



Новый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 – лусеоглифлозин. Перспективы применения в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа

На XIII Ежегодной научно-практической конференции «Сахарный диабет 2 типа в практике врача-терапевта и эндокринолога» прозвучал доклад члена-корреспондента РАН, профессора, заведующей кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета), главного внештатного специалиста-эндокринолога Управления делами Президента РФ, д.м.н. Нины Александровны ПЕТУНИНОЙ. Эксперт рассказала о преимуществах применения нового ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 лусеоглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

На сегодняшний день в России для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа широко используют такие ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2), как дапаглифлозин, ипраглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин. В марте 2025 г. на российском фармацевтическом рынке появился новый представитель ингибиторов НГЛТ-2 – лусеоглифлозин. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 – инновационный класс сахароснижающих препаратов со сходной химической структурой, механизмом действия и доказанными эффектами в отношении контроля гликемии, массы тела, артериального давления, сердечной недостаточности, почечных и других исходов. Накопленные данные свидетельствуют, что ингибиторы НГЛТ-2 обладают многочисленными прямыми и непрямыми плеiotропными метаболическими и гемодинамическими эффектами¹, связанными с механизмом действия. Так, препараты данной группы уменьшают реаб-

сорбцию глюкозы в почках путем ингибирования НГЛТ-2 в проксимальном отделе почечных канальцев, что приводит к увеличению экскреции глюкозы, натрийурезу и осмотическому диурезу. В результате у пациентов с СД 2 типа снижается уровень глюкозы в крови, инсулинорезистентность, повышается чувствительность β -клеток, а также реализуются метаболические эффекты, такие как контроль углеводного обмена, массы тела, артериального давления. На фоне ингибирования НГЛТ-2 также развиваются гемодинамические эффекты, которые заключаются в снижении внутриклубочкового давления и гиперfiltrации, гиперурикемии (ГУ), воспаления и окислительного стресса. Плеiotропные органопротективные эффекты препаратов этой группы основаны на усилении осмотического диуреза, уменьшении пост- и преднагрузки, напряжения стенки и массы левого желудочка, артериальной ригидности, что приводит к улучшению сердечно-сосудистых и почечных исходов.

Таким образом, к неоспоримым преимуществам применения ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа можно отнести улучшение гликемического контроля, снижение массы тела и висцерального жира, кардио- и нефропротекцию.

Однако на фоне ингибиторов НГЛТ-2 возможно развитие урогенитальных (УГ) инфекций, повышение риска развития кетоацидоза, дегидратации, что следует учитывать при назначении такого лечения, особенно лицам старческого и пожилого возраста².

Лусеоглифлозин (Лусефи®) – новый пероральный высокоселективный ингибитор НГЛТ-2, предназначенный для взрослых пациентов с СД 2 типа. Он представлен в двух дозах – 2,5 и 5,0 мг. В химической структуре лусеоглифлозина содержится тиановое тиокарбогидратное кольцо, что отличает его от других представителей ингибиторов НГЛТ-2 и обеспечивает мощную связывающую способность с ре-

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 (5): 736–748.

² Ni L., Yuan C., Chen G., et al. SGLT2i: beyond the glucose-lowering effect. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020; 19 (1): 98.



ХIII Ежегодная научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа в практике врача-терапевта и эндокринолога»

цептором, а также увеличение полупериода диссоциации.

Установлено, что у пациентов с СД 2 типа лусеоглифлозин снижает концентрацию глюкозы в крови, массу тела, а также оказывает благоприятное влияние на другие клинически значимые показатели, включая артериальное давление³.

В многочисленных исследованиях показана эффективность лусеоглифлозина в обеспечении адекватного контроля гликемии, что является ключевой задачей терапии СД 2 типа. Так, в плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании монотерапия лусеоглифлозином в течение 24 недель значительно превосходила эффект применения плацебо в снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). К концу периода наблюдения у пациентов, принимавших лусеоглифлозин в дозе 2,5 мг, было отмечено значимое изменение уровня HbA1c по сравнению с исходным показателем – -0,63 против +0,13% в группе плацебо. Соответственно, разница между группами терапии составила 0,75% ($p < 0,001$)⁴. Кроме того, терапия лусеоглифлозином хорошо переносилась пациентами. Существенных различий между группами по частоте развития нежелательных явлений выявлено не было.

