



# Расширяем горизонты: кардио- и ренопротективные эффекты эртуглифлозина – нового высокоселективного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2

И.В. Мисникова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Инна Владимировна Мисникова, inna-misnikova@mail.ru

Для цитирования: Мисникова И.В. Расширяем горизонты: кардио- и ренопротективные эффекты эртуглифлозина – нового высокоселективного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (2): 36–40.  
DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-2-36-40

*Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая болезнь почек (ХБП) чаще встречаются у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и в большей степени ассоциированы с риском инвалидизации и смерти. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в ряде случаев возникает у пациентов с СД 2 типа вследствие диабетической кардиомиопатии и склонна к быстрому прогрессированию. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) открывают новые возможности в профилактике и лечении ХСН и ХБП у пациентов с СД 2 типа.*

*Эртуглифлозин (Стиглатра) является новым высокоселективным ингибитором НГЛТ-2, который, так же как другие препараты этого класса (эмпаглифлозин, дапаглифлозин и канаглифлозин), уменьшает почечную реабсорбцию глюкозы и снижает уровень гликемии у пациентов с СД 2 типа. Эртуглифлозин быстро абсорбируется, биодоступность препарата после перорального применения составляет почти 100%. Проведенные исследования показывают, что эртуглифлозин более эффективен в отношении достижения гликемического контроля, чем некоторые другие виды терапии. Независимо от сахароснижающего действия эртуглифлозин продемонстрировал кардио- и ренопротективный эффекты в рандомизированном клиническом исследовании VERTIS CV.*

*Активное применение эртуглифлозина у лиц с СД 2 типа может способствовать улучшению гликемического контроля, а также замедлению прогрессирования ХСН и ХБП.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, кардио- и ренопротекция, эртуглифлозин

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной инвалидизации и смерти пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, при этом в данной популяции они возникают на 15 лет раньше, чем в популяции без диабета [1, 2]. Уже в 50–55 лет у пациента с СД 2 типа могут развиваться хроническая сердечная недостаточность (ХСН) или инфаркт миокарда, которые появились бы гораздо позже, в 65–70 лет, или вообще не возникли бы, если бы пациент не болел СД 2 типа. Сердечно-сосудистые заболевания не только повышают риск смерти в ближайшем десятилетии, но и существенно ограничива-

ют социальную активность пациентов с СД 2 типа, а также ухудшают качество их жизни.

Согласно эпидемиологическим данным, ССЗ встречаются практически у 30% больных СД 2 типа [3]. СД 2 типа крайне редко протекает без коморбидной патологии и осложнений. Как показало исследование по распространенности сердечно-сосудистых, почечных и метаболических заболеваний и их комбинаций среди более чем 530 тыс. пациентов с СД в США, только у 6% был СД, не отягощенный другой патологией, у 51% имели место три и более кардиальных, почечных или метаболических нарушения. Наиболее распро-



страненными коморбидными заболеваниями были артериальная гипертензия (83%), гиперлипидемия (81%), ишемическая болезнь сердца (32%) и хроническая болезнь почек (ХБП) (20%) [4].

При СД 2 типа отмечается гендерность в предрасположенности к развитию ССЗ и смерти от них. Установлено, что среди больных СД 2 типа риск возникновения и смерти от ССЗ выше у женщин, однако в целом в популяции более высокие риски, связанные с ССЗ, имеют мужчины [5]. Поэтому активная профилактика ССЗ должна проводиться у всех больных СД 2 типа.

Среди ССЗ особое место занимает ХСН, которая является заключительным этапом сердечно-сосудистого континуума и характеризуется значительным увеличением риска смерти. СД 2 типа относится к основным факторам риска развития ХСН, данный риск увеличивается в два – четыре раза у лиц среднего и пожилого возраста [6].

У пациента с СД 2 типа ХСН может возникнуть в отсутствие других кардиологических факторов риска, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и пороки сердечных клапанов. Известно, что СД 2 типа вызывает метаболические, структурные и функциональные изменения, проявляющиеся фиброзом миокарда, дисфункциональным ремоделированием сердца и связанной с ним диастолической дисфункцией, позже систолической дисфункцией и в конечном итоге клинической сердечной недостаточностью. Факторами риска развития и прогрессирования этих процессов выступают инсулинорезистентность и хроническая гипергликемия (рис. 1) [7].

