



Последние новости об управлении сахарным диабетом 2 типа. Роль ингибиторов НГЛТ-2

Современные алгоритмы оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом 2 типа за последнее время претерпели существенные изменения, чему в немалой степени способствовали разработка и внедрение в клиническую практику новых классов сахароснижающих препаратов, в частности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2). Рассмотрению возможностей применения новых терапевтических опций через призму современных представлений об управлении сахарным диабетом 2 типа был посвящен симпозиум, организованный компанией Astellas в рамках III Всероссийской конференции с международным участием «Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции» (Москва, 19 ноября 2019 г.), на котором были представлены данные об эффективности и безопасности нового селективного ингибитора НГЛТ-2 ипраглифлозина.



Д.м.н., профессор
М.В. Шестакова

Благодаря научным открытиям в области диабетологии и разработке инновационных сахароснижающих препаратов XXI в. по праву можно назвать веком революции в лечении сахарного диабета (СД). Директор Института диабета Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (НМИЦ эндокринологии), академик Российской академии наук, д.м.н., профессор Марина Владимировна ШЕСТАКОВА, сделав краткий экскурс в историю вопроса, отметила, что за 75 лет прошлого

Обновленные клинические рекомендации и место в них ингибиторов НГЛТ-2

века помимо инсулина были разработаны и внедрены в клиническую практику лишь производные сульфонилмочевины, метформин и акарбоза. Между тем только за 15 лет XXI в. появились семь новых классов сахароснижающих препаратов, среди которых наиболее передовыми являются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) (2005), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (2006) и, наконец, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) (глифлозины) (2014).

Механизм действия последних основан на селективной блокаде НГЛТ-2, ответственных за реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек, что приводит к лекарственно-индуцированной глюкозурии. Это способствует снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 0,8–1,0%, гликемии натощак – на 1,5 ммоль/л, массы тела – на 2,5–3,0 кг, артериального давления (АД) – на 4 мм рт. ст.

За счет инсулиннезависимого механизма действия глифлозины характеризуются минимальным риском гипогликемии – менее 1% случаев.

При этом эффект ингибиторов НГЛТ-2 не ограничен влиянием на контроль гликемии. Увеличение экскреции глюкозы с мочой и умеренный осмотический диурез индуцируют целый ряд системных эффектов, в том числе модулирующих сердечно-сосудистые факторы риска. Кардиопротективные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 продемонстрированы как в завершившихся, специально спланированных рандомизированных клинических исследованиях по длительной сердечно-сосудистой безопасности – DECLARE (дапаглифлозин), CANVAS (канаглифлозин) и EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин)¹⁻³, так и в ретроспективных исследованиях реальной клинической практики – CVD-REAL и CVD-REAL 2^{4,5}.

У больных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболе-

¹ Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.

² Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 7. P. 644–657.

³ Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 4. P. 347–357.

⁴ Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z. et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors) // Circulation. 2017. Vol. 136. № 3. P. 249–259.

⁵ Kosiborod M., Lam C.S.P., Kohsaka S. et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL 2 study // J. Am. Coll. Cardiol. 2018. Vol. 71. № 23. P. 2628–2639.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

ваниями (АССЗ) использование глифлозинов снижало риск достижения трехкомпонентной комбинации конечной точки (3-Point Major Adverse Cardiovascular Events – 3P-MACE) – нефатального инфаркта, нефатального инсульта и сердечно-сосудистой смерти. Однако у пациентов без перенесенных АССЗ, но с множественными факторами риска эффект ингибиторов НГЛТ-2 оказался менее значимым.

Согласно полученным результатам, ингибиторы НГЛТ-2 также ассоциировались со снижением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН). Необходимо отметить, что данный эффект отмечался во всех исследованиях сердечно-сосудистой безопасности терапии СД 2 типа с использованием глифлозинов как у больных с установленными АССЗ, так и у пациентов с множественными факторами риска. Поэтому был сделан вывод, что глифлозины обладают класс-эффектом в отношении СН вне зависимости от перенесенных АССЗ.

