 %, в группе эмпаглифлозина 25 мг –0,9 %. Данный показатель в группе ситаглиптина составил –0,7 % ($p < 0,001$). Во всех исследованиях терапия хорошо переносилась и не увеличивала частоту гипогликемий в сравнении с группой контроля [24].

Эмпаглифлозин в качестве дополнения терапии метформином изучался в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании EMPA — REG MET. В исследование включались пациенты со средним значением HbA1c 8 %, ИМТ 29 кг/м² и периодом заболевания СД 2 типа 5–10 лет. Пациенты были разделены на три группы — эмпаглифлозин 10 мг, 25 мг и плацебо [25]. Снижение HbA1c было более выраженным во всех группах терапии, в сравнении с группой контроля (–0,7 % и –0,8 % для групп эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг соответственно и –0,1 % в группе плацебо). Снижение ГПН в группе эмпаглифлозина 25 мг — 1,2 ммоль/л, снижение массы тела — 2,5 кг, снижение систолического артериального давления — 5 мм. рт. ст., диастолического артериального давления — 1,6 мм. рт. ст. [25].

Эффективность эмпаглифлозина в составе тройной комбинации изучалась в РКИ (666 пациентов) как добавление к терапии у пациентов, с недостаточным гликемическим контролем на метформине и препаратах сульфонилмочевины. Основной период наблюдения 24 недели, с последующим продлением до 52 недель. К концу 24 недели наблюдения снижение HbA1c в группе канаглифлозина составило $-0,7\%$, в сравнении с $-0,2\%$ в группе контроля [26]. К тому же большая пропорция пациентов (26% в группе эмпаглифлозина 10 мг; 32% в группе эмпаглифлозина 25 мг) достигла значения HbA1c -7% . В группе плацебо данное значение составило 9% ($p < 0,001$). Так же было отмечено значительное более выраженное снижение уровней ГПН ($-1,3$ ммоль/л в обеих группах терапии), ПППГ (-2 ммоль/л в обеих группах терапии), снижение массы тела ($-2,2$ кг для 10 мг эмпаглифлозина, $-2,4$ кг для 25 мг эмпаглифлозина) и снижение АД (-4 мм. рт. ст. во всех группах лечения). Данные показатели достигли статистически значимых отличий с группой контроля ($p < 0,05$) [26].

В исследовании со схожим дизайном оценивались эффективность и безопасность эмпаглифлозина при добавлении к терапии метформином и/или пиоглитазоном. В группах эмпаглифлозина (как 25, так и 10 мг) было достигнуто статистически значимое отличие от группы контроля в степени снижения HbA1c: $-0,6\%$ для эмпаглифлозина 10 мг, $-0,7\%$ для эмпаглифлозина 25 мг и $-0,1\%$ для группы плацебо ($p < 0,05$). Интересен тот факт, что степень снижения HbA1c в группе комбинированной терапии эмпаглифлозином, метформином и пиоглитазоном была такой же, как в группе эмпаглифлозина с пиоглитазоном ($-0,7\%$) [27].

В добавлении к терапии инсулином эмпаглифлозин изучался в двух РКИ. Было показано статистически значимое улучшение показателей гликемического контроля в группе эмпаглифлозина (как 10 мг, так и 25 мг) в сравнении с группой контроля. В первом исследовании снижение HbA1c составило $-0,5\%$ в группе эмпаглифлозина 10 мг, $-0,6\%$ в группе эмпаглифлозина 25 мг и $+0,02\%$ в группе плацебо при добавлении к терапии базальным инсулином. Снижение массы тела составило от -2 кг в группе эмпаглифлозина 25 мг и $2,2$ кг в группе эмпаглифлозина 10 мг, в сравнении с увеличением массы тела на

$0,7$ кг в группе контроля. К тому же было отмечено снижение ежедневной дозы инсулина ($-1,2$ Ед в группе 10 мг и $-0,5$ Ед в группе 25 мг) у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо [28]. Во втором исследовании оценивались эффективность и безопасность эмпаглифлозина у пациентов, получавших несколько инъекций инсулина в течение дня. По результатам данного исследования также была показана большая эффективность эмпаглифлозина в сравнении с группой контроля. Так же, как и в первом исследовании было отмечено более выраженное снижение HbA1c, снижение массы тела и снижение ежедневной дозировки инсулина, в сравнении с группой контроля [29].

Во всех исследованиях терапия эмпаглифлозином хорошо переносилась и показала свою эффективность и безопасность [22–29].

Канаглифлозин (Инвокана) — таблетки, покрытые пленочной оболочкой в дозировках 100 мг и 300 мг. Максимальная концентрация действующего вещества в плазме обнаруживается через 1–2 часа после приема препарата. Период полувыведения $10,6 \pm 2,13$ часа и $13,1 \pm 3,28$ часа для доз 100 мг и 300 мг соответственно. Равновесная концентрация наступала после 4–5 дней от начала приема препарата. Фармакокинетические свойства препарата не изменяются в зависимости от приема пищи. Канаглифлозин показан для улучшения гликемического контроля у взрослых больных СД 2 типа, у которых диета и физические нагрузки не обеспечивают адекватного гликемического контроля и применение метформина считается нецелесообразным или противопоказанным, а также в качестве дополнительного средства с другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин, когда они совместно с диетой и физическими нагрузками не обеспечивают адекватного гликемического контроля [30, 31].

В клинических исследованиях канаглифлозин изучался в режиме монотерапии, в качестве добавления к терапии метформином, в качестве добавления к терапии метформином и другим сахароснижающим препаратам, а также в качестве дополнения к инсулин терапии у больных с СД 2 типа. Основной конечной точкой в оценке эффективности канаглифлозина являлось изменение значения HbA1c от базового значения. Также, в качест-

ве вторичных конечных точек, оценивались следующие показатели: изменение глюкозы плазмы натощак (ГПН); пропорция пациентов, достигших значения HbA1c < 7 %; изменение массы тела; изменение артериального давления; изменение уровня липопротеидов сыворотки [32–37].