Гипергликемия увеличивает накопление конечных продуктов гликирования и вызывает структурные изменения миокарда за счет усиления неферментативного гликирования, окисления липидов и белков, продукции миокардиального коллагена и фибронектина, а также за счет образования поперечных связей и фиброза. При СД нарушаются процессы транспорта и аккумуляции цитозольного  $Ca^{2+}$ , которые регулируют клеточный метаболизм, сокращение мышц и передачу клеточных сигналов. Это увеличивает продолжи-

тельность потенциала действия и время диастолической релаксации и, возможно, играет ключевую роль в развитии диастолической дисфункции миокарда [8]. Активация и экспрессия провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкины 6 и 8, хемотаксический белок моноцитов 1, молекулы адгезии, способствуют развитию окислительного стресса, ремоделированию и фиброзу сердца, а также диастолической дисфункции. Повышенная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при гипергликемии и инсулинорезистентности также играет важную роль в патогенезе диабетической кардиомиопатии и сердечной недостаточности. Особенно noteworthy то, что ранние субклинические изменения миокарда, такие как фиброз и повышенная жесткость левого желудочка, могут возникать независимо от длительности СД и качества гликемического контроля и прогрессировать до клинических стадий ХСН.

Распространенность ХСН среди пациентов с СД 2 типа варьируется от 19 до 26%. В федеральном регистре СД зарегистрировано 2,4% пациентов с ХСН [9], однако реальная распространенность патологии в данной популяции может быть значительно выше.

Риск развития ХСН возрастает уже на стадии предиабета [10], что свидетельствует в пользу активной профилактики ХСН с момента установления диагноза СД 2 типа.

Очень важным является отслеживание состояния пациента в динамике, составление прогноза и своевременная коррекция проводимой терапии, направленной на снижение риска развития и прогрессирования ХСН. Госпитализация вследствие ХСН является маркером сокращения продолжительности жизни. Значительную часть госпитализированных по поводу ХСН составляют пациенты с СД 2 типа. По сравнению с лицами без СД у них отмечают более высокие кумулятивные показатели госпитальной и годовой смертности, а также повторной госпитализации по поводу ХСН в течение года, даже с поправкой на множественные клинические факторы риска [11].

Многие пациенты с СД 2 типа не знают о наличии у себя ХСН, особенно это касается ранних стадий заболевания



Рис. 1. Механизм развития сердечной недостаточности при сахарном диабете



с сохранной фракцией выброса. Комплексное обследование позволяет не только оценить функцию сердца, но и выявить изменение его структуры. К неинвазивным методам диагностики ХСН относятся эхокардиография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. Повышенные уровни предсердного натрийуретического пептида, мозгового натрийуретического пептида и О-связанного N-ацетилглюкозамина также могут служить маркерами диабетической кардиомиопатии и сердечной недостаточности.

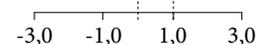
Хроническая болезнь почек значительно ухудшает прогноз в отношении развития и прогрессирования ХСН, а также в 10–20 раз повышает риск сердечно-сосудистой смерти [12]. Пациенты с СД 2 типа находятся в зоне риска развития и быстрого прогрессирования ХБП. Таким образом, необходимы скоординированные действия по снижению риска ХБП и ХСН у данных больных. Новые возможности в профилактике и лечении ХСН и ХБП у пациентов с СД 2 типа открылись с появлением еще одного класса сахароснижающих препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2). В ряде крупных мультицентровых рандомизированных исследований продемонстрированы кардио- и ренопротективные свойства препаратов данного класса [13–15]. Сахароснижающие препараты данной группы способны замедлять снижение фильтрационной функции почек, уменьшать альбуминурию, тормозить прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии и тем самым отсрочить начало заместительной почечной терапии. Ингибиторы НГЛТ-2 уменьшают реабсорбцию глюкозы, гипергликемию, реабсорбцию натрия и несколько увеличивают диурез. Экспрессия НГЛТ-2 значительно повышена у пациентов с СД, что коррелирует с гиперфилтрацией клубочков, повышенной реабсорбцией глюкозы и натрия. В результате блокады НГЛТ-2 повышается концентрация натрия в первичной моче, как следствие, увеличивается доставка натрия в область *macula densa* в дистальном канальце и активность аденозинтрифосфат-зависимого сигнального пути. Это приводит к сужению приносящей артериолы почечного клубочка [16]. В итоге в почечном клубочке снижаются внутриклубочковое давление и гиперфилтрация. Таким образом ингибиторы НГЛТ-2 воздействуют на патогенетическое звено диабетической нефропатии.

