



Потенциал влияния ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 на метаболические нарушения и сердечно-сосудистые исходы: дискуссия экспертов

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) – перспективный класс сахароснижающих препаратов, который продолжает вызывать интерес ученых. Результаты последних исследований значительно расширили представления о потенциале и возможностях применения иНГЛТ-2 в клинической практике.

В рамках симпозиума, состоявшегося на XX Московском городском съезде эндокринологов «Эндокринология столицы – 2024», прозвучали доклады ведущих российских экспертов в области эндокринологии, посвященные потенциалу иНГЛТ-2 у больных сахарным диабетом. В ходе оживленной дискуссии заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Российского университета медицины, заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН и заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Нина Александровна ПЕТУНИНА обменялись мнениями о влиянии иНГЛТ-2 на метаболические нарушения и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, обсудили эффективность и безопасность, а также кардио- и ренопротективные свойства ипраглифлозина.



Как отметил в начале дискуссии профессор А.М. Мкртумян, основными целями терапии сахарного диабета (СД) являются достижение гликемического контроля, предупреждение развития осложнений и улучшение прогноза. У пациентов с СД 2 типа наблюдается повышенный риск развития микро- и макрососудистых осложнений и преждевременной смерти, поэтому лечение должно быть направлено на коррекцию патологических изменений, а не просто на улучшение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Кроме того, терапия СД 2 типа должна начинаться как можно раньше для предотвращения прогрессирования дисфункции β -клеток и быть максимально безопасной.



XX Московский городской съезд эндокринологов
«Эндокринология столицы – 2024»

По мнению профессора Н.А. Петуниной, благодаря разработке инновационных сахароснижающих препаратов последние десятилетия ознаменовались революционными изменениями в подходах к лечению СД 2 типа. Одним из фундаментальных достижений в области диабетологии XXI в. можно считать разработку и внедрение в клиническую практику препаратов, блокирующих натрий-глюкозный котранспортер 2 (НГЛТ-2). Ингибиторы НГЛТ-2 (иНГЛТ-2) – современный класс противодиабетических препаратов, характеризующийся выраженным сахароснижающим действием, а также доказанными эффектами на массу тела, артериальное давление (АД), функцию почек и сердечную недостаточность. Помимо глюкозозависимого снижения гипергликемии иНГЛТ-2 оказывают натрийуретическое и диуретическое воздействие. Важным преимуществом этой группы препаратов является положительное влияние на почечные и сердечно-сосудистые исходы¹. Несмотря на то что иНГЛТ-2 являются относительно новыми препаратами, их действие хорошо изучено в многочисленных клинических исследованиях и подтверждено данными реальной клинической практики. Особый интерес представляют данные эффективности и безопасности представителя класса иНГЛТ-2 ипраглифлозина, зарегистрированного для лечения СД 2 типа в России и Японии.

Ипраглифлозин имеет обширную доказательную базу при лечении взрослых пациентов с СД 2 типа. В программе клинических исследований фазы III оценивалась эффективность моно- и комбинированной терапии ипраглифлозином с метформином, пиоглитазоном, сульфонилмочевинной, инкретинами, инсулином у пациентов с различной длительностью СД 2 типа. Программа клинических исследований ипраглифлозина охватывала как больных с ранним, так и с длительным течением СД 2 типа, а также пациентов с СД 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП), неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), пожилого возраста². В свою очередь профессор А.М. Мкртумян отметил, что улучшение гликемического контроля по-прежнему рассматривается в качестве важной цели терапии СД. В исследованиях показано достоверное клинически значимое снижение уровня HbA1c при применении ипраглифлозина как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами^{3,4}. Исследование ипраглифлозина у российских пациентов с СД 2 типа IMPRESSION показало, что добавление ипраглифлозина в дозе 50 мг к метформину привело к значимому снижению уровня HbA1c и массы тела, а профиль безопасности был сопоставим с профилем безопасности плацебо. При этом увеличение

дозы ипраглифлозина до 100 мг/сут сопровождалось повышением клинической эффективности, а именно увеличением количества достигших целевой гликемии (HbA1c < 7%) без возрастания риска развития нежелательных явлений⁵.

