



# Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в лечении сахарного диабета 2 типа в клинической практике

Н.А. Петунина, д.м.н., проф., М.Э. Тельнова, к.м.н., Е.В. Гончарова, к.м.н.

Адрес для переписки: Милена Эдуардовна Тельнова, milena.telnova@mail.ru

Для цитирования: Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в лечении сахарного диабета 2 типа в клинической практике // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 12. С. 16–24.  
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-12-16-24

*Распространенность сахарного диабета (СД) в мире продолжает увеличиваться. При этом более 90% случаев приходится на СД 2 типа. На сегодняшний день новым классом препаратов, применяемых в клинической практике при СД 2 типа, являются глифлозины – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2). Механизм их действия направлен на ингибирование реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек, что способствует увеличению экскреции глюкозы с мочой. Данный эффект является глюкозозависимым. Как следствие, терапия иНГЛТ-2 ассоциируется с уменьшением риска гипогликемии. В России зарегистрированы пять представителей иНГЛТ-2: дапаглифлозин (Форсига), ипраглифлозин (Суглат), канаглифлозин (Инвокана), эмпаглифлозин (Джардинс) и эртуглифлозин (Стиглатра). Ипраглифлозин был зарегистрирован в Российской Федерации в мае 2019 г. Эффективность и безопасность ипраглифлозина (препарат Суглат) как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами продемонстрированы в ряде клинических исследований. Установлено, что ипраглифлозин в дозах 50 и 100 мг способен улучшать гликемический контроль, показатели липидного обмена, снижать массу тела и артериальное давление. Кроме того, его можно использовать у пациентов с нарушенной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации > 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ипраглифлозин

## Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) ежегодно увеличивается. Эта тенденция характерна для всех стран, в том числе для России. Согласно данным федерального регистра СД, на конец декабря 2018 г. в Российской Федерации на диспансерном учете состояло 4 584 575 человек (3,1% населения), из них 4 238 503 – с сахарным диабетом 2 типа [1]. Однако более половины больных не знают о своем диагнозе. Так, в ходе всероссийского эпидемиологического исследования NATION было установлено, что 5,4% населения в возрасте от 20 до 79 лет страдают СД 2 типа, при этом 54% не знают о наличии заболевания. У 19,3% обследованных выявлены предиабет или высокий риск развития СД 2 типа [2]. Надлежащий контроль СД может предотвратить и замедлить прогрессирование осложнений [3, 4]. Медикаментозное лечение СД 2 типа должно влиять на основные механизмы нарушения углеводного обмена [5]. С учетом того



что СД 2 типа – мультифакторное, постоянно прогрессирующее заболевание со сложным патогенезом, необходим комплекс мероприятий, направленных на нормализацию не только уровня глюкозы в плазме, но и других показателей, например липидного спектра, артериального давления, массы тела. Особенностью современной диабетологии является персонализированный подход к лечению. В частности, при определении целей лечения должны учитываться возраст пациента, его функциональная зависимость, а также наличие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и риска развития тяжелой гипогликемии (таблица). Для большинства взрослых пациентов с СД целесообразным является уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7,0% [1]. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, стратегия терапии зависит от того, насколько исходный уровень HbA1c пациента превышает индивидуальные целевые показатели. На старте медикаментозного лечения может применяться либо монотерапия, либо комбинированная терапия [1]. Лечение рекомендуют начинать с метформина (в качестве приоритетного препарата), при неэффективности или высокой гипергли-

кемии – его комбинации с другими сахароснижающими препаратами [1]. В ряде клинических случаев, таких как риск гипогликемий, АССЗ, хроническая болезнь почек (ХБП), ожирение, определенные классы сахароснижающих препаратов или отдельные препараты имеют доказанные преимущества. Так, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью или с высоким риском ее развития в состав сахароснижающей терапии можно включать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) [1]. Этот класс препаратов является приоритетным у лиц с АССЗ или высоким/очень высоким риском их развития. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества и Европейской ассоциации по изучению диабета, представленным на Европейском конгрессе кардиологов в августе 2019 г., пациентам с впервые выявленным СД 2 типа, тем, кто уже имеет АССЗ и/или высокий/очень высокий риск развития данной патологии, в качестве препаратов первой линии следует назначать иНГЛТ-2 или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) [6]. Эксперты Российской ассоциации эндокринологов (2019 г.) [1] также предлагают при лечении СД 2 типа

у пациентов с АССЗ или высоким или очень высоким риском развития ССЗ в качестве препаратов выбора использовать иНГЛТ-2 и аГПП-1 [1].

### Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

Применение иНГЛТ-2 рекомендовано национальными и международными руководствами по терапии СД 2 типа [1, 7]. Ингибиторы НГЛТ-2 представляют собой достаточно новый класс сахароснижающих препаратов. Их действие направлено на подавление реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек, что способствует увеличению экскреции глюкозы с мочой [8]. Индуцированная иНГЛТ-2 глюкозурия оказывает влияние не только на уровень HbA1c, но и на массу тела, артериальное давление [9, 10]. Необходимо отметить, что действие иНГЛТ-2 является инсулиннезависимым. Однако оно зависит от уровня глюкозы и становится минимальным при значениях менее 5 ммоль/л. Поэтому при использовании иНГЛТ-2 по сравнению с применением других сахароснижающих препаратов, действие которых зависит от степени инсулинорезистентности или секреции инсулина, риск гипогликемий уменьшается [11].

#### Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c<sup>1,2</sup>

Клинические характеристики/ риски	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			функционально независимые	функционально зависимые		завершающий этап жизни
				без старческой астении и/или деменции	старческая астения и/или деменция	
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний <sup>3</sup> и/или риска тяжелой гипогликемии <sup>4</sup>	< 6,5%	< 7,0%	7,5%	< 8,0%	< 8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (менее пяти лет) цели лечения могут быть менее строгими

<sup>1</sup> Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным.

<sup>2</sup> В соответствии со стандартами DCCT нормальный уровень до 6%.

<sup>3</sup> Ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

<sup>4</sup> Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП 3–5 стадий, деменция.



Ингибиторы НГЛТ-2 также способны улучшать функцию  $\beta$ -клеток и чувствительность мышечной ткани к инсулину [12], защищать органы-мишени.

В частности, кардио- и нефропротективные эффекты иНГЛТ-2 доказаны в исследованиях сердечно-сосудистой безопасности EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE.

Таким образом, иНГЛТ-2 позволяют расширить возможности персонализированного подхода к лечению пациентов с СД 2 типа.

В настоящее время в распоряжении российских врачей есть пять препаратов из класса иНГЛТ-2: дапаглифлозин (Форсига), ипраглифлозин (Суглат), канаглифлозин (Инвокана), эмпаглифлозин (Джардинс) и эртуглифлозин (Стиглатра).

### Ипраглифлозин

Ипраглифлозин – новый препарат из класса иНГЛТ-2. Он был зарегистрирован в России в мае 2019 г. Его ингибирующая активность в отношении НГЛТ-2 в 860 раз выше, чем в отношении НГЛТ-1 [13].

### Эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность ипраглифлозина как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами доказаны в ряде клинических исследований [14–19].

Согласно данным метаанализа клинических исследований, монотерапия ипраглифлозином в дозах 50 и 100 мг способствовала снижению уровня HbA1c на 1,20 и 1,48% соответственно [20].

Добавление ипраглифлозина в дозе 50 мг/сут к метформину приводило к снижению уровня HbA1c на 1,30%, к производным сульфонилмочевины – на 1,14% [15].

Как было отмечено ранее, иНГЛТ-2 способны значимо снижать массу тела. Известно, что это достигается преимущественно за счет жировой массы. Уменьшается не только подкожное, но и висцеральное жировое депо.

Ингибирование НГЛТ-2 приводит к потере 60–80 г/сут глюкозы

Ингибиторы НГЛТ-2 способны значимо снижать массу тела, что достигается преимущественно за счет жировой массы.

Уменьшается не только подкожное, но и висцеральное жировое депо.

Ингибирование НГЛТ-2 приводит к потере 60–80 г/сут глюкозы с мочой, вследствие чего создается отрицательный энергетический баланс. Это обеспечивает потерю 240–320 ккал/сут.

Результаты проведенных исследований подтвердили положительное влияние ипраглифлозина на массу тела

с мочой, вследствие чего создается отрицательный энергетический баланс. Это обеспечивает потерю 240–320 ккал/сут [21, 22].