Эффективность и безопасность канаглифлозина в режиме монотерапии изучалась в исследовании CANTATA-M. В исследовании приняли участие 584 пациента в возрасте от 18 до 84 лет со значением HbA1c от 7 % до 10 %. Значения изменения HbA1c составили –0,77 %; –1,03 % и +0,14 % в группах канаглифлозина 100 мг, 300 мг и плацебо соответственно ($p < 0,0001$ для обеих групп vs. плацебо). Пропорция пациентов, достигших HbA1c < 7 % была статистически выше в группах канаглифлозина как 100 мг, так и 300 мг в сравнении с группой плацебо [32]. Уровень ГПН в группах канаглифлозина был статистически значимо ниже, чем в группе плацебо. В обеих группах терапии было отмечено снижение массы тела пациентов в сравнении с группой плацебо. Улучшение показателей гликемического контроля и массы тела наблюдалось уже к 6 неделе терапии [32].

Эффективность канаглифлозина в качестве дополнения к терапии метформином оценивалась у пациентов с СД 2 типа в возрасте 18–80 лет, с недостаточным контролем гликемии при использовании стабильных доз метформина ≥ 2000 мг (≥ 1500 мг, в случае непереносимости более высоких доз). В исследованиях в общей сложности приняли участие более 1000 пациентов. Снижение HbA1c составило –0,79; –0,94 и –0,17 в группах канаглифлозина 100 мг, 300 мг и плацебо соответственно. Изменение ГПН: –1,5; –2,1 и +0,1 в группах канаглифлозина 100 мг, 300 мг и плацебо соответственно. Снижение массы тела: –3,3 кг; –3,6 кг и –1,1 кг в группах канаглифлозина 100 мг, 300 мг и плацебо соответственно [33].

К 52 неделе наблюдения оба режима терапии канаглифлозином (100 мг и 300 мг один раз в день) показали равную эффективность в качестве терапии добавления к метформину в сравнении с терапией глимепирид + метформин. Изменения уровня HbA1c были следующие: –0,82 % в группе канаглифлозина 100 мг; –0,93 % в группе канаглифлозина 300 мг и –0,81 % в группе глимепирида и метформина. В обеих группах терапии канаг-

лифлозином наблюдалось статистически значимое снижение массы тела по сравнению с группой терапии глимепиридом, где было отмечено увеличение массы тела [34].

Добавление канаглифлозина к терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины у пациентов с недостаточным контролем гликемии на данном режиме терапии (базовое значение HbA1c ≥ 7 % $\leq 10,5$ %) привело к статистически более значимому снижению уровня гликемии, ГПН и массы тела в сравнении с группой плацебо. Также была отмечена большая пропорция пациентов, достигших HbA1c ≥ 7 % в группах канаглифлозина (как 100 мг один раз в день, так и 300 мг) чем в группе плацебо [34].

Эффективность добавления канаглифлозина в дозировке 300 мг к терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины в сравнении с добавлением ситаглиптина в дозировке 100 мг оценивалась в рамках РКИ CANTANA-D2. Изменение HbA1c к 52 неделе наблюдения в группе канаглифлозина составило –1,03 %, в группе ситаглиптина — –0,66 %. Также в группе канаглифлозина 300 мг было отмечено статистически более значимое снижение ГПН и массы тела пациентов в сравнении с группой ситаглиптина [35].

Канаглифлозин показал эффективность в улучшении гликемического контроля при добавлении к терапии пиоглитазоном и метформином. Снижение гликированного гемоглобина составило –0,89 %; –1,03 % и –0,26 % в группах канаглифлозина 100 мг, 300 мг и плацебо соответственно. Также было показано преимущество в снижении массы тела и снижении ГПН [36].

Эффективность и безопасность канаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином изучались в исследовании CANVAS. Средние дозы инсулина, которые получали включенные в данное исследование пациенты, составили 30 ед. и более. Снижение HbA1c составило –0,58 %; –0,73 % в группах канаглифлозина 100 мг, 300 мг соответственно в сравнении с группой плацебо. Снижение массы тела: –2,8 кг; –3,5 кг в группах канаглифлозина 100 мг и 300 мг соответственно [37].

Дапаглифлозин выпускается в двух дозировках — 5 мг и 10 мг. Через два часа после приема препарата достигается максимальная концентрация действующего вещества в

плазме. После всасывания дапаглифлозин на 91 % связывается с белками. В клинических исследованиях данный показатель оставался неизменным вне зависимости от заболеваний печени и почек. Согласно инструкции по применению прием пищи с высоким содержанием жира снижал C_{\max} дапаглифлозина примерно на 50 %, удлинял T_{\max} (время достижения максимальной концентрации) примерно на 1 час, но не оказывал влияния на AUC по сравнению с приемом препарата натощак. Эти изменения не являются клинически значимыми. После однократного приема дозы Форсига™ 10 мг период полувыведения составил 12,9 часов. Дапаглифлозин и его метаболиты выводятся преимущественно почками. Менее 2 % от принятой дозы выводится в неизменном виде. Препарат Форсига™ показан больным СД 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, добавления к терапии метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндиолами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформином), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии, либо для стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии.

В обширной программе клинических исследований Форсига™ изучалась при применении в монотерапии, как стартовая комбинация с метформином, а также при добавлении к терапии другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин [38, 39].