Профессор Н.А. Петунина обратила внимание, что, согласно данным проспективного наблюдательного исследования STELLA-LONG TERM с участием 11 051 пациента с СД 2 типа, длительное (до трех лет) применение ипраглифлозина сопровождалось значимым и устойчивым улучшением гликемического контроля и хорошо переносилось больными как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами⁶. Важно, что эффективность ипраглифлозина не зависела от наличия или отсутствия предшествующей терапии⁷.

Дополнительный анализ эффективности терапии СД 2 типа в подгруппах моложе и старше 65 лет показал, что сахароснижающий эффект ипраглифлозина не зависел от возраста больных. Эти данные подтверждают высокую клиническую эффективность препарата при лечении СД 2 типа в разных возрастных группах⁸.

По словам профессора А.М. Мкртумяна, снижение и последующий контроль массы тела – еще одна важная задача терапии СД 2 типа. Как известно, увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 1 кг/м² сопряжено с возрастанием частоты случа-

¹ Zhang E., Zhao Y., Hu H. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus. *Hepatol. Commun.* 2021; 5: 736–748.

² Bloomgarden Z., Chan J.C.N. Rationale for glycemic control to improve cardiovascular outcome: lessons from east and west. *J. Diabetes.* 2021; 13 (9): 698–700.

³ Kashiwagi A., Kazuta K., Ito Y., et al. Safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of phase II/III/IV clinical trials. *Diabetol. Int.* 2015; 6: 8–18.

⁴ 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; 17 (3): 304–308.

⁵ Shestakova M.V., Wilding J.P.H., Wilpshaar W., et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to metformin in Russian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 146: 240–250.

⁶ Nakamura I., Maegawa H., Tobe K., Uno S. Real-world evidence for long-term safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: final results of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Expert Opin. Pharmacother.* 2021; 22 (3): 373–387.

⁷ Maegawa H., Tobe K., Nakamura I., Uno S. Real-world evidence for long-term safety and effectiveness of ipragliflozin in treatment-naïve versus non-naïve Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Diabetol. Int.* 2021; 12 (4): 430–444.

⁸ Nakamura I., Maegawa H., Tobe K., Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin in elderly versus non-elderly Japanese patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of STELLA-LONG TERM. *Diabetes Ther.* 2021; 12 (5): 1359–1378.



ев развития хронической сердечной недостаточности – у мужчин на 5%, у женщин – на 7%, ишемического инсульта – на 4%, геморрагического инсульта – на 6%⁹. Согласно результатам исследований, снижение массы тела на фоне сахароснижающей терапии на 5–10% через один год связано со значительным снижением факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний¹⁰.

В исследовании STELLA-LONG TERM было убедительно показано, что добавление ипраглифлозина к терапии СД 2 типа приводило к значимому и устойчивому снижению массы тела (до 4,2%) и ИМТ (на 1,24 кг/м²)⁶.

Учитывая, что данные ряда эпидемиологических исследований подтверждают связь висцерального ожирения с формированием аномального метаболического профиля и повышенным сердечно-сосудистым риском, профессор Н.А. Петунина представила результаты проспективного рандомизированного клинического исследования PRIME-V, в котором сравнивалась эффективность ипраглифлозина и метформина в отношении влияния на содержание висцерального жира и контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа. Через 24 недели в группе ипраглифлозина отмечалось значимое преимущество в снижении массы тела, объема висцерального и подкожного жира по сравнению с группой контроля. Среднее процентное уменьшение площади висцерального жира в группе ипраглифлозина было значительно больше, чем в группе метформина, – 12,06 против -3,65% ($p = 0,040$). Таким образом, ипраглифлозин значитель-

но снижал ИМТ, площадь висцерального жира и окружность талии у пациентов с СД 2 типа¹¹.

Долгосрочные исследования также подтвердили, что использование ипраглифлозина для лечения СД 2 типа способствовало устойчивому (до 12 месяцев) снижению массы тела, объема висцерального и подкожного жира. Через год терапии ипраглифлозином масса тела уменьшилась на 4,0%, объем висцерального и подкожного жира – на 10,0 и 9,3% соответственно¹².