Терапия ингибиторами НГЛТ-2 уменьшает пред- и постнагрузку на миокард вследствие осмотического диуреза, снижения артериального давления (АД) и жесткости сосудистой стенки [17].

Ингибиторы НГЛТ-2 несколько повышают уровень кетонов, обеспечивая более эффективный источник энергии в поврежденном миокарде больных СД 2 типа с сердечной недостаточностью. Кетоны, в частности β-гидроксибутират, могут играть ключевую роль в поддержании биоэнергетического гомеостаза кардиомиоцитов в ситуации сниженной утилизации глюкозы [18]. СД 2 типа ассоциирован со снижением кетогенеза из-за системной резистентности к инсулину и гиперинсулинемии [19]. Возможно, терапия ингибиторами НГЛТ-2 компенсирует нарушение митохондриальной передачи энергии, связанное со снижением использования глюкозы миокардом.

Эртуглифлозин (Стиглатра) является новым высокоселективным ингибитором НГЛТ-2, который, так же как другие препараты этого класса (эмпаглифлозин, дапаглифлозин и канаглифлозин), уменьшает почечную реабсорбцию глюкозы и снижает уровень гликемии у пациентов с СД 2 типа. Эртуглифлозин быстро абсорбируется. Так, его пиковая концентрация в плазме крови достигается через один-два часа после приема. Биодоступность препарата после перорального применения составляет почти 100%, что выше, чем у дапаглифлозина (78%) и канаглифлозина (65%). Период полувыведения эртуглифлозина составляет 17 часов, что делает возможным его прием один раз в день [20]. Сахароснижающий эффект у эртуглифлозина более выражен, чем у дапаглифлозина и эмпаглифлозина, при сопоставимой переносимости [21]. Эртуглифлозин более эффективен в отношении достижения гликемического контроля, чем некоторые другие виды терапии (рис. 2). Этот факт подтвержден результатами метаанализа, опубликованного в 2022 г. Были проанализированы данные более чем 5600 пациентов с СД 2 типа из девяти рандомизированных клинических исследований. Эртуглифлозин снижал уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) на 0,45% больше и доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c < 7%, была на 15% выше, чем на препаратах сравнения (плацебо, метформин, глимепирид, ситаглиптин). Установлено также, что эртуглифлозин в большей степени способствовал снижению АД и массы тела.

Показатели	Количество исследований	Средневзвешенная разница	95%-ный доверительный интервал	Неоднородность	p
HbA1c, %	9	-0,452	-0,774– -0,129	96,2	0,006
Гликемия натощак, ммоль/л	9	-0,870	-1,418– -0,322	96,6	0,002
Масса тела, кг	8	-1,774	-2,601– -0,946	97,6	< 0,001
САД, мм рт. ст.	9	-2,572	-3,573– -1,571	93,8	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	7	-1,152	-2,002– -0,303	85,5	0,008
Количество пациентов, достигших HbA1c < 7%	8	1,512	1,073–1,951	80,7	< 0,001



Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Рис. 2. Влияние эртуглифлозина на снижение уровня HbA1c, глюкозы плазмы натощак, массы тела и артериального давления



Эртуглифлозин помимо сахароснижающего обладает целым спектром плейотропных эффектов, связанных с кардио- и ренопротекцией.