Монотерапия дапаглифлозином изучалась в исследовании Ferrannini, et al. 2014. В данном исследовании оценивалась эффективность и безопасность дапаглифлозина в дозировках 2,5 мг, 5 мг и 10 мг при применении в режиме монотерапии у пациентов с СД 2 при недостаточном контроле уровня гликемии на фоне соблюдения диеты и выполнения физических упражнений. Всего были проанализированы данные 558 пациентов [40]. Период наблюдения составил 24 недели. По результатам исследования уровень снижения HbA1c был значительно выше в группе пациентов, принимавших дапаглиф-

лозин в дозировках 5 и 10 мг. Снижение уровня HbA1c наблюдалось уже к 4 неделе исследования и продолжалось до 12 недели. Снижение уровня HbA1c в группе дапаглифлозина 10 мг составило 0,89 % по сравнению с исходными показателями. Снижение уровня HbA1c в группе плацебо составило 0,23 % ($P < 0.0001$ vs. плацебо) [40]

Представляют интерес данные клинических исследований, в которых изучалась эффективность и безопасность комбинированной терапии Форсига™ с метформином. В исследовании Henry RR et al. изучалась эффективность и безопасность данного режима применения дапаглифлозина [41]. В данном исследовании были проверены гипотезы сравнимой эффективности в отношении изменения HbA1c к 24 неделе по сравнению с исходным уровнем между группами дапаглифлозина и метформина (если демонстрировалась не меньшая эффективность, оценивалась наличие превосходства). Были продемонстрированы следующие результаты: снижение уровня HbA1c в группе пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг + плацебо ($n = 216$) составило -1,45 % (95 % ДИ; -1,59, -1,31); снижение уровня HbA1c в группе пациентов, получавших метформин (исходная дозировка 500 мг с еженедельным повышением до 2000 мг/сут, в зависимости от переносимости) + плацебо ($n = 203$) составило -1,44 % (95 % ДИ; -1,59, -1,29). Таким образом разница между группами в уровне изменения HbA1c составила 0,01 % ($p = 0,9144$), что доказывает не меньшую эффективность монотерапии дапаглифлозином 10 мг в сравнении с монотерапией метформином у пациентов с СД2 типа. В целом терапия дапаглифлозином хорошо переносилась. Число случаев гипогликемии было сравнимым с группой плацебо [41].

Как добавление к терапии метформином дапаглифлозин изучался в исследовании Bailey, et al. 2010. В этом мультицентровом международном рандомизированном контролируемом исследовании принимали участие пациенты в возрасте 18–77 лет. Основной конечной точкой являлось изменение HbA1c. Также, в качестве вторичных конечных точек, изучалось влияние на ГПН, массу тела и другие показатели. Также оценивалась пропорция пациентов, достигшая показателя HbA1c < 7 %. Снижение HbA1c в группе терапии препаратом Форсига™ 10 мг составило

Таблица 1. Фармакокинетические характеристики препаратов класса ингибиторов SGLT-2 [22, 30, 38].

Препарат	Время достижения C_{max}	Объем распределения	Связь с белками плазмы	$T_{1/2}$	Абсолютная биодоступность
Эмпаглифлозин	1,5 часа	73,8 л	86 %	12,4 ч	Нет информации в инструкции
Канаглифлозин	1–2 часа	119 л	99 %	10,6 ч для дозы 100 мг; 13,1 ч для дозы 300 мг	65 %
Дапаглифлозин	2 часа	Нет информации в инструкции	91 %	12,9 ч	78 %

–0,84 %. В группе дапаглифлозина 5 мг и группе контроля уровень HbA1c снизился на 0,7 % и 0,3 % соответственно [42]. Касательно вторичных конечных точек были получены следующие результаты: ГПН снизилась на 1,3 ммоль/л, 1,2 ммоль/л и 0,3 ммоль/л в группах дапаглифлозина 10 мг, дапаглифлозина 5 мг и контроля соответственно; масса тела у пациентов, получающих дапаглифлозин 5 мг, дапаглифлозин 10 мг и плацебо снизилась на 3,04 кг, 2,86 кг и 0,89 кг соответственно; большая пропорция пациентов достигла показателей HbA1c < 7 % в группе терапии (37,5 % в группе дапаглифлозина 5 мг и 40,6 % в группе дапаглифлозина 10 мг) чем в группе контроля (25,9 %) [42].

При добавлении Форсига™ к препаратам группы сульфанилмочевины HbA1c снизился на 0,82 % в группе дапаглифлозина 10 мг, на 0,63 % в группе дапаглифлозина 5 мг и на 0,13 в группе контроля. Также было отмечено более выраженное снижение массы тела у пациентов, принимавших препарат (–2,26 кг) в сравнении с группой, получавших в качестве дополнения к терапии глимепиридом плацебо (–0,7 кг). Большая пропорция пациентов в группе лечения достигла значения HbA1c < 7 % (31,7 %) по сравнению с группой контроля (13,0 %) [43].

У пациентов комбинации с терапией пиоглитазоном помимо улучшения гликемических показателей также было установлено, что в отличие от терапии пиоглитазоном в режиме монотерапии в режиме комбинации с дапаглифлозином было достигнуто снижение массы тела на 0,14 кг (в сравнении с увеличением массы тела в группе пиоглитазона на 1,64 кг) [44].

Добавление дапаглифлозина к терапии базальным инсулином у больных СД 2 типа приводило к улучшению гликемического контроля, снижению массы тела и стабилизации ежедневной дозы инсулина. При добавлении препарата Форсига™ к терапии инсулином

уровень HbA1c снизился на 0,96 % (по сравнению с –0,39 % в группе инсулинотерапии без добавления дапаглифлозина). Снижение веса в группе терапии составило –1,61 кг, в сравнении с увеличением массы тела у пациентов, принимавших только инсулин (+0,43 кг). Ежедневная доза инсулина либо не изменялась, либо повышалась на 1,95 Ед у пациентов, получавших дапаглифлозин, тогда как ежедневная доза инсулина в группе контроля повысилась к концу периода наблюдения (48 недель) на 5,65 Ед [45].

В таблице 1 представлены фармакокинетические характеристики препаратов, группы ингибиторов SGLT-2.