Известно, что независимо от наличия ожирения повышенный объем эпикардального жира у лиц с СД 2 типа связан с высоким сердечно-сосудистым риском. В этой связи большой интерес представляют результаты краткосрочного исследования, в котором была продемонстрирована способность ипраглифлозина уже через 12 недель уменьшать объем эпикардального жира у пациентов с СД 2 типа¹³.

Продолжая тему влияния ипраглифлозина на метаболические нарушения при СД 2 типа, профессор А.М. Мкртумян отметил, что гипотеза избыточного накопления жира в тканях наиболее широко используется при попытках раскрыть механизмы развития и прогрессирования НАЖБП, которая является распространенным хроническим заболеванием у больных СД 2 типа. При этом основным фактором риска неблагоприятного прогноза при НАЖБП как в отношении печеночных, так и в отношении внепеченочных осложнений, а также общей смерти и смерти от заболевания печени является выраженный

фиброз печени. В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании с использованием биопсии для подтверждения диагноза и контроля эффективности проводимой терапии было продемонстрировано, что у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП добавление к стандартной терапии ипраглифлозина способствовало статистически значимому уменьшению массы тела, уровню аланинаминотрансферазы и γ -глутамилтрансферазы и, что особенно важно, предупреждало прогрессирование стеатоза у 86% пациентов с НАЖБП и подтвержденным стеатозом, а также обеспечивало разрешение НАСГ у 67% больных и уменьшение выраженности фиброза печени у 57%¹⁴.

Далее выступающие акцентировали внимание аудитории на кардио- и ренопротективных эффектах ипраглифлозина.

В ряде исследований показано протективное влияние ипраглифлозина на функцию почек у больных СД 2 типа. Результаты наблюдений подтвердили эффективность ипраглифлозина у пациентов СД 2 типа и ХБП. Так, при оценке долгосрочного влияния ипраглифлозина у пациентов с СД 2 типа и нефропатией установлено, что такая терапия не только снижала уровень HbA1c у всех пациентов, включая тех, у кого была нарушена функция почек, но и замедляла темпы снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) в течение 104 недель. Кроме того, ипраглифлозин на 69% уменьшал экскрецию альбумина с мочой у пациентов

⁹ Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E., et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 143 (21): e984–e1010.

¹⁰ Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18 (1): 5–99.

¹¹ Koshizaka M., Ishikawa K., Ishibashi R., et al. Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin: a prospective, multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomized controlled study (PRIME-V study). *Diabetes Obes. Metab.* 2019; 21 (8): 1990–1995.

¹² Nishio S.I., Sekido T., Ohkubo Y., et al. Long-term effects of ipragliflozin on adipose tissue in Japanese patients with obese type 2 diabetes. *J. Obes. Weight Loss Ther.* 2017; 7: 345.

¹³ Fukuda T., Bouchi R., Terashima M., et al. Ipragliflozin reduces epicardial fat accumulation in non-obese type 2 diabetic patients with visceral obesity: a pilot study. *Diabetes Ther.* 2017; 8 (4): 851–861.

¹⁴ Takahashi H., Kessoku T., Kawanaka M., et al. Ipragliflozin improves the hepatic outcomes of patients with diabetes with NAFLD. *Hepatol. Commun.* 2022; 6 (1): 120–132.



XX Московский городской съезд эндокринологов
«Эндокринология столицы – 2024»

с диабетической нефропатией без снижения рСКФ¹⁵.

Профессор А.М. Мкртумян отметил высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе сердечной недостаточности, у лиц с СД 2 типа и их высокую долю в структуре смертности в данной популяции.

Как отметила профессор Н.А. Петунина, связано это с тем, что инсулинорезистентность – ключевое звено патогенеза СД 2 типа – также лежит в основе развития эндотелиальной дисфункции, системного воспаления, висцерального ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии, фибринолиза и дислипидемии. В исследовании EMIT в группе терапии ипраглифлозином отмечалось уменьшение уровня инсулина натощак, повышение уровня адипонектина и снижение уровня лептина, что свидетельствовало о повышении чувствительности тканей к инсулину¹⁶.

В продолжение дискуссии профессор А.М. Мкртумян отметил влияние ипраглифлозина на атерогенные фракции липидов. Так, согласно результатам исследования STELLA-LONG TERM, добавление к терапии СД 2 типа ипраглифлозина ассоциировалось с улучшением основных признаков атерогенной дислипидемии – снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и значимым снижением уровня триглицеридов.