Результаты проведенных исследований подтвердили положительное влияние ипраглифлозина на массу тела. Так, при добавлении ипраглифлозина к метформину она снижалась в среднем на 2,33 кг ( $p < 0,001$ ) [15].

Данные о долгосрочной эффективности и безопасности терапии ипраглифлозином были получены в многоцентровом исследовании в условиях реальной клинической практики STELLA-LONG TERM (2018 г.). В нем приняли участие более 11 000 пациентов, которым впервые был назначен ипраглифлозин. Средний возраст исследуемых составил  $56,9 \pm 12,2$  года, средний уровень HbA1c –  $8,11 \pm 2,80\%$ , показатель глюкозы плазмы натощак (ГПН) –  $167,6 \pm 59,8$  мг/дл, индекс массы тела (ИМТ) –  $29,14 \pm 5,29$  кг/м<sup>2</sup>, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) –  $81,94 \pm 21,75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Средняя продолжительность СД составила  $7,96 \pm 6,45$  года, у 23,5% длительность заболевания была менее пяти лет. У подавляющего большинства (83,7%) участников исследования выявлены сопутствующие заболевания [23].

Через 24 недели на фоне терапии ипраглифлозином уровень HbA1c снизился на 0,80%. Достигнутое улучшение отмечалось на протяжении всего периода исследования. Через три года от начала программы HbA1c в среднем уменьшился на 0,71% от исходных значений.

Кроме того, отмечена тенденция к снижению массы тела. Положительный результат (-2,3 кг) также сохранялся в течение трех лет [23]. Систолическое артериальное давление уменьшилось на 3,7 мм рт. ст., диастолическое – на 2,1 мм рт. ст., уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – на 2,4 мг/дл.

На фоне длительной терапии ипраглифлозином СКФ оставалась относительно стабильной. Небольшое ее снижение (-3,2% от исходного) отмечалось только после инициации терапии иНГЛТ-2. Через три года СКФ уменьшилась на 2,7% от исходного значения, что может свидетельствовать о способности ипраглифлозина сохранять функцию почек [23].

Особый интерес представляет объединенный анализ данных пяти клинических исследований о влиянии значений ИМТ на эффективность и безопасность ипраглифлозина у пациентов с СД 2 типа.

Снижение уровня HbA1c слабо коррелировало с изменением массы тела. Применение ипраглифлозина ассоциировалось с улучшением показателей артериального давления, триглицеридов, ХС-ЛПНП, уровня инсулина, адипонектина и лептина. Так, в группе ипраглифлозина по сравнению с группой плацебо значимое снижение уровня инсулина в сыворотке натощак наблюдалось практически у всех пациентов независимо от ИМТ ( $p < 0,05$ ), за исключением больших с ИМТ  $\geq 23$  и  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>. Снижение концентрации лептина также было более значительным в группах ипраглифлозина ( $p < 0,05$ ), за исключением паци-



ентов с ИМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup>. Уровень адипонектина значительно увеличился у всех пациентов, получавших ипраглифлозин ( $p < 0,001$ ): как с ИМТ  $< 23$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), так и с ИМТ  $\geq 23$  и  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). Таким образом, было установлено, что ИМТ не влиял на безопасность и переносимость [24].

В ряде клинических исследований продемонстрирована возможность использования ипраглифлозина у пациентов с нарушенной функцией почек (СКФ  $> 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [25] и лиц пожилого возраста (старше 75 лет) [26].

Эффективность и безопасность ипраглифлозина у больных СД 2 типа с нарушенной функцией почек оценивались в 24-недельном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании LANTERN с последующим открытым 28-недельным периодом наблюдения [25]. В исследование было включено 165 пациентов в возрасте от 20 до 74 лет. Длительность СД до начала исследования составляла 12 недель и более. Нарушение функции почек было легким и умеренным – расчетная СКФ  $\geq 30$  и  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Участники исследования не достигали целевой гликемии на фоне диетотерапии (в сочетании с физической активностью) или ее комбинации с одним из пероральных сахароснижающих препаратов (ингибитором  $\alpha$ -глюкозидазы, производным сульфонилмочевины или пиоглитазоном). У пациентов с легким нарушением функции почек лечение ипраглифлозином способствовало более значимому

снижению уровня HbA1c ( $-0,56\%$ ,  $p < 0,001$ ), чем у пациентов с умеренным нарушением ( $-0,26\%$ , разница с плацебо незначимая). В группе плацебо HbA1c уменьшился на 0,26 у лиц с легкой степенью нарушения функции почек и на 0,09% – с умеренной [25].