Кроме того, глифлозины способны оказывать нефропротективный эффект. Так, в исследовании EMPA-REG OUTCOME риск достижения конечных почечных точек удалось снизить на 46%, в исследовании CANVAS – на 40%, в исследовании DECLARE – на 47%^{2,3,6}.

Особый интерес представляют результаты многоцентрового исследования реальной клинической практики CVD-REAL, в котором вошли пациенты с СД 2 типа как с АССЗ, так и из группы риска. Для оценки эффектов ингибиторов НГЛТ-2 использовали данные регистров США, Норвегии, Дании, Швеции, Великобритании, Германии⁴. Первичный анализ показал, что на фоне глифлозинов частота госпитализаций по поводу СН зна-

чимо снижалась. Эти данные были подтверждены результатами исследования CVD-REAL 2, в котором для лечения СД 2 типа помимо зарегистрированных в Европе и США канаглифлозина, дапаглифлозина и эмпаглифлозина использовали другие ингибиторы НГЛТ-2 – ипраглифлозин, лузеоглифлозин, тофоглифлозин. При этом пациентов на терапии ипраглифлозином в общей популяции исследования было лишь немного меньше, чем на терапии эмпаглифлозином, – 19,5 тыс. (8,3%) и 21,1 тыс. (9,0%) пациентов соответственно. У больных СД 2 типа применение ингибиторов НГЛТ-2 позволило снизить сердечно-сосудистый риск (общая смертность, госпитализация по поводу СН, инфаркт миокарда/инсульт)⁵.

С появлением новой доказательной базы претерпели изменения и подходы к терапии СД 2 типа, нашедшие отражение в целом ряде международных диабетологических и кардиологических консенсусов и клинических рекомендаций, в том числе российских. В частности, в сентябре 2018 г. опубликован консенсус Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD). Его основные положения нашли отражение и в рекомендациях ADA 2019 и 2020 гг.

В консенсусе ADA/EASD (2018) четко определен персонализированный подход к лечению пациентов с СД. Так, больным СД 2 типа с преобладанием АССЗ в дополнении к метформину в качестве обязательной второй линии терапии следует назначать ингибитор НГЛТ-2 или агонист рецепторов ГПП-1. Аналогичный подход с использованием ингибитора НГЛТ-2 или агониста

рецепторов ГПП-1 показан больным СД 2 типа с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) или хронической болезнью почек (ХБП)⁷. По мнению академика М.В. Шестаковой, сверхреволюционными (хотя и дискуссионными) стали рекомендации по лечению диабета, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology – ESC) и Европейской ассоциации по изучению диабета, представленные на Европейском конгрессе кардиологов в Париже в августе 2019 г.⁸ Согласно этим рекомендациям, пациентам с впервые выявленным СД 2 типа, уже имеющим ССЗ и/или высокий/очень высокий риск их развития, ингибиторы НГЛТ-2 или агонисты рецепторов ГПП-1 показаны в качестве препарата первой линии (уровень доказательности Ia).

В рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов 2019 г. ингибиторы НГЛТ-2 и агонисты рецепторов ГПП-1 рассматриваются в качестве препаратов для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий у больных с множественными факторами риска, а также для лечения пациентов с АССЗ. Страдающим СН в первую очередь показаны ингибиторы НГЛТ-2⁹.

«На сегодняшний день в нашем распоряжении есть четыре препарата из класса глифлозинов (дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин и ипраглифлозин – новый ингибитор НГЛТ-2, зарегистрированный в РФ в мае 2019 г.), которые не только демонстрируют эффективность в отношении гликемического контроля, но и защищают органы-мишени, что расширяет возможности персонализированного подхода к лечению пациентов с сахарным диабетом», – констатировала академик М.В. Шестакова.

⁶ Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 4. P. 323–334.

⁷ Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. № 12. P. 2669–2701.

⁸ Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // Eur. Heart J. 2019 // doi:10.1093/eurheartj/ehz486.

⁹ Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2019. Т. 22. № S1-1. С. 1–144.