Продemonстрирована также эффективность лусеоглифлозина в комбинации с другими классами пероральных сахароснижающих препаратов. Так, через

52 недели применения лусеоглифлозина с бигуанидами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4, тиазолидиндионами, глинидами и ингибиторами α -глюкозидазы отмечено значительное уменьшение уровня HbA1c относительно исходного – от -0,52 до -0,68%. Добавление лусеоглифлозина к другим пероральным сахароснижающим препаратам улучшало гликемический контроль, снижало массу тела и хорошо переносилось пациентами с СД 2 типа⁵.

Эффективность и безопасность лусеоглифлозина в комбинации с инсулинотерапией у пациентов с СД 2 типа доказаны в многоцентровом клиническом исследовании продолжительностью 52 недели. Установлено, что прием лусеоглифлозина в дозе 2,5 мг в сочетании с инсулинотерапией способствовал значительному снижению уровня HbA1c (-1,18%) и глюкозы плазмы натощак (-2,36 ммоль/л). Авторы исследования пришли к выводу, что добавление лусеоглифлозина к инсулинотерапии значительно улучшает гликемический контроль и хорошо переносится пациентами с СД 2 типа⁶.

Одной из важных задач при лечении больных СД 2 типа является снижение и контроль массы тела. Эффективность и безопасность лусеоглифлозина оценивались у пациентов с СД 2 типа, стратифицированных по индексу массы тела (ИМТ). Уровень HbA1c и масса тела значительно снизились во всех группах. Однако на фоне применения лусеоглифлозина эффект

в отношении массы тела был большим у лиц с более высоким ИМТ. Кроме того, в данной когорте пациентов лусеоглифлозин оказался более эффективным в коррекции метаболических нарушений, включая секрецию инсулина и артериальную гипертензию⁷.

Продemonстрировано также положительное влияние лусеоглифлозина на липидный профиль у пациентов с СД 2 типа. Так, на фоне лечения лусеоглифлозином у больных значимо уменьшился уровень триглицеридов и повысился уровень липопротеинов высокой плотности⁸. Однако значимого влияния на уровень липопротеинов низкой плотности такое лечение не оказало.

Среди плеiotропных эффектов лусеоглифлозина важно отметить снижение артериального давления. Глюкозурия, обусловленная механизмом действия лусеоглифлозина, сопровождается небольшим увеличением осмотического диуреза, что может привести к сокращению внутрисосудистого объема и, как следствие, к умеренному снижению систолического (от -2,5 до -6,5 мм рт. ст.) и диастолического (от -1,9 до -3,5 мм рт. ст.) давления. Таким образом, лусеоглифлозин можно рассматривать в качестве эффективного средства для многофакторного управления сердечно-сосудистыми рисками, метаболическими и гемодинамическими нарушениями у пациентов с СД 2 типа.

Ингибиторы НГЛТ-2, включая лусеоглифлозин, не только характеризуются доказанными болезнью-модифицирующими свойствами,

³ Seino Y. Luseogliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Expert. Opin. Pharmacother. 2014; 15 (18): 2741–2749.

⁴ Seino Y., Sasaki T., Fukatsu A., et al. Efficacy and safety of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Curr. Med. Res. Opin. 2014; 30 (7): 1245–1255.

⁵ Seino Y., Inagaki N., Haneda M., et al. Efficacy and safety of luseogliflozin added to various oral antidiabetic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. J. Diabetes Investig. 2015; 6 (4): 443–453.

⁶ Seino Y., Sasaki T., Fukatsu A., et al. Efficacy and safety of luseogliflozin added to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: a multicenter, 52-week, clinical study with a 16-week, double-blind period and a 36-week, open-label period. Curr. Med. Res. Opin. 2018; 34 (6): 981–994.

⁷ Sakai S., Kaku K., Seino Y., et al. Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus stratified according to baseline body mass index: pooled analysis of data from 52-week phase III trials. Clin. Ther. 2016; 38 (4): 843–862.