Ипраглифлозин способствовал снижению массы тела как при легком, так и умеренном нарушении функции почек.

Указанная терапия хорошо переносилась и имела приемлемый уровень безопасности.

Долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа подтверждена в исследованиях реальной клинической практики CVD-REAL и CVD-REAL 2. В исследовании CVD-REAL анализировали данные американского и европейских регистров больных СД [27], в исследовании CVD-REAL 2 – национальных регистров Японии, Сингапура, Южной Кореи, Израиля, Канады и Австралии [24]. В исследовании CVD-REAL 2 впервые проведена оценка безопасности не только зарегистрированных в США и Европе, но и других одобренных в 2015 г. глифлозинов, включая ипраглифлозин. В структуре принимаемых иНГЛТ-2 на долю дапаглифлозина приходилось 75%, эмпаглифлозина – 9%, ипраглифлозина – 8%, канаглифлозина – 4%, тофоглифлозина – 3%, лусеоглифлозина – 1%.

Применение иНГЛТ-2 по сравнению с использованием других сахароснижающих препаратов ассоциировалось с более низким риском смерти (ОП 0,51 при 95%-ном доверитель-

ном интервале (ДИ) 0,37–0,70;  $p < 0,001$ ), сердечной недостаточности (ОП 0,64 (95% ДИ 0,50–0,82);  $p < 0,001$ ), смерти или сердечной недостаточности (ОП 0,60 (95% ДИ 0,47–0,76);  $p < 0,001$ ), инфаркта миокарда (ОП 0,81 (95% ДИ 0,74–0,88);  $p < 0,001$ ) и инсульта (ОП 0,68 (95% ДИ 0,55–0,84);  $p < 0,001$ ). Результаты были сопоставимы как в разных странах, так и в подгруппах исследуемых, включая пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и без таковых [24].

Таким образом, в исследованиях CVD-REAL и CVD-REAL 2 была подтверждена способность иНГЛТ-2 снижать риск сердечно-сосудистых событий. Пациенты, получавшие их, имели преимущество в отношении снижения частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, общей смерти, инфаркта миокарда и инсульта [27, 28].

При объединенном анализе данных шести рандомизированных плацебоконтролируемых исследований установлено улучшение кардиометаболических факторов риска у пациентов с СД 2 типа, получавших ипраглифлозин в дозе 50 мг, по сравнению с принимавшими плацебо. У них исходно и до окончания лечения (12–24 недели) оценивались уровень HbA1c, масса тела, индекс инсулинорезистентности (НОМА-R) и функции  $\beta$ -клеток (НОМА- $\beta$ ), концентрация базального инсулина в сыворотке крови, показатели систолического артериального давления, липидного профиля, печеночных трансаминаз [29].

В группе ипраглифлозина все показатели, за исключением ХС-ЛПНП, значительно улучшились. Так, средняя разница в уровне HbA1c между пациентами, получавшими плацебо и ипраглифлозин, составила  $-1,04\%$  (95% ДИ  $-1,133$ – $-0,941\%$ ,  $p < 0,001$ ). Улучшение показателей HbA1c, НОМА-R, НОМА- $\beta$ , а также функции печени было более значительным в группах с высокими факторами риска, чем в группах с низкими факторами риска [29].

Применение иНГЛТ-2 по сравнению с использованием других сахароснижающих препаратов ассоциировалось с более низким риском смерти (ОП 0,51 (95% ДИ 0,37–0,70);  $p < 0,001$ ), сердечной недостаточности (ОП 0,64 (95% ДИ 0,50–0,82);  $p < 0,001$ ), смерти или сердечной недостаточности (ОП 0,60 (95% ДИ 0,47–0,76);  $p < 0,001$ ), инфаркта миокарда (ОП 0,81 (95% ДИ 0,74–0,88);  $p < 0,001$ ) и инсульта (ОП 0,68 (95% ДИ 0,55–0,84);  $p < 0,001$ )





Метаанализ 13 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с участием 2535 пациентов с СД также подтвердил эффективность и безопасность ипраглифлозина [8, 15, 30–33]. Преимущество ипраглифлозина в дозе 50 мг перед плацебо продемонстрировано в отношении HbA1c (стандартизированная средняя разница (ССР) 1,20% (95% ДИ -1,47– -0,93);  $p < 0,001$ ) (рис. 1) [30].