Эндокринология



Д.м.н., профессор
Г.Р. Галстян

Исполняющий обязанности заместителя директора Института диабета, заведующий отделением диабетической стопы НИМИЦ эндокринологии, д.м.н., профессор Гагик Радикович ГАЛСТЯН в продолжение темы акцентировал внимание участников симпозиума на изменениях в рекомендациях ESC/EASD 2019 г.

Согласно новому документу, пациенты с СД имеют разную степень сердечно-сосудистого риска. Больных СД 1 типа моложе 35 лет или СД 2 типа моложе 50 лет с длительностью заболевания менее десяти лет относят к группе с умеренным сердечно-сосудистым риском, с длительностью СД более десяти лет без поражения органов-мишеней, но с факторами риска – к группе высокого риска, пациентов с диабетом и АССЗ, или поражением органов-мишеней, или с тремя и более факторами риска либо ранним началом СД 1 типа длительностью более 20 лет – к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Для большинства пациентов целевой уровень HbA1c должен составлять менее 7,0%, у молодых пациентов с небольшой длительностью заболевания и без ССЗ – от 6,0 до 6,5%, у пожилых коморбидных больных с длительным анамнезом диабета – менее 8,0–9,0%. Категории сердечно-сосудистого риска обуславливают целевой уровень холестерина липопротеинов низкой

Назначение ингибиторов НГЛТ-2 в реальной клинической практике. Вопросы и ответы

плотности. При умеренном риске таковой составляет менее 2,5 ммоль/л, высоком – менее 1,8 ммоль/л и снижении минимум на 50%, очень высоким – менее 1,4 ммоль/л и снижении минимум на 50%.

Изменились также алгоритмы назначения сахароснижающих препаратов. Как уже отмечалось ранее, для пациентов с АССЗ или высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском, не получавших ранее лекарственной терапии, в качестве препаратов первой линии рекомендованы ингибиторы НГЛТ-2 или агонисты рецепторов ГПП-1. При этом у пациентов с ХСН следует отдавать предпочтение именно ингибиторам НГЛТ-2.

Пациентам с АССЗ или высоким/очень высоким риском, уже получающим метформин, независимо от уровня гликированного гемоглобина, следует добавить ингибиторы НГЛТ-2 или агонисты рецепторов ГПП-1.

В своем выступлении профессор Г.Р. Галстян подробно проанализировал результаты исследования E. Ahlqvist и соавт. (2018), которые, основываясь на данных шведского регистра, а также данных трех независимых популяций взрослых пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом, предложили классифицировать СД по шести показателям: антитела к GAD, возраст, индекс массы тела (ИМТ), HbA1c, индексы НОМА-IR и НОМА-бета¹⁰.

Согласно предложенной классификации определены пять кластеров СД:

- 1) тяжелый аутоиммунный диабет (GAD+, малый ИМТ, ранний возраст, дефицит инсулина, HbA1c);
- 2) выраженный инсулиновый дефицит, без признаков аутоиммунной агрессии (GAD-, малый ИМТ, ранний возраст, недостаток инсулина и прогрессирующая ретинопатия);
- 3) тяжелая инсулинорезистентность (высокий НОМА-IR, большой

ИМТ, прогрессирующее ухудшение функции почек);

- 4) умеренное течение СД (большой ИМТ, отсутствие инсулинорезистентности, небольшой инсулинодефицит);
- 5) умеренный СД (пожилой возраст, стабильное течение заболевания, отсутствие инсулинорезистентности).

Новая классификация продемонстрировала значительно большую гетерогенность заболевания и значительную долю пациентов с так называемым гибридным диабетом.

Было также установлено, что прогрессирование осложнений зависит от кластера диабета. Например, у больных с тяжелым инсулинорезистентным диабетом (третий кластер) наблюдается более выраженное прогрессирование хронической болезни почек и коронарных событий.

Анализ результатов лечения свидетельствовал о необходимости дифференцированного выбора терапии уже в дебюте заболевания, в силу того что применение метформина не смогло предотвратить развитие осложнений. «Безусловно, исследование чрезвычайно интересно и с точки зрения новых возможностей применения сахароснижающих средств, особенно когда речь идет об ингибиторах НГЛТ-2, с помощью которых помимо улучшения гликемического контроля удастся снизить уровень инсулина, массу тела, инсулинорезистентность и улучшить прогноз в отношении хронической болезни почек», – подчеркнул Г.Р. Галстян.