Для всестороннего анализа эффектов эртуглифлозина в виде моно- и комбинированной терапии с другими пероральными сахароснижающими препаратами был проведен ряд исследований фазы III VERTIS с участием более 13 тыс. пациентов с СД 2 типа.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании VERTIS CV оценивалось влияние эртуглифлозина на развитие сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа и атеросклеротическим ССЗ [22]. Сравнение проводилось между эртуглифлозином в дозе 5 мг/сут, эртуглифлозином в дозе 15 мг/сут и плацебо. В общей сложности были рандомизированы 8246 пациентов. Период наблюдения за ними в среднем составил 3,5 года.

Большая часть участников исследования имели в анамнезе ХСН (23,7%) и известную до начала исследования фракцию выброса (60,7%). Эртуглифлозин на 30% снижал риск госпитализаций по поводу ХСН и на 17% – риск госпитализаций по поводу ХСН и сердечно-сосудистой смерти. Терапия эртуглифлозином приводила к достоверному снижению риска первой госпитализации по поводу ХСН независимо от ее наличия или отсутствия в анамнезе. При этом риск первой госпитализации по поводу ХСН уменьшался на эртуглифлозине у пациентов с ХСН как со сниженной, так и с сохранной фракцией выброса. У лиц с фракцией выброса 45% и менее на фоне терапии эртуглифлозином риск первой госпитализации сокращался на 52%. Кроме того, преимущество эртуглифлозина по рассматриваемому показателю наблюдалось при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, альбуминурии, использовании диуретиков. Следует отметить, что это наиболее уязвимая группа пациентов с точки зрения быстрого прогрессирования ХСН, маркером которого является госпитализация по поводу ХСН. Терапия эртуглифлозином дает шанс замедлить развитие ХСН.

На фоне применения эртуглифлозина у пациентов с установленным ССЗ атеросклеротического генеза риск прогрессирования нарушения функции почек (снижение расчетной скорости клубочковой фильтра-

ции, гемодиализ/трансплантация или смерть) снизился на 34% [22], что свидетельствовало о ренопротективном эффекте лечения.

Следует также отметить хорошую переносимость препарата. Согласно результатам программы клинических исследований VERTIS, эртуглифлозин обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости. Он не повышал риск развития инсульта, гангрены Фурнье, ампутации нижних конечностей и частоту переломов.

Доказательство кардио- и ренопротекции способствовало смене парадигмы в назначении сахароснижающей терапии пациентам с СД 2 типа. Согласно современным алгоритмам лечения, выбор в пользу того или иного сахароснижающего препарата должен делаться на основании клинической ситуации. Если у пациента с СД 2 типа имеет место ХСН или ХБП, препаратами выбора становятся ингибиторы НГЛТ-2 с доказанными кардио- и ренопротективными свойствами.

В Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2021 г. эртуглифлозин указан в качестве приоритетного у пациентов с СД 2 типа и атеросклеротическими ССЗ наряду с другими ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 с доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами. Кроме того, эртуглифлозин рекомендован лицам с СД 2 типа и ХБП С1–3а наряду с другими ингибиторами НГЛТ-2 с доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами, при выраженной альбуминурии ему следует отдавать предпочтение наряду с эмпаглифлозином в качестве препарата второй линии [23].

Таким образом, эртуглифлозин – новый препарат из группы ингибиторов НГЛТ-2, доказавший кардио- и ренопротективный эффекты в рандомизированном клиническом исследовании VERTIS CV и обладающий рядом преимуществ перед другими сахароснижающими препаратами, должен занять достойное место в структуре сахароснижающей терапии пациентов с СД 2 типа. Его применение способно улучшить гликемический контроль, а также замедлить прогрессирование ХСН и ХБП, что несомненно отразится на качестве оказания диабетологической помощи пациентам. 🌐

## Литература

1. Booth G.L., Kapral M.K., Fung K., Tu J.V. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006; 368 (9529): 29–36.
2. Viigimaa M., Sachinidis A., Toumpourleka M., et al. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2020; 18 (2): 110–116.
3. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018; 17 (1): 83.
4. Arnold S.V., Kosiborod M., Wang J., et al. Burden of cardio-renal-metabolic conditions in adults with type 2 diabetes within the Diabetes Collaborative Registry. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20 (8): 2000–2003.
5. Ballotari P., Ranieri S.C., Luberto F., et al. Sex differences in cardiovascular mortality in diabetics and nondiabetic subjects: a population-based study (Italy). *Int. J. Endocrinol.* 2015; 2015: 914057.
6. Ahmad F.S., Ning H., Rich J.D., et al. Hypertension, obesity, diabetes, and heart failure-free survival: the cardiovascular disease Lifetime Risk Pooling Project. *JACC Heart Fail.* 2016; 4 (12): 911–919.