Значимо снизился уровень ГПН ( $p < 0,001$ ), инсулина сыворотки крови натощак (ССР 1,64 (95% ДИ -2,70– -0,59);  $p = 0,002$ ) и масса тела (ССР 0,85 (95% ДИ -1,19– -0,51);  $p < 0,001$ ) (рис. 2).

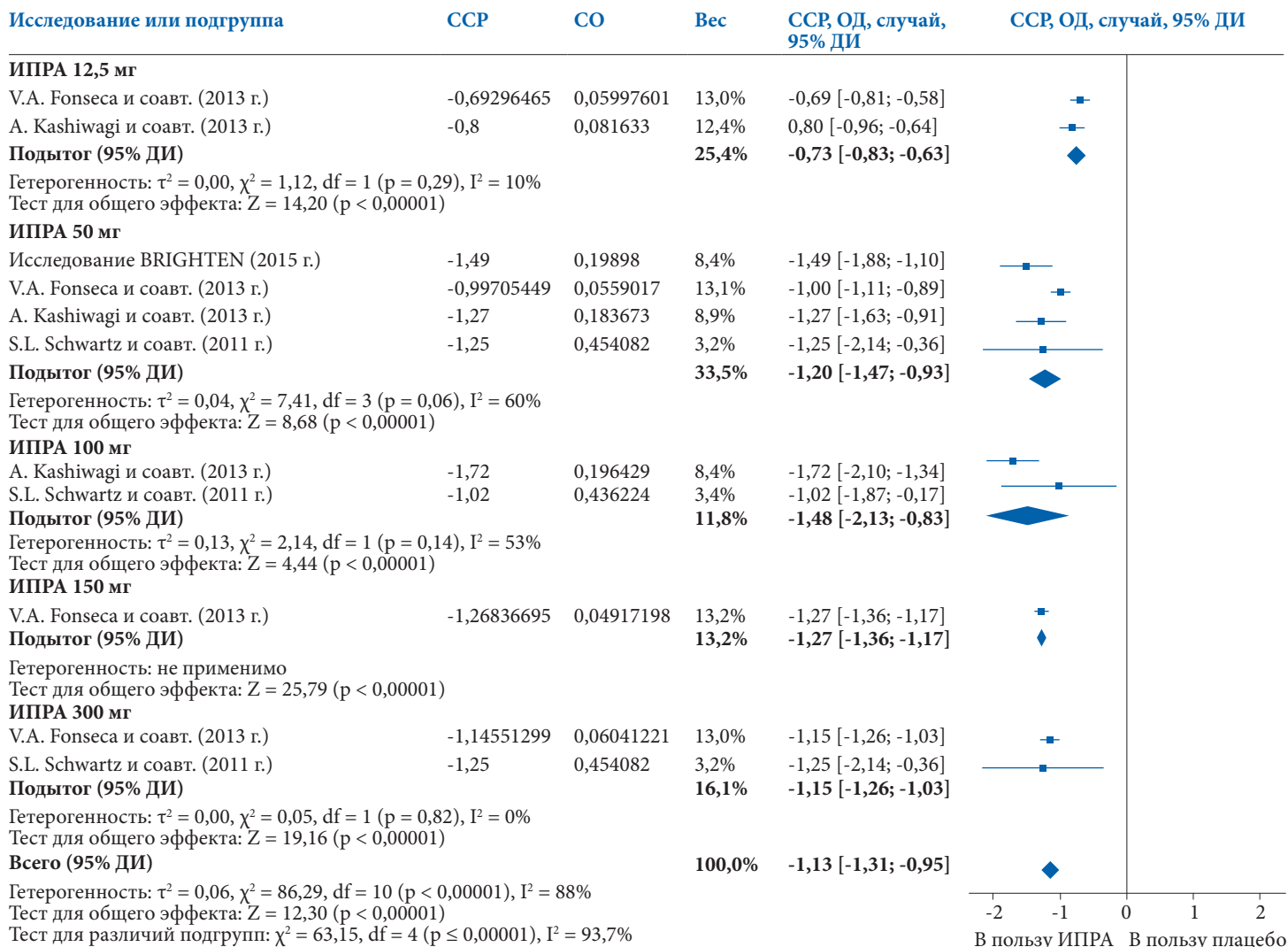
Зафиксировано также изменение НОМА-β. Так, расчетные величины общего эффекта свидетельствовали о превосходстве ипраглифлозина над плацебо (ССР 0,58 (95% ДИ 0,23–0,93);  $p = 0,001$ ) [8]. Установлено, что комбинированная терапия ипраглифлозином в дозе 50 мг с метформинном, инсулином в сочетании с ингибиторами дипептидилпептидазы 4 или без них, производными сульфонилмочевины и пиоглитазоном способствовала лучшему контролю гликемии и существенному снижению массы тела по сравнению с применением плацебо. Ипраглифлозин как в монотерапии, так и в составе