⁸ Hajika Y., Kawaguchi Y., Hamazaki K., Kumeda Y. Beneficial effects of luseogliflozin on lipid profile and liver function in patients with type 2 diabetes mellitus (BLUE trial): a single-center, single-arm, open-label prospective study. Diabetol. Metab. Syndr. 2023; 15 (1): 97.



но и демонстрируют безопасность в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Сердечно-сосудистую безопасность разных ингибиторов НГЛТ-2 оценивали в условиях реальной клинической практики у 25 315 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек⁹. В частности, сравнивали риск развития сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта и фибрилляции предсердий на фоне терапии разными ингибиторами НГЛТ-2 и эмпаглифлозином. Лусеоглифлозин оказался сопоставимым с эмпаглифлозином в отношении риска развития вышеперечисленных сердечно-сосудистых событий. Известно также, что ингибиторы НГЛТ-2 оказывают положительное влияние на функцию почек у пациентов с СД 2 типа. В многоцентровом открытом проспективном наблюдательном исследовании, посвященном долгосрочному эффекту лусеоглифлозина на функцию почек у пациентов с СД 2 типа, продемонстрирована его безопасность независимо от исходной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а также наличия или отсутствия микроальбуминурии¹⁰. По истечении 104 недель у пациентов с расчетной СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² не отмечено отклонения от исходного значения, тогда как у пациентов с расчетной СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² показатели повысились на 2,6 мл/мин/1,73 м².

Следует отметить, что гиперурикемия является частью метаболического синдрома и нередко наблюдается у пациентов с СД 2 типа. Подагра, а также бессимптомная ГУ, которая встречается значительно чаще, ухудшают течение таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертензия, СД 2 типа, ожирение, дислипидемия, а также состояние почек и сердечно-сосудистой системы. Прогноз у лиц с ГУ в сочетании с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью крайне неблагоприятный, прежде всего в отношении сердечно-сосудистых исходов. При этом хроническая бессимптомная ГУ признана независимым, но модифицируемым фактором риска¹¹. Гиперурикемией считают такой уровень мочевой кислоты, при котором ураты не растворяются в жидкостных структурах организма и начинают образовывать кристаллы мочевой кислоты. Сегодня под гиперурикемией принято считать уровень мочевой кислоты более 360 мкмоль/л как у женщин, так и у мужчин¹². При высоком сердечно-сосудистом риске целевой уровень мочевой кислоты не должен превышать 300 мкмоль/л¹³. К предикторам развития ГУ относят мужской пол, возраст, определенный уровень креатинина и мочевой кислоты. В старшей возрастной группе у пациентов

с высоким ИМТ и ожирением риск развития ГУ возрастает в четыре раза, у лиц с СД 2 типа и артериальной гипертензией – в два раза. Установлено, что у больных СД 2 типа распространенность бессимптомной ГУ достигает 24,4%¹⁴.

В отношении пациентов с ГУ и артериальной гипертензией сообщалось об увеличении сердечно-сосудистого риска на 13% на каждые 60 мкмоль/л выше нормы, риска развития сердечной недостаточности на 65%, смерти от любой причины на 53%, сердечно-сосудистой смерти на 50%¹⁵.

Согласно результатам исследования PURSUIT-HFrEF, у пациентов из группы высокого риска снижение уровня мочевой кислоты сопровождалось снижением риска смерти от любой причины¹⁶. Сочетание ГУ с сердечной недостаточностью является предиктором летального исхода от всех причин и повторной госпитализации.

На сегодняшний день изучен предполагаемый механизм влияния ингибиторов НГЛТ-2 на уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Высокая концентрация глюкозы в моче опосредованно вызывает воздействие ингибитора НГЛТ-2 на особую изоформу белков – переносчиков глюкозы (глюкозный транспортер 9), расположенную в почечных канальцах. Ингибирование реабсорбции мочевой кислоты увеличивает скорость ее выведения из организма. Кроме того,

⁹ Suzuki Y., Kaneko H., Okada A., et al. Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.* 2022; 21 (1): 67.