Сегодня в распоряжении российских врачей есть четыре препарата из класса ингибиторов НГЛТ-2 – дапаглифлозин (Форсига), канаглифлозин (Инвокана), эмпаглифлозин (Джардинс) и ипраглифлозин (Суглат).

Ипраглифлозин селективно ингибирует НГЛТ-2¹¹.

¹⁰ Ahlqvist E., Storm P., Käräjämäki A. et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables // Lancet Diabetes Endocrinol. 2018. Vol. 6. № 5. P. 361–369.

¹¹ Kurosaki E., Ogasawara H. Ipragliflozin and other sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: preclinical and clinical data // Pharmacol. Ther. 2013. Vol. 139. № 1. P. 51–59.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

Эффективность ипраглифлозина (Суглата) в отношении контроля гликемии оценивалась как в виде моно-, так и в виде комбинированной терапии. Наряду с хорошей переносимостью и безопасностью препарата была изучена возможность его применения у пациентов с нарушенной функцией почек (при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) > 30 мл/мин/1,73 м²) и лиц пожилого возраста (старше 75 лет). Согласно данным метаанализа 2018 г., монотерапия ипраглифлозином в дозах 50 и 100 мг способствовала снижению уровня HbA1c на 1,20 и 1,48%¹². Добавление ипраглифлозина 50 мг к метформину привело к уменьшению уровня HbA1c на 1,30%, а к производным сульфаниламидов – на 1,14%¹³. Одновременно оценивалось влияние ипраглифлозина в составе комбинированной терапии на массу тела. При его добавлении масса тела в среднем снижалась на 2,33 кг ($p < 0,001$). Известно, что все ингибиторы НГЛТ-2 положительно влияют на артериальное давление. Ипраглифлозин не стал исключением. Анализ плацебоконтролируемых исследований фазы III продемонстрировал, что использование ипраглифлозина в монотерапии или его добавление к другим пероральным сахароснижающим препаратам способствовало более выраженному снижению систолического и диастолического АД (на 5,5–5,9 и 2,9–4,1 мм рт. ст. соответственно). Эффективность и безопасность ипраглифлозина оценивались у больных с нарушенной функцией почек в исследовании LANTERN¹⁴. Это 24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах с открытым 28-недельным периодом наблюдения. В исследование включали больных СД 2 типа ($n = 165$) с легким и умерен-

ным нарушением функции почек (расчетная СКФ ≥ 30 и < 90 мл/мин/1,73 м²), не достигших целевой гликемии на диетотерапии/физической активности и одним пероральным сахароснижающим препаратом.

В ходе исследования установлена зависимость между степенью нарушения функции почек и изменением уровня гликированного гемоглобина. Так, у пациентов с нарушением функции почек легкой степени терапия ипраглифлозином способствовала значимому снижению уровня HbA1c по сравнению с плацебо (-0,56 против -0,26%). Тогда как у пациентов с умеренным нарушением функции почек ипраглифлозин приводил к менее значимому снижению уровня HbA1c (-0,28 против -0,09%) при значимом улучшении других показателей эффективности (снижение массы тела и АД), приемлемом профиле безопасности и хорошей переносимости терапии.

Важно, что в данном исследовании не было отмечено негативного влияния ипраглифлозина на функцию почек.

Однако редкие случаи развития генитальной инфекции указывают на необходимость учитывать этот фактор при назначении терапии, чтобы избежать таковых.

Долгосрочная эффективность и безопасность терапии ипраглифлозином была оценена в трехлетнем многоцентровом исследовании реальной клинической практики STELLA-LONG TERM¹⁵. Исследуемую популяцию представляли больные СД 2 типа в возрасте $56,9 \pm 12,2$ года. ИМТ – $29,14 \pm 5,29$ кг/м², уровень HbA1c – $8,11 \pm 2,80\%$, расчетная СКФ – $82,37 \pm 21,63$ мл/мин/1,73 м². Подавляющее большинство (83,7%) пациентов имели сопутствующие заболевания.