Влияние ингибиторов SGLT-2 на сердечно-сосудистую безопасность пациентов с СД 2 типа

Ингибиторы SGLT-2 ко-транспортеров имеют класс эффект в отношении влияния на факторы сердечнососудистого риска, такие как уровень гликемии, масса тела и артериальное давление [22, 30, 38].

Влияние эмпаглифлозина на частоту сердечнососудистых исходов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа оценивалось в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании Empa Reg Outcome [39]. В данном исследовании приняло участие 7020 пациентов с СД 2 типа. Период наблюдения составил 3,1 года. По итогам исследования было показано, что между группой наблюдения и группой плацебо не было выявлено отличия в частоте случаев инфаркта миокарда и инсульта, но в группе эмпаглифлозина частота случаев смерти по сердечнососудистым причинам была ниже, чем в группе плацебо (3,7 % по сравнению с 5,9 % в группе плацебо; снижение относительного риска 38 %). Частота случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности также была ниже в группе эмпаглифлозина, в сравнении с плацебо (2,7 % в сравнении с 4,1 % в группе пла-

цебо; снижение относительного риска 35 %). Смертность по всем причинам в группе эмпаглифлозина, в сравнении с группой контроля составила 5,7 % и 8,3 % соответственно; снижение относительного риска 32 % [46].

По итогам метаанализа рандомизированных контролируемых исследований дапаглифлозина было доказано, что применение данного препарата не сопровождается риском увеличения частоты нежелательных явлений со стороны сердечнососудистой системы (9339 пациентов включенных в анализ) [47, 48]. По таким компонентам конечных точек как смерть по причине сердечнососудистых заболеваний, инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, неплановая реваскуляризация и госпитализация по поводу сердечной недостаточности не было отмечено увеличение риска события в группе дапаглифлозина в сравнении с группой контроля. В настоящее время осуществляется набор в исследование DECLARE, целью которого является оценка влияния терапии дапаглифлозином на риск развития сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, смерть по причине сердечно-сосудистых заболеваний). В данное исследование планируется включить 17 276 пациентов с периодом наблюдения более шести лет. Ожидаемая дата окончания исследования — апрель 2019 года [49].

Сердечно-сосудистый профиль безопасности канаглифлозина оценивался в мета-анализе девяти рандомизированных контролируемых исследованиях фазы II и III. В оценку профиля безопасности были включены нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, смерть по причине сердечно-сосудистых заболеваний [50]. По имеющимся данным не было отмечено увеличение риска ни по одной из оцениваемых конечных точек. Окончание исследования CANVAS, целью которого является оценка сердечно-сосудистой безопасности канаглифлозина, ожидается в апреле 2017 года [51].

Риск развития генитальных инфекций и инфекций мочевыводящих путей

Наличие глюкозы в моче может создавать благоприятные условия для размножения условно-патогенной микрофлоры половых органов и повышать риск развития вульвовагинита, баланита и других генитальных инфек-

ций и инфекций мочевыводящих путей. По анализу данных рандомизированных контролируемых исследований большинство инфекций были легкой или средней степени тяжести и отвечали на стандартный курс антибактериальной терапии. Частота случаев генитальных инфекций и инфекций мочевыводящих путей была выше у женщин [22, 30, 38].

Нарушения почечной гемодинамики и потенциальная роль ингибиторов SGLT-2 в предотвращении развития диабетической нефропатии

Функциональные нарушения в работе почек обнаруживаются уже на ранних стадиях СД. Эти изменения во многом обусловлены развитием гиперфльтрации и гиперперфузии почек [46].

У больных СД 1 типа в первое время после развития гипергликемии скорость клубочковой фильтрации (СКФ) может повышаться на 20–40 % по сравнению с нормой [46].

В ряде причин развития гиперфльтрации у больных СД — чрезмерная дилатация приносящей артериолы клубочка нефрона и развитие структурных изменений, а именно гиперплазия и гипертрофия клеток проксимального отдела нефрона. Структурные изменения на клеточном уровне обусловлены влиянием трансформирующего фактора роста В1, инсулиноподобного фактора роста 1, тромбоцитарного фактора роста, эндотелиального сосудистого фактора роста и эпидермального фактора роста [47].

Высокие уровни глюкозы крови активируют ренин и ангиотензин II в клетках канальцев нефрона, которые, связываясь с рецепторами, индуцируют синтез эндотелиального сосудистого фактора роста. Гипергликемия также может приводить к активации внутриклеточных систем регуляции, в частности фермент орнитиндекарбоксилазу. Эти факторы приводят к гипертрофии и гиперплазии клеток проксимального отдела канальца нефрона [46, 47].

Рост клеток проксимального отдела нефрона связан с увеличением мощности реабсорбции и увеличением фильтрационной способности нефрона.

Ввиду действия вышеописанных факторов также повышается обратный захват глюкозы почками как в постабсорбционном, так и в постпрандиальном периоде у больных

СД 2 типа, по сравнению со здоровыми лицами. Как было продемонстрировано в ряде исследований больных с СД 1 типа, повышение уровня гликемии крови может не вызывать ожидаемого повышения уровня глюкозурии. Это происходит в результате повышения реабсорбции глюкозы в почечных канальцах. Почечный порог у больных СД 1 типа в среднем наблюдался на 20 % выше, чем у здоровых добровольцев [7]. Так же *in vitro* было продемонстрировано повышение активности SGLT-2 мРНК. Возможна повышенная экспрессия SGLT-1 транспортеров в ЖКТ у пациентов с СД 2 типа [8]. Повышенная реабсорбция глюкозы в почечных канальцах у больных с СД 2 типа вносит вклад в поддержание гипергликемии [48–49].