¹⁰ Takamiya Y., Imanaga C., Abe I., et al. Long-term renoprotective effect of luseogliflozin in type 2 diabetes patients: CHikushi Anti-diabetes mellitus Trial-Lusefi (CHAT-Lu). *Drug Discov. Ther.* 2025; 18 (6): 336–342.

¹¹ Borghi C., Rosei E.A., Bardin T., et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J. Hypertens.* 2015; 33 (9): 1729–1741.

¹² Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

¹³ Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И. и др. «В фокусе гиперурикемия». Резолюция Совета экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22 (4): 3564.

¹⁴ Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am. J. Med.* 2012; 125 (7): 679–687.

¹⁵ Maloberti A., Giannattasio C., Bombelli M., et al. Hyperuricemia and risk of cardiovascular outcomes: the experience of the URRAN (Uric Acid Right for Heart Health) project. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2020; 27 (2): 121–128.

¹⁶ Nishino M., Egami Y., Kawanami S., et al. Lowering uric acid may improve prognosis in patients with hyperuricemia and heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 2022; 11 (19): e026301.

ЛУСЕФИ®

НОВОЕ СЛОВО В КЛАССЕ ИНГЛТ-2

ЛУСЕФИ®



Выраженное снижение гипергликемии
у пациентов с сахарным диабетом 2 типа¹



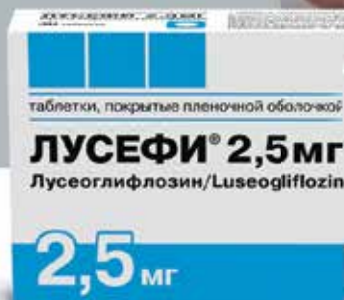
Управление факторами риска при СД2:
артериальное давление, масса тела, триглицериды^{2,3}



Низкий риск урогенитальных инфекций*^{4,5}



Благоприятный профиль безопасности сахароснижающей
терапии пациентов с СД2: значимое снижение уровня
мочевой кислоты^{6,7}



УЗНАЙТЕ БОЛЬШЕ
О ЛУСЕФИ®

* Для нежелательных явлений кандидоз половых органов, инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит, генитальные инфекции.

1. Seino Y. Luseogliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Expert Opin Pharmacother. 2014 Dec;15(18):2741-9. 2. Общая характеристика лекарственного препарата Лусефи. РУ ЛП-№(003622)-(PF-RU) 3. Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, et al. Efficacy and safety of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Curr Med Res Opin 2014;30:1245-55. 4. Katsuhara Y, Ogawa T. Acute Renal Failure, Ketoacidosis, and Urogenital Tract Infections with SGLT2 Inhibitors: Signal Detection Using a Japanese Spontaneous Reporting Database. Clin Drug Investig. 2020 Jul;40(7):645-652. 5. Li CX, et al. Comparative safety of different sodium-glucose transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Aug 28;14:1238399. 6. Yip ASY, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. Ther Adv Chronic Dis. 2022 Mar 23;13:20406223221083509. 7. Hu X, Yang Y et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2022;24:228-238.



**МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

◀ КРАТКАЯ СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
ПО БЕЗОПАСНОСТИ – ЛУСЕФИ

SERVIER



обнаружен генетический дефект, обуславливающий развитие ГУ, – полиморфизм генов, связанный с транспортом уратов и глюкозных котранспортеров, в частности глюкозного транспортера 9^{17, 18}.

Результаты систематического обзора и метаанализа, посвященных оценке влияния ингибиторов НГЛТ-2 на уровень мочевой кислоты у пациентов с СД 2 типа, свидетельствуют, что все включенные в анализ ингибиторы НГЛТ-2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, лусеоглифлозин) значительно снижали уровень мочевой кислоты по сравнению с контролем. При этом в контексте безопасности терапии пациентов с СД 2 типа и ГУ первое место по выраженности снижения уровня мочевой кислоты занимал лусеоглифлозин¹⁹.