комбинированной терапии обладал приемлемым профилем безопасности.

### Побочные эффекты

Известно, что на фоне приема иНГЛТ2 возможно развитие урогенитальных инфекций, повышение риска развития кетоацидоза [28], переломов, ампутаций нижних конечностей, гангрены Фурнье и др.

Терапия ипраглифлозином ассоциировалась с редкими случаями развития генитальной инфекции [8, 23, 25]. Случаи возникновения кетоацидоза у больных, получавших ипраглифлозин, не зафиксированы, клинически значимое



Примечание. ИПРА – ипраглифлозин, СО – стандартное отклонение, ОД – обратная дисперсия.

Рис. 1. Средняя разница изменения HbA1c, %



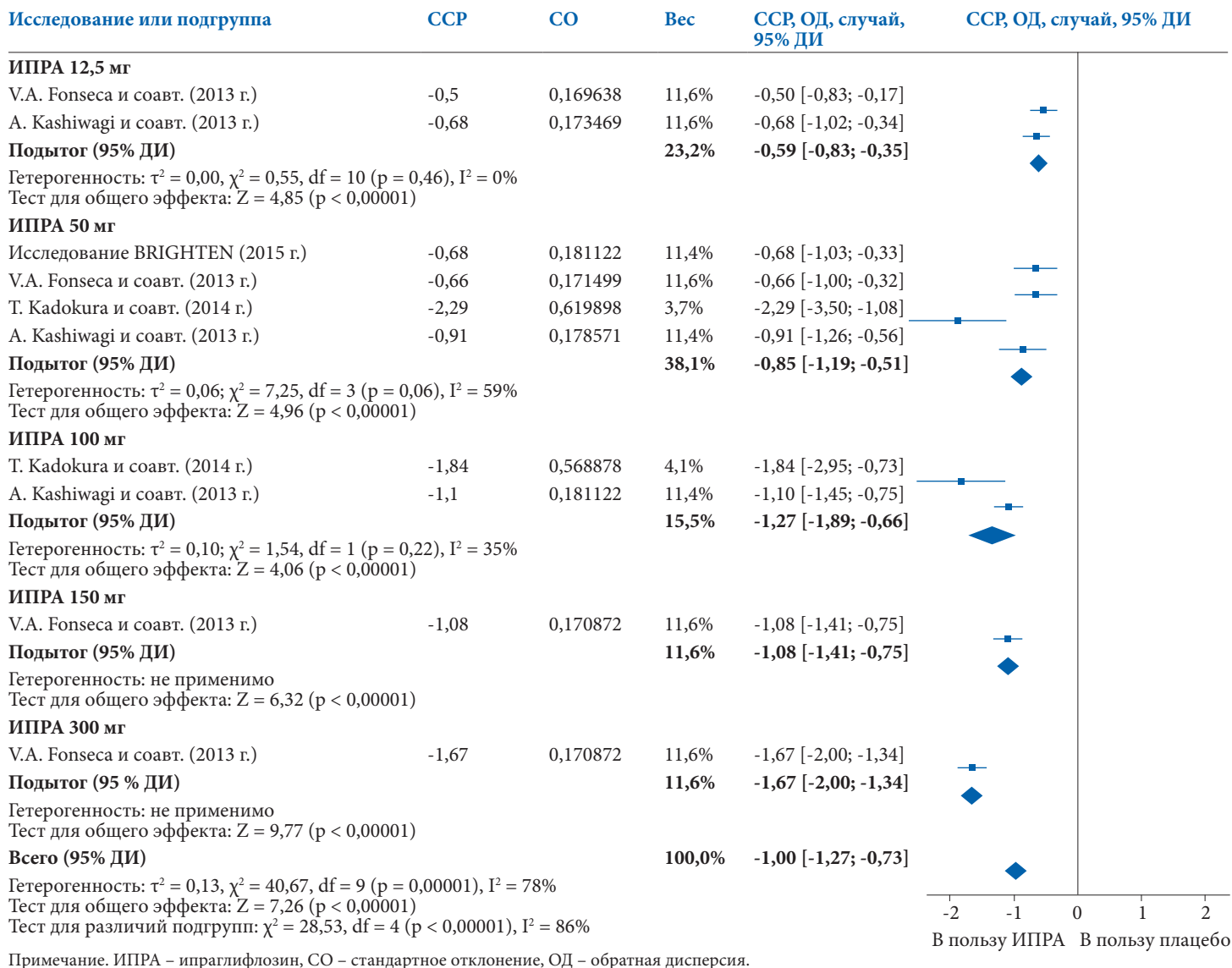


Рис. 2. Средняя разница изменения массы тела, кг

повышение уровня кетоновых тел в моче отмечалось очень редко – у 4,8% в группах ипраглифлозина и 1,1% – в группах плацебо [23]. Чтобы избежать данных осложнений, а также если есть опасение в сохранности инсулиносекреторной способности поджелудочной железы, при решении вопроса о назначении глифлозинов рекомендуется определять уровень С-пептида в крови [34].

Результаты клинических исследований фаз II, III и IV, ретроспективных анализов баз данных, а также постмаркетингового мониторинга безопасности, на основании которых (наряду с другими

факторами) оценивалось влияние иНГЛТ-2 на риск переломов и ампутаций, свидетельствуют, что иНГЛТ-2 не отличались от плацебо, метформина, производных сульфонилмочевины, инкретиннов. В частности, на фоне лечения ипраглифлозином риск переломов и ампутаций нижних конечностей не повышался [8, 20, 35].

### Заключение

Данные клинических исследований подтверждают эффективность и безопасность ипраглифлозина как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии у пациентов с СД 2 типа.

Наряду с улучшением контроля гликемии ипраглифлозин клинически значимо улучшает липидный профиль крови, снижает массу тела и артериальное давление. Среди его преимуществ следует выделить возможность использования у пациентов с нарушенной функцией почек (СКФ > 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и лиц пожилого возраста (старше 75 лет). Применение ингибиторов НГЛТ-2, в том числе ипраглифлозина, может снизить риски развития, а также прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа [36].





## Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М., 2019.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 3. С. 144–159.
3. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // BMJ. 2000. Vol. 321. № 7258. P. 405–412.
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
5. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Диагностика и выбор метода лечения сахарного диабета 2 типа // Клиническая фармакология и терапия. 2018. № 27(2). С. 1–7.
6. 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. 2020. Vol. 41. № 2. P. 255–323.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2019 // Diabetes Care. 2019. Vol. 42. Suppl. 1. P. S1–193.
