

# Преимущества ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 1 типа в повседневной клинической практике

Е.С. Малолеткина, член-корр. РАН В.В. Фадеев

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕЗЮМЕ

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) являются относительно новым классом препаратов, используемых для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2). Применение иНГЛТ-2 в повседневной клинической практике вызывает интерес не только у эндокринологов, но и у врачей смежных специальностей. В статье представлен обзор исследований эффективности и безопасности лекарственного средства из группы иНГЛТ-2 — канаглифлозина. Канаглифлозин является иНГЛТ-2 с дополнительным по отношению к другим представителям этого класса двойным инсулинонезависимым механизмом действия, связанным с ингибированием не только НГЛТ-2 почек, но и НГЛТ-1 в кишечнике и почках, что может способствовать лучшему контролю гликемии, в том числе постпрандиальной. В клинических исследованиях было показано, что канаглифлозин обладал эффективностью в отношении снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также снижал риски, связанные с сердечной недостаточностью, у пациентов с СД2. Доказанные нефропротективные свойства канаглифлозина легли в основу зарегистрированного показания по снижению риска прогрессирования почечных и сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2 и диабетической нефропатией. Благоприятный профиль безопасности и переносимости препарата делает возможным его широкое применение у пациентов с СД2.

**Ключевые слова