Метаанализ 43 рандомизированных клинических исследований с участием более 32 000 пациентов продемонстрировал наибольшее среднее снижение уровня мочевой кислоты у получавших лусеоглифлозин – -47,7 мкмоль/л²⁰.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать выводы, что мочевая кислота является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, что требует принятия мер по выявлению и снижению ГУ, включая бессимптомную.

Своевременная диагностика и терапия бессимптомной ГУ позволяют предотвратить развитие ряда осложнений СД 2 типа²¹.

Пациентам с СД 2 типа без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, но с сопутствующей бессимптомной ГУ или подтвержденным диагнозом «подагра» целесообразно назначение лусеоглифлозина как ингибитора НГЛТ-2 с наиболее выраженным гипоурикемическим эффектом.

Лусеоглифлозин также показан пациентам с СД 2 типа и высоким риском развития УГ инфекций. Как известно, к клинически значимым предикторам развития урогенитальных инфекций у пациентов с СД 2 типа, получающих ингибиторы НГЛТ-2, относят женский пол, ожирение, возраст старше 50 лет, генитальные инфекции в анамнезе, повышенный уровень HbA1c (недостижение компенсации диабета), длительность СД 2 типа более десяти лет^{22, 23}. Частота развития УГ инфекций при использовании лусеоглифлозина оказалась ниже, чем у других ингибиторов НГЛТ-2. На фоне терапии лусеоглифлозином риск развития УГ инфекций расценивается как низкий – у одного из 100 пациентов²⁴.

Представленные выше данные подтверждают результаты исследования безопасности терапии

лусеоглифлозином в краткосрочной и долгосрочной перспективах. В частности, показан низкий риск развития УГ инфекций у пациентов с СД 2 типа на фоне лечения лусеоглифлозином. При этом он оказался сопоставимым с таковым при применении плацебо – 0–1,3%^{4, 25}. Это свидетельствует о явном преимуществе профиля безопасности лусеоглифлозина перед другими ингибиторами НГЛТ-2 в отношении УГ инфекций.

Появление нового ингибитора НГЛТ-2 лусеоглифлозина в российской клинической практике значительно расширяет возможности назначения препаратов этого класса при лечении пациентов с СД 2 типа, включая коморбидных больных. Использование лусеоглифлозина при СД 2 типа позволяет оптимизировать гликемический контроль, обеспечить эффективное снижение уровня HbA1c, безопасность в отношении функции почек, в том числе при длительном применении, а также снижение кардиометаболического риска благодаря плеiotропным эффектам в отношении массы тела, артериального давления, липидного профиля, мочевой кислоты и др. Лусеоглифлозин характеризуется хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. ☺

¹⁷ Ahmadieh H., Azar S. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol. Ther.* 2017; 19 (9): 507–512.

¹⁸ Tanaka M., Yamakage H., Inoue T., et al. Beneficial effects of ipragliflozin on the renal function and serum uric acid levels in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, 12-week, open-label, active-controlled trial. *Intern. Med.* 2020; 59 (5): 601–609.

¹⁹ Hu X., Yang Y., Hu X., et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2022; 24 (2): 228–238.

²⁰ Yip A.S.Y., Leong S., Teo Y.H., et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2022; 13: 20406223221083509.

²¹ Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2022.

²² McGovern A.P., Hogg M., Shields B.M., et al. Risk factors for genital infections in people initiating SGLT2 inhibitors and their impact on discontinuation. *BMJ Open. Diabetes Res. Care.* 2020; 8 (1): e001238.

²³ Caro M.K.C., Cunanan E.C., Sjoberg A. Kho. Incidence and factors associated with genitourinary infections among type 2 diabetes patients on SGLT2 inhibitors: a single retrospective cohort study. *Diabetes Epidemiol. Manag.* 2022; 7: 100082.

²⁴ Общая характеристика лекарственного препарата Лусефи. РУ ЛПИ-№ 003622-(ПГ-РУ).

²⁵ Shestakova M., Kvasnikov B., Erina E., et al. Efficacy and safety of luseogliflozin in Caucasian patients with type 2 diabetes: results from a phase III, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *BMJ Open. Diabetes Res. Care.* 2023; 11 (3): e003290.