В свою очередь профессор Н.А. Петунина напомнила, что одним из эффектов иНГЛТ-2 является способность снижать АД, которая обусловлена стимуляцией осмодиуреза и натрийуреза. В исследованиях установлено, что ипраглифлозин как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами снижал систолическое АД у больных СД 2 типа⁴.

Подводя итог, профессор Н.А. Петунина подчеркнула, что применение ипраглифлозина при СД 2 типа связано с улучшением различных кардиометаболических факторов риска: снижением уровня HbA1c, массы тела, ИМТ, окружности талии, уровня общего холестерина, ХС-ЛПНП, триглицеридов и повышением уровня ХС-ЛПВП в крови, уменьшением инсулинорезистентности, систолического и диастолического АД, уровня печеночных ферментов и мочевой кислоты.

В последние годы особое внимание уделяется изучению влияния иНГЛТ-2 на конечные сердечно-сосудистые события у пациентов с СД 2 типа, поскольку в нескольких завершенных рандомизированных клинических исследованиях эти препараты продемонстрировали положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы в данной когорте. Профессор Н.А. Петунина представила результаты опубликованного в 2022 г. первого прямого сравнительного исследования сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа, впервые начавших лечение различными иНГЛТ-2. В ретроспективном когортном исследовании были проанализированы медицинские данные 25 315 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (база данных медицинских осмотров и страховых случаев JMDC (Япония))¹⁷. Средний период наблюдения составил 2,2 года. Участники исследования получали терапию эмпаглифлозином (n = 5302), дапаглифлозином (n = 4651), канаглифлозином (n = 4411), ипраглифлозином (n = 5275) и другими иНГЛТ-2 (n = 5646). Конечными точками исследования были оценка риска развития сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта, фибрилляции предсердий.

Согласно результатам исследования, риск сердечно-сосудистых событий,

включая развитие сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта, фибрилляции предсердий, был аналогичным между отдельными иНГЛТ-2. При этом риск развития сердечной недостаточности при использовании различных иНГЛТ-2 был сопоставимым независимо от уровня HbA1c и возраста пациентов с СД 2 типа¹⁷.

Анализ риска развития сердечно-сосудистых событий при использовании разных иНГЛТ-2 показал снижение на фоне ипраглифлозина риска развития сердечной недостаточности на 8%, инфаркта миокарда на 35%, фибрилляции предсердий на 38% по сравнению с применением эмпаглифлозина, который был выбран в качестве референсного препарата. Таким образом, в данном анализе ипраглифлозин продемонстрировал дополнительные преимущества в отношении снижения риска сердечно-сосудистых исходов по сравнению с эмпаглифлозином.

С 2014 г. ипраглифлозин с успехом используется при лечении СД 2 типа в Японии и Южной Корее.

Ингибитор НГЛТ-2 (препарат Суглат) одобрен Минздравом России для лечения пациентов с СД 2 типа и включен в клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом».

Резюмируя вышесказанное, эксперты пришли к выводу о необходимости многофакторного подхода к лечению СД 2 типа, включающего достижение адекватного контроля углеводного и липидного обмена, целевого АД, а также снижение сердечно-сосудистого риска.

Ингибиторы НГЛТ-2 являются чрезвычайно перспективной группой препаратов при СД 2 типа, применение которых обеспечивает оптимальный гликемический контроль, снижение массы тела, кардиопротективный и ренопротективный эффекты. ⁵

¹⁵ Ito D., Inoue K., Sumita T., et al. Long-term effects of ipragliflozin on diabetic nephropathy and blood pressure in patients with type 2 diabetes: 104-week follow-up of an open-label study. *J. Clin. Med. Res.* 2018; 10 (9): 679–687.

¹⁶ Kashiwagi A., Akiyama N., Shiga T., et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to a sulfonylurea in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: results of the randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III EMIT study. *Diabetol. Int.* 2015; 6: 125–138.

¹⁷ Suzuki Y., Kaneko H., Okada A., et al. Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT-2 inhibitors in diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.* 2022; 21 (1): 67.