8. 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.
9. D'Emden M., Amerena J., Deed G. et al. SGLT2 inhibitors with cardiovascular benefits: transforming clinical care in type 2 diabetes mellitus // Diabetes Res. Clin. Pract. 2018. Vol. 136. P. 23–31.
10. Lee S. Update on SGLT2 inhibitors-new data released at the American Diabetes Association // Crit. Pathw. Cardiol. 2017. Vol. 16. № 3. P. 93–95.
11. Scheen A. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment // Drugs. 2015. Vol. 75. № 1. P. 33–59.
12. Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S. et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients // J. Clin. Invest. 2014. Vol. 124. № 2. P. 499–508.
13. Kashiwagi A., Maegawa H. Metabolic and hemodynamic effects of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors on cardio-renal protection in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Investig. 2017. Vol. 8. № 4. P. 416–427.
14. 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.
15. Kashiwagi A., Kazuta K., Yoshida S., Nagase I. Randomized, placebo-controlled, double-blind glycemic control trial of novel sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Investig. 2014. Vol. 5. № 4. P. 382–391.
16. 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.
17. Lu C.H., Min K.W., Chuang L.M. et al. Efficacy, safety, and tolerability of ipragliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control with metformin: results of a phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial // J. Diabetes Investig. 2016. Vol. 7. № 3. P. 366–373.
18. Han K.A., Chon S., Chung C.H. et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to sitagliptin and metformin in Korean patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial // Diabetes. Obes. Metab. 2018. Vol. 20. № 10. P. 2408–2415.
19. Ishihara H., Yamaguchi S., Nakao I. et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as add-on therapy to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (IOLITE): a 36-week, open-label extension of a 16-week, randomized, placebo-controlled, double-blind study // Diabetol. Int. 2019. Vol. 10. № 1. P. 37–50.
20. 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. Vol. 146. P. 240–250.
21. Aronne L.J., Segal R.K. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications // Obes. Res. 2002. Vol. 10. Suppl. 1. P. 14S–21S.
22. Bailey C.J. The challenge of managing coexistent type 2 diabetes and obesity // BMJ. 2011. Vol. 342. ID d1996.
23. 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.
24. Kashiwagi A., Maegawa H. Metabolic and hemodynamic effects of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors on cardio-renal protection in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Investig. 2017. Vol. 8. № 4. P. 416–427.





25. 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.
26. Yokote K., Terauchi Y., Nakamura I., Sugamori H. Real-world evidence for the safety of ipragliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (STELLA-ELDER): final results of a post-marketing surveillance study // *Expert Opin. Pharmacother.* 2016. Vol. 17. № 15. P. 1995–2003.
27. 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.
28. 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.
29. Kashiwagi A., Sakatani T., Nakamura I. et al. Improved cardiometabolic risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes treated with ipragliflozin: a pooled analysis of six randomized, placebo-controlled trials // *Endocr. J.* 2018. Vol. 65. № 7. P. 693–705.
30. Fonseca V.A., Ferrannini E., Wilding J.P. et al. Active- and placebo-controlled dose-finding study to assess the efficacy, safety, and tolerability of multiple doses of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Diabetes Complications.* 2013. Vol. 27. № 3. P. 268–273.
31. Kashiwagi A., Kazuta K., Takinami Y. et al. Ipragliflozin improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the BRIGHTEN study // *Diabetology International.* 2015. Vol. 6. P. 8–18.
32. Schwartz S.L., Akinlade B., Klasen S. et al. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic profiles of ipragliflozin (ASP1941), a novel and selective inhibitor of sodium-dependent glucose co-transporter 2, in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Technol. Ther.* 2011. Vol. 13. № 12. P. 1219–1227.
33. Kadokura T., Akiyama N., Kashiwagi A. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. Vol. 106. № 1. P. 50–56.
34. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials // *Lancet.* 2019. Vol. 393. № 10166. P. 31–39.
35. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
36. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2017.

## The Role of Sodium-Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes in Clinical Practice

N.A. Petunina, MD, PhD, Prof., M.E. Telnova, PhD, E.V. Goncharova, PhD

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Milena E. Telnova, milena.telnova@mail.ru

*The prevalence of diabetes mellitus (DM) continues to increase worldwide. The share of type 2 diabetes accounts for approximately more than 90% of the total number of patients with diabetes. To date, the newest class of drugs used in clinical practice are gliflozines – inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2 (iSGLT-2).*

*The mechanism of action of the latter is to inhibit the reabsorption of glucose in the proximal convoluted tubules of the kidneys, which increases the excretion of glucose in the urine. It is important to note that the action of iSGLT-2 is glucose-dependent, which helps to reduce the risk of hypoglycemia. In Russia five representatives of iSGLT-2 are registered, such as: dapagliflozin (Forxiga), ipragliflozin (Suglat), canagliflozin (Invokana), empagliflozin (Jardiance), and ertugliflozin (Steglatra). Ipragliflozin is a new drug within iSGLT-2 class, registered in the Russian Federation in May, 2019.*

*The effectiveness and safety of ipragliflozin (drug Suglat) both in monotherapy and in combination with other anti-diabetics agents have been demonstrated in a number of clinical studies. Found that ipragliflozin (at doses of 50 and 100 mg) can improve glycemic control, lipid metabolism, reduce weight and blood pressure both in mono- and as part of combination therapy. It can be used in patients with impaired renal function (with GFR > 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) was demonstrated.*

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors, ipragliflozin