Внутриклубочковая гемодинамика и регуляция процесса клубочковой фильтрации

Клубочковая фильтрация — пассивный процесс перехода жидкой части плазмы крови из просвета капилляров клубочков в капсулу клубочка (капсула Шумлянско-Боумана) через почечный фильтр. При этом вместе с плазмой крови фильтруются растворенные в ней низкомолекулярные соединения, а белки и другие крупномолекулярные структуры остаются в просвете капилляра. Процесс фильтрации обеспечивается рядом разнонаправленных сил. Так, гидростатическому давлению в капиллярах (40–45 мм рт. ст.), направленному в сторону капсулы, противодействуют онкотическое давление, создаваемое непрофильрованными белками (25–30 мм рт. ст.) и давление жидкости в капсуле клубочка (2–5 мм рт. ст.). В результате процесса фильтрации концентрация белков в плазме растет, следовательно, повышается создаваемое ими онкотическое давление. В результате действия разнонаправленных сил на эфферентном конце капилляра клубочка фильтрационное давление снижается и процесс фильтрации останавливается. Таким образом, создается и поддерживается баланс между скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и составом фильтрата, попадающего сначала в капсулу клубочка, а затем в проксимальный канал нефрона. Однако это не единственный механизм, участвующий в регуляции СКФ. Наряду с выше описанным механизмом особую роль в регуляции СКФ иг-

рает механизм канальце-клубочковой обратной связи (ККОС) [46–49].

В начале дистальной части канальца нефрона, в месте, где изгиб канальца соприкасается со стенкой капсулы Шумлянско-Боумана, расположена область плотно упакованных, призматических эпителиальных клеток, так называемое плотное пятно (Macula Densa). Клетки macula densa чувствительны к ионному составу и количеству воды в моче. В случае если концентрация NaCl в толстом восходящем сегменте петли Генле и начальном отделе дистального канальца растет, это служит сигналом к снижению СКФ. В случае же снижения концентрации NaCl в области плотного пятна поступает сигнал к увеличению СКФ одного нефрона. Этот механизм носит название клубочко-канальцевой обратной связи (ККОС) [50].

Регуляция СКФ посредством действия ККОС осуществляется за счет действия аденозина. Аденозин, связываясь с рецепторами к аденозину первого типа, локализованными в проксимальном отделе канальца, вызывает констрикцию афферентной артериолы клубочка, тем самым снижая величину гидростатического давления внутри капсулы Шумлянско-Боумана и, как следствие, СКФ [50].

Таким образом, два вышеописанных механизма, регулируя СКФ одного нефрона, участвуют в поддержании постоянства ионного состава и постоянного объема жидкости в системном кровотоке [46–50].

Нарушение внутриклубочковой гемодинамики. Внутриклубочковая гипертензия

В настоящее время известно, что одним из звеньев, лежащим в основе развития хронической почечной недостаточности у больных СД является нарушение внутрипочечной гемодинамики, а именно развитие внутриклубочковой гипертензии. Основная роль в процессе развития внутриклубочковой гипертензии принадлежит дисбалансу диаметра приносящей (афферентной) и уносящей (эфферентной) артериолы клубочка. В норме диаметр эфферентной артериолы в среднем в два раза меньше, чем диаметр приносящей артериолы. Таким образом внутри клубочка создается гидростатическое давление и осуществляется процесс фильтрации. У больных СД на фоне воздействия различных факторов (постоянной гипергликемии, действия вазо-

дилататоров) тонус приносящей артериолы снижается, тогда как диаметр эфферентной артериолы остается неизменным. Это приводит к повышению давления внутри капсулы клубочка, повышению гидростатического давления и, как следствие, к увеличению СКФ одного нефрона и гиперfiltrации в целом [46, 50].

Предполагают, что длительное воздействие повышенного внутриклубочкового давления вызывает механическое раздражение прилежащих структур клубочка, что может способствовать гиперпродукции коллагена и накоплению его в области мезангиума, что приводит к увеличению объема мезангиального матрикса и начальным склеротическим процессам. Такое состояние может привести к увеличению проникновения белков, липидов и других компонентов плазмы крови через почечный фильтр, которые, откладываясь в мезангии, также способствуют развитию процессов склерозирования [46, 47].

Потенциальные нефропротективные свойства препаратов группы SGLT-2 ингибиторов

Транспортные системы SGLT-2 и SGLT-1 локализованы в проксимальной части канальца нефрона. Как известно транспорт глюкозы через эти транспортные системы осуществляется совместно с транспортом ионов Na, с дальнейшим их попаданием в системный кровоток. Таким образом при применении препаратов группы SGLT-2 ингибиторов происходит блокировка процесса обратной реабсорбции глюкозы и Na в проксимальном канальце, что увеличивает концентрацию данных веществ в толстой части восходящего сегмента петли Генле и в области Macula Densa. Согласно вышеописанных механизмов активация ККОС в ответ на повышенное содержание ионов натрия в области плотного пятна происходит констрикция приносящей артериолы клубочка и, как следствие, снижение СКФ. Данный механизм осуществляется путем выделения аденозина, который приводит к сужению просвета приносящей артериолы. Ввиду этого происходит снижение внутриклубочкового давления, что, согласно выше приведенным данным, потенциально может привести к нефропротективному действию данной группы препаратов. К сожалению, в настоящее время не существует данных клинических исследований, подтвер-

ждающих данный факт. Эта гипотеза требует дальнейшего изучения и подтверждения в рамках рандомизированных контролируемых испытаний [22, 30, 38, 51].

Заключение

Таким образом можно сделать вывод, что препараты группы ингибиторов SGLT-2 ко-транспортёров эффективны как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. При этом терапия данным классом препаратов хорошо переносится. Частота случаев гипогликемии статистически не отличалась от частоты случаев гипогликемии в группе плацебо. На фоне терапии наблюдалось стабильное снижение массы тела у пациентов с СД 2 типа. Терапия всеми препаратами класса ингибиторов SGLT-2 ко-транспортёров сопровождается снижением артериального давления и массы тела [22, 30, 38].