К 24-й неделе терапии уровень HbA1c снизился на 0,80%. При этом достиг-

нутое улучшение гликемического контроля удерживалось на протяжении всего наблюдения. Через три года снижение HbA1c от исходного уровня составило -0,71%.

Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении снижения массы тела. Положительный результат сохранялся в течение трех лет (-2,3 кг).

Систолическое АД уменьшилось на 3,7 мм рт. ст., диастолическое – на 2,1 мм рт. ст., уровень липопротеинов низкой плотности – на 2,4 мг/дл.

На фоне длительной терапии ипраглифлозином СКФ оставалась относительно стабильной. В то же время снижение расчетной СКФ через три года всего на 2,7% от исходного свидетельствует о том, что ипраглифлозин позволяет сохранить функцию почек.

Сердечно-сосудистая безопасность ингибиторов НГЛТ-2 подтверждена в исследованиях CVD-REAL и CVD-REAL 2^{4, 5}. Если первичный анализ результатов исследования CVD-REAL основывался на данных американского и европейских регистров больных диабетом, то исследование CVD-REAL 2 – регистров Японии, Сингапура, Южной Кореи, Израиля, Канады и Австралии. В исследовании CVD-REAL 2 пациенты получали разные глифлозины, 8% из них – ипраглифлозин.

В обоих исследованиях подтверждена способность ингибиторов НГЛТ-2 снижать риск сердечно-сосудистых событий. Больные СД 2 типа вне зависимости от того, какой ингибитор НГЛТ-2 они получали в реальной клинической практике, имели преимущество в отношении снижения частоты госпитализаций по поводу СН, общей смертности, инфаркта миокарда и инсульта.

Затрагивая вопросы безопасности ингибиторов НГЛТ-2, профессор Г.Р. Галстян отметил, что глифлозины значимо не повышают риск развития инфекций

эндокринология

¹² Elgebaly A., Abdelazeim N., Abdelazeim B. et al. Tolerability and efficacy of ipragliflozin in the management of inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2018.

¹³ Kashiwagi A., Kazuta K., Goto K. et al. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Diabetes Obes. Metab. 2015. Vol. 17. № 3. P. 304–308.

¹⁴ Kashiwagi A., Takahashi H., Ishikawa H. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the long-term ASP1941 safety evaluation in patients with type 2 diabetes with renal impairment (LANTERN) study // Diabetes Obes. Metab. 2015. Vol. 17. № 2. P. 152–160.

¹⁵ Nakamura I., Maegawa H., Tobe K. et al. Safety and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice: interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study // Expert Opin. Pharmacother. 2018. Vol. 19. № 3. P. 189–201.



мочевыводящих путей по сравнению с плацебо. В исследованиях фаз II–IV частота инфекций мочевыводящих путей на ипраглифлозине была сопоставима с плацебо и составила 3,1 против 3,4% соответственно¹⁶.

При применении глифлозинов существует определенная настороженность в отношении развития диабетического кетоацидоза, что, по мнению профессора Г.Р. Галстяна, может быть обусловлено гетерогенностью диабета и неправильным назначением терапии. Известно, что ингибиторы НГЛТ-2 снижают гликемию за счет глюкозурии, что угнетает секрецию инсулина и стимулирует секрецию глюкагона и образование кетоновых тел.

Общими провоцирующими факторами могут выступать низкий резерв бета-клеток, снижение или прекращение секреции инсулина, стрессовые ситуации (серьезная операция, тяжелое заболевание, низкоуглеводная диета, прием алкоголя и др.). Таким образом, неадекватное снижение инсулина и любой провоцирующий фактор, увеличивающий потребность в инсулине, могут вызвать гиперкетонемию.