- Jia G., Hill M.A., Sowers J.R., et al. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ. Res.* 2018; 122 (4): 624–638.
- Jia G., DeMarco V.G., Sowers J.R., et al. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016; 12 (3): 144–153.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021; 24 (3): 204–221.
- Sinha A., Ning H., Ahmad F.S., et al. Association of fasting glucose with lifetime risk of incident heart failure: the Lifetime Risk Pooling Project. *Cardiovasc. Diabetol.* 2021; 20 (1): 66.
- Targher G., Dauriz M., Laroche C., et al. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 (1): 54–65.
- Middleton R.J., Foley R.N., Hegarty J., et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21 (1): 88–92.
- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (22): 2117–2128.
- Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (7): 644–657.
- Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2018; 380 (4): 347–357.
- Мартынов С.А., Шамхалова М.Ш. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в замедлении прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Эффективная фармакотерапия.* 2021; 17 (5): 16–23.
- Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Мищенко Н.К. Кардиопротективные механизмы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. *Сахарный диабет.* 2021; 24 (3): 291–299.
- Pawlak M., Baugé E., Lalloyer F., et al. Ketone body therapy protects from lipotoxicity and acute liver failure upon ppara deficiency. *Mol. Endocrinol.* 2015; 29 (8): 1134–1143.
- Kruljac I., Čačić M., Čačić P., et al. Diabetic ketosis during hyperglycemic crisis is associated with decreased all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine.* 2017; 55 (1): 139–143.
- Fediuk D.J., Nucci G., Dawra V.K., et al. Overview of the clinical pharmacology of ertugliflozin, a novel sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor. *Clin. Pharmacokinet.* 2020; 59 (8): 949–965.
- McNeill A.M., Davies G., Kruger E., et al. Ertugliflozin compared to other anti-hyperglycemic agents as monotherapy and add-on therapy in type 2 diabetes: a systematic literature review and network meta-analysis. *Diabetes Ther.* 2019; 10 (2): 473–491.
- Cannon C.P., Pratley R., Dagogo-Jack S., et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (15): 1425–1435.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М., 2021.

## Expanding Horizons: Cardio- and Renoprotective Effects of Ertugliflozin, a New Highly Selective Inhibitor of Sodium-Glucose Cotransporter 2

I.V. Misnikova, MD, PhD, Prof.

*Moscow Regional Research and Clinical Institute*

Contact person: Inna V. Misnikova, inna-misnikova@mail.ru

*Cardiovascular diseases and chronic kidney disease (CKD) are more common in patients with type 2 diabetes mellitus and are more associated with the risk of disability and death. Chronic heart failure (CHF) in some cases occurs in patients with type 2 diabetes due to diabetic cardiomyopathy and is prone to rapid progression. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2) open up new opportunities in the prevention and treatment of CHF and CKD in patients with type 2 diabetes.*

*Ertugliflozin (Stiglatra) is a new highly selective inhibitor of SGLT-2, which, like other drugs of this class (empagliflozin, dapagliflozin and canagliflozin), reduces renal glucose reabsorption and reduces the level of glycemia in patients with type 2 diabetes. Ertugliflozin is rapidly absorbed, the bioavailability of the drug after oral administration is almost 100%. Studies have shown that ertugliflozin is more effective in achieving glycemic control than some other types of therapy. Regardless of the hypoglycemic effect, ertugliflozin demonstrated cardio- and renoprotective effects in a randomized clinical trial of VERTIS CV.*

*The active use of ertugliflozin in people with type 2 diabetes will contribute to improving glycemic control, as well as slowing the progression of CHF and CKD.*

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, cardio- and renoprotection, ertugliflozin