Данный класс препаратов потенциально может играть важную роль на ранних этапах развития диабетической нефропатии, обладая потенциальным нефропротективным действием, работая на уровне снижения внутриклубочкового давления одного нефрона [51].

Инсулиннезависимый механизм действия и низкий риск гипогликемий делает ингибиторы SGLT-2 ко-транспортёров эффективным и безопасным дополнением к существующим методам контроля уровня гликемии у больных СД 2 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». Сахарный диабет 2013; 2–48.
2. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2009; 58: 773–795
3. Аляутдин РН, Зацепилова ТА, Романов БК. Антиангинальные лекарственные средства. Российский медицинский журнал 2007; 4: 35–40.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care. 2014; 37(suppl 1): 14–80.
5. Nauck M. Update on developments with SGLT-2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Drug Design, Development and Therapy 2014; 8: 1335–1380.
6. Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: A review of the clinical evidence, Diabetes Metab. 2014; 40 (6 Suppl 1): 4–11.

7. Storgaard H, Gluud LL, Christensen M, Knop FK, Vilsbøll The effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: protocol for a systematic review with meta-analysis of randomised trials *BMJ Open*. 2014; 4(8): e005378.
8. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, Morrow LA, Leslie BR, Boulton DW, Ching A, LaCreta FP, Griffen SC. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36(10): 3169–3176.
9. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Rev* 2005; 21: 31–8.
10. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987; 79: 1510–15
11. Brown GK Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency *J Inherit Metab Dis* 2000 May; 23 (3): 237–46.
12. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 9th ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company; 1996: 315–330.
13. Silverman M, Turner RJ. Glucose transport in the renal proximal tubule. In: Windhager EE, ed. *Handbook of Physiology Vol. II*. New York, NY: Oxford University Press; 1992: 2017–2038).
14. Ganong WF. Renal function and micturition. In: *Review of Medical Physiology*. 21st ed. New York, NY: Lange Medical Books / McGraw Hill; 2003: 702–732.
15. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2008; 14: 782–790.
16. Kanwal A, Banerjee SK SGLT inhibitors: a novel target for diabetes *Pharm Pat Anal*. 2013 Jan; 2(1): 77–91
17. Scheepers A, Joost HG, Schürmann A. The Glucose Transporter Families SGLT and GLUT: Molecular Basis of Normal and Aberrant Function. *JPEN, J Parenter. Enteral Nutr*. 2004; 28: 364–371.
18. Wright, E. M. Renal Na⁺(+)-Glucose Cotransporters. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2001; 280: 10–18.
19. Wallne, EI, Wada J, Tramonti G, Lin S Kanwar YS. Status of Glucose Transporters in the Mammalian Kidney and Renal Development. *Ren. Fail*. 2001; 23: 301–310.
20. You G, Lee WS, Barros EJ, Kanai. Molecular Characteristics of Na⁺(+) — Coupled Glucose Transporters in Adult and Embryonic Rat Kidney; *J. Biol. Chem*. 1995; 270: 29365–29371.
21. Hediger MA, Rhoads DB Molecular Physiology of Sodium-Glucose Cotransporters. *Physiol. Rev*. 1994; 74: 993–1026.
22. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС™. Государственный реестр лекарственных средств России [Интернет]. 2016 (дата обращения 01.12.2016) Доступно на: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
23. Macha S, Brand T, Meinicke T, Link J, Broedl UC. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Twice Daily and Once Daily Regimens of Empagliflozin in Healthy Subjects *Clin Ther*. 2015; 6: 0149–2918 (15)00850–4.
24. Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pinnetti S, Woerle HJ. A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT-2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes; *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(8): 721–8.
25. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, Woerle HJ. EMPA-REG MET Trial Investigators Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2014; 37(6): 1650–9.
26. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. EMPA-REG METSU Trial Investigators Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial; *Diabetes Care*. 2013; 36(11): 3396–404.
27. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. EMPAREGPIO™ trial investigators Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial; *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(2): 147–58.
28. Maka S, Hedrington S, Davis N. The role of empagliflozin in the management of type 2 diabetes by patient profile. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015; 5: 1–5.
29. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. EMPA-REG BASAL trial investigators Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial; *Diabetes Obes Metab*. 2015; 6: 4.
30. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инвокана™. Государственный реестр лекарственных средств России [Интернет]. 2016 (дата обращения 01.12.2016) Доступно на: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
31. Devineni D, Polidori D, Curtin CR, Murphy J, Wang SS, Stieltjes H, Wajs E Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily multiple-doses of canagliflozin, a selective inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, in healthy participants. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015; 53(6): 438–46.
32. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(4): 372–82.
33. Lavallo-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W Meininger. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on

- background metformin monotherapy: a randomised trial; *Diabetologia* 2013; 56(12): 2582–92.
34. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, Balis DA, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type-2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 14 (9896): 941–50.
 35. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Jodar E, Alba M, Edwards R, Tong C, Canovatchel W, Meininger G. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study *Curr Med Res Opin.* 2014; 30(2): 163–75.
 36. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, Stein P. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone; *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16(5): 467–77.
 37. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Ways K, Desai M, Shaw W, Capuano G, Alba M, Jiang J, Vercruyse F, Meininger G, Matthews D. CANVAS Trial Collaborative Group. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(3): 03–11.
 38. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Форсига™. Государственный реестр лекарственных средств России [Интернет]. 2016 (дата обращения 01.12.2016) Доступно на: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
 39. Maranghi M, Carnovale A, Durante C, Tarquini G, Tiseo G, Filetti S Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015; 11(1): 125–37.
 40. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2217–24
 41. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2012; 66(5): 446–56.
 42. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 26; 375(9733): 2223–33.
 43. Strojek K, Yoon KH, Hruby V, Sugg J, Langkilde AM, Parikh S Dapagliflozin added to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus sustains glycemic control and weight loss over 48 weeks: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Diabetes Ther.* 2014; 5(1): 267–83.
 44. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT-2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012; 35(7): 1473–8.
 45. John PH, Wilding DM; Vincent W, Norman G, Andrea P. Long-Term Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving High Doses of Insulin: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2012; 156(6): 405–415.
 46. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes N. *Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117–28.
 47. Меркулов ВА, Бунятыян НД, Сакаева ИВ, Лепашин ВК, Романов БК, Ефремова ТА. Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в европейском союзе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2013; 3: 45–48.
 48. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TW, Apanovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events *Drug Saf.* 2014; 37(10): 815–29.
 49. Романов Б. К. Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда: дис. д-ра мед. наук. Рязань; 2004.
 50. Аляутдин РН, Романов БК, Гусейнов МД, Лопатин ПВ, Зилфикаров ИН. Экспериментальная скрининговая оценка стресспротекторного действия фитопрепаратов. *Российский медицинский журнал* 2008; 3: 29–33.
 51. Васькова ЛБ, Лопатин ПВ, Романов БК. Фармакоэкономика в фармации. М.: Первый московский гос. мед. университет им. И. М. Сеченова Минздрава России; 2012.
 52. Романов БК, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Леонова МВ. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 4: 11–14.
 53. Han HJ, Lee YJ, Park SH, Lee JH, Taub M. High glucose induced oxidative stress inhibits Na/glucose cotransporter activity in renal proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: 988–996.
 54. Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest.* 1971; 28(1): 101–109.
 55. Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na⁺/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney International* 2007; 72: 27–35.
 56. Thomson SC, Blantz RC. Glomerulotubular balance, tubuloglomerular feedback and salt homeostasis. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(12): 2272–2275.
 57. Nicola L. Sodium — Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Prevention of Diabetic Nephropathy: Targeting the Renal Tubule in Diabetes *Am J Kidney Dis.* 2014; 64(1): 16–24.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Володин Андрей Александрович. Аспирант кафедры фармакологии Института фармации и трансляционной медицины.

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

Максимов Максим Леонидович. Ведущий научный сотрудник Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р. мед. наук.

Слободян Владимир Григорьевич. Ведущий научный сотрудник Отдела научно-методического обеспечения экспертизы МИБП и ЛС Центра планирования и координации научно-исследовательских работ.

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Аляутдин Ренад Николаевич
Alyautdin@expmed.ru

SGLT2 INHIBITORS: CONTROL OF GLYCEMIA AND NEPHROPROTECTION PROPERTIES

A. A. Volodin¹, M. L. Maximov², V. G. Slobodyan², R. N. Alyautdin²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract: Recently were appeared a fundamentally new insulin-independent approach to the treatment of type 2 diabetes — reduce blood glucose levels by inhibiting proteins co-transporters SGLT2 (sodium glucose transporter) in the proximal tubules of the kidneys, which are responsible for the reabsorption of glucose. Inhibitors SGLT2 co-transporters is effective either as monotherapy or in combination with other antidiabetic drugs. Thus, according to the results of randomized controlled trials, therapy with this class of drugs was well tolerated. The incidence of hypoglycemia was not statistically different from the incidence of hypoglycemia in the placebo group. On the background of therapy was observed a stable decrease in body weight in patients with type 2 diabetes. Therapy with all drugs of a class of SGLT2 inhibitors was accompanied by a decrease in blood pressure and body weight. This class of drugs could potentially play an important role in the early stages of development of diabetic nephropathy, with potential nephroprotective effect, working on the level of reduction intraglomerular pressure of a single nephron. Insulin-independent mechanism of action and low risk of hypoglycaemia makes the SGLT2 inhibitors effective and safe addition to existing methods of control glycemia in patients with type 2 diabetes.

Key words: diabetes mellitus; SGLT2; monotherapy; safety; nephroprotective; hypoglycemia.

For citation: Volodin AA, Maximov ML, Slobodyan VG, Alyautdin RN. SGLT2 inhibitors: control of glycemia and nephroprotection properties. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5 (1): 11–26.

REFERENCES

1. Dedov II, Shestakova MV. The results of the implementation of the subprogram «diabetes» of the Federal target program «Prevention and struggle with socially significant diseases 2007–2012. Diabetes 2013; sp.issue: 2–48 (in Russian).
2. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773–795
3. Alyautdin RN, Zatsepilova TA, Romanov BK. Anti-anginal drugs. *Russian medical journal* 2007; 4: 35–40 (in Russian).

4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2014; 37(suppl 1): 14–80.
5. Nauck M. Update on developments with SGLT-2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Design, Development and Therapy* 2014; 8: 1335–1380.
6. Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: A review of the clinical evidence. *Diabetes Metab*. 2014; 40 (6 Suppl 1): 4–11.
7. Storgaard H, Gluud LL, Christensen M, Knop FK, Vilsbøll The effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: protocol for a systematic review with meta-analysis of randomised trials *BMJ Open*. 2014; 4(8): e005378.
8. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, Morrow LA, Leslie BR, Boulton DW, Ching A, LaCreta FP, Griffen SC. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36(10): 3169–3176.
9. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Rev* 2005; 21: 31–8.
10. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987; 79: 1510–15.
11. Brown GK. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency *J Inherit Metab Dis* 2000 May; 23(3): 237–46.
12. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 9th ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company; 1996: 315–330.
13. Silverman M, Turner RJ. Glucose transport in the renal proximal tubule. In: Windhager EE, ed. *Handbook of Physiology Vol. II*. New York, NY: Oxford University Press; 1992: 2017–2038).
14. Ganong WF. Renal function and micturition. In: *Review of Medical Physiology*. 21st ed. New York, NY: Lange Medical Books / McGraw Hill; 2003: 702–732.
15. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2008; 14: 782–790.
16. Kanwal A, Banerjee SK SGLT inhibitors: a novel target for diabetes *Pharm Pat Anal*. 2013 Jan; 2(1): 77–91.
17. Scheepers A, Joost HG, Schürmann A. The Glucose Transporter Families SGLT and GLUT: Molecular Basis of Normal and Aberrant Function. *JPEN, J Parenter. Enteral Nutr*. 2004; 28: 364–371.
18. Wright, E. M. Renal Na⁽⁺⁾-Glucose Cotransporters. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2001; 280: 10–18.
19. Wallne, EI, Wada J, Tramonti G, Lin S Kanwar YS. Status of Glucose Transporters in the Mammalian Kidney and Renal Development. *Ren. Fail*. 2001; 23: 301–310.
20. You G, Lee WS, Barros EJ, Kanai. Molecular Characteristics of Na⁽⁺⁾ — Coupled Glucose Transporters in Adult and Embryonic Rat Kidney; *J. Biol. Chem*. 1995; 270: 29365–29371.
21. Hediger MA, Rhoads DB *Molecular Physiology of Sodium-Glucose Cotransporters*. *Physiol. Rev* 1994; 74: 993–1026.
22. Dzhardins™ Label Information [Internet]. 2016 (cited 01 Dec 2016). Available from: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).
23. Macha S, Brand T, Meinicke T, Link J, Broedl UC. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Twice Daily and Once Daily Regimens of Empagliflozin in Healthy Subjects *Clin Ther*. 2015; 6: 0149–2918 (15)00850-4.
24. Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pinnetti S, Woerle HJ. A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT-2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes; *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(8): 721–8.
25. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, Woerle HJ. EMPA-REG MET Trial Investigators Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2014; 37(6): 1650–9.
26. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. EMPA-REG METSU Trial Investigators Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonyleurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial; *Diabetes Care*. 2013; 36 (11): 3396–404.
27. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. EMPAREGPIO™ trial investigators Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial; *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(2): 147–58.
28. Maka S, Hedrington S, Davis N. The role of empagliflozin in the management of type 2 diabetes by patient profile. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015; 5: 1–5.
29. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. EMPA-REG BASAL trial investigators Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial; *Diabetes Obes Metab*. 2015; 6: 4.
30. Invokana™ Label Information [Internet]. 2016 (cited 01 Dec 2016). Available from: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).
31. Devineni D, Polidori D, Curtin CR, Murphy J, Wang SS, Stieltjes H, Wajs E Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily multiple-doses of canagliflozin, a selective inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, in healthy participants. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015; 53(6): 438–46.
32. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(4): 372–82.

33. Lavallo-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial; *Diabetologia* 2013; 56(12): 2582–92.
34. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, Balis DA, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type-2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 14(9896): 941–50.
35. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Jodar E, Alba M, Edwards R, Tong C, Canovatchel W, Meininger G. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study *Curr Med Res Opin.* 2014; 30(2): 163–75.
36. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, Stein P. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone; *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16(5): 467–77.
37. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Ways K, Desai M, Shaw W, Capuano G, Alba M, Jiang J, Vercruyse F, Meininger G, Matthews D. CANVAS Trial Collaborative Group. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(3): 03–11.
38. Форсия™ Label Information [Internet]. 2016 (cited 01 Dec 2016). Available from: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).
39. Maranghi M, Carnovale A, Durante C, Tarquini G, Tiseo G, Filetti S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015; 11(1): 125–37.
40. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2217–24.
41. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2012; 66(5): 446–56.
42. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 26; 375(9733): 2223–33.
43. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Sugg J, Langkilde AM, Parikh S. Dapagliflozin added to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus sustains glycemic control and weight loss over 48 weeks: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Diabetes Ther.* 2014; 5(1): 267–83.
44. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT-2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012; 35(7): 1473–8.
45. John PH, Wilding DM; Vincent W, Norman G, Andrea P. Long-Term Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving High Doses of Insulin: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2012; 156(6): 405–415.
46. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes *N. Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117–28.
47. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Lepakhin VK, Romanov BK, Yefremova TA. New legislative initiatives to improve drug safety in the European Union. *The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products* 2013; 3: 45–48 (in Russian).
48. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TW, Apanovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events *Drug Saf.* 2014; 37(10): 815–29.
49. Romanov BK. Calcium regulation of activity of lysosomal enzymes in myocardial. *Dr. Med. Sci. [dissertation].* Ryazan; 2002 (in Russian).
50. Alyautdin RN, Romanov BK, Guseynov MD, Lopatin PV, Zilfekarov IN. Experimental screening evaluation of the stress-protection action of herbal remedies. *Russian medical journal* 2008; 3: 29–33 (in Russian).
51. Vaskova LB, Lopatin PV, Romanov BK. Pharmacoeconomics in pharmacy. Moscow: First Moscow state medical. University. I. M. Sechenov Of Ministry Of Healthcare Of Russia; 2012 (in Russian).
52. Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA, Leonova MV. Monitoring of drug safety. Safety and risk of pharmacotherapy 2014; 4: 11–14 (in Russian).
53. Han HJ, Lee YJ, Park SH, Lee JH, Taub M. High glucose induced oxidative stress inhibits Na / glucose cotransporter activity in renal proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: 988–996.
54. Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest.* 1971; 28(1): 101–109.
55. Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na+/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney International* 2007; 72: 27–35.
56. Thomson SC, Blantz RC. Glomerulotubular balance, tubuloglomerular feedback and salt homeostasis. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(12): 2272–2275.
57. Nicola L. Sodium — Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Prevention of Diabetic Nephropathy: Targeting the Renal Tubule in Diabetes *Am J Kidney Dis.* 2014; 64(1): 16–24.

AUTHORS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Volodin AA. Postgraduate student of the Department of pharmacology, Institute of pharmacy and translational medicine.

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

Maksimov ML. Leading scientific researcher of Centre of expertise of drug safety, DSc.

Slobodyan VG. Leading researcher of the Department of scientific-methodical support of examination drugs and immunobiological products.

Alyautdin RN. Director of Center of Expertise of Drug Safety. MD, PhS, DSc, prof.