Чтобы избежать диабетического кетоацидоза или необоснованного назначения ингибиторов НГЛТ-2, необходимо определять уровень С-пептида в крови во всех случаях, когда есть сомнения в инсулиносекреторной способности поджелудочной железы. В клинических исследованиях фаз I и III (n = 1669) на фоне применения ипраглифлозина повышение уровня кетоновых тел в крови отмечалось лишь у четырех пациентов (0,2% общей популяции), в моче – у семи (0,7%). При оценке безопасности в пострегистрационных наблюдениях получены сведения о двух случаях диабетического кетоацидоза, одном случае ацидоза и четырех случаях развития нежелательных реакций из-за ошибочно поставленного диагноза «сахарный диабет 1 типа».

Проводилась также оценка влияния ингибиторов НГЛТ-2 на риск переломов и ампутаций. По этим показателям ингибиторы НГЛТ-2 не от-

личались от плацебо, метформина, производных сульфонилмочевины и инкретинов.

Данные клинических исследований фаз II–IV, ретроспективных анализов медицинских баз данных и постмаркетингового мониторинга безопасности свидетельствуют об отсутствии повышения риска переломов и ампутаций нижних конечностей на фоне лечения ипраглифлозином¹⁶.

Докладчик также отметил необходимость учитывать возможность развития гиповолемического эффекта при выборе лекарственных средств у определенной категории пациентов. Согласно последним публикациям, повышение уровня копептина как маркера состояния гидратации может отражать риск ампутаций нижних конечностей у больных СД.

Резюмируя вышесказанное, профессор Г.Р. Галстян сформулировал выводы, касающиеся основных преимуществ ингибиторов НГЛТ-2:

- селективное ингибирование НГЛТ-2 повышает экскрецию избыточной глюкозы с мочой и связанных с ней калорий, а также натрия, что приводит к снижению гликемии, массы тела и АД;

- инсулиннезависимый механизм действия и, следовательно, улучшение контроля гликемии на всех стадиях СД;
- зависимость выраженности сахароснижающего эффекта от функции почек. Поэтому у лиц с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью эффективность ингибиторов НГЛТ-2 в отношении гликемического контроля может снижаться, но при этом сохраняются все преимущества в отношении нефро- и кардиопротекции;
- в целом препараты имеют приемлемый профиль безопасности: с учетом механизма действия наиболее частые нежелательные явления включают полиурию, полидипсию, а также генитальные инфекции, другие нежелательные реакции имеют минимальное клиническое значение;
- учитывая наличие не только гликемических, но и экстрагликемических эффектов и доказанные кардио- и нефропротективные эффекты, ингибиторы НГЛТ-2 представлены для лечения пациентов с СД 2 типа в кардиологических, эндокринологических и диабетологических рекомендациях.

Заключение

Современный подход к терапии СД 2 типа основан на применении инновационных опций, в частности ингибиторов НГЛТ-2. Препараты данной группы индуцируют глюкозурию, за счет чего достигается сахароснижающий эффект. Улучшение контроля гликемии, хороший профиль безопасности, нефро- и кардиопротективные эффекты позволили глифлозинам занять свою нишу в международных и отечественных клинических рекомендациях. В частности, они показаны в качестве препаратов первой линии у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, с АССЗ или высоким/очень высоким риском развития ССЗ. Новым представителем данного класса препаратов, зарегистриро-

ванным в России, стал ипраглифлозин (Суглат). Он характеризуется селективным ингибирующим действием в отношении НГЛТ-2. В исследованиях доказана способность ипраглифлозина (Суглата) в дозах 50 и 100 мг улучшать контроль гликемии как в виде моно-, так и в составе комбинированной терапии, хорошая переносимость и безопасность, возможность применения у пациентов с нарушенной функцией почек (при СКФ > 30 мл/мин/1,73 м²) и у больных пожилого возраста. Основными клиническими преимуществами ипраглифлозина (Суглата) являются улучшение профиля липидов крови в совокупности со снижением массы тела и АД. ☼

¹⁶ Kashiwagi A., Shestakova M. V., Ito Y. et al. Safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of phase II/III/IV clinical trials // Diabetes Ther. 2019. Vol. 10. № 6. P. 2201–2217.

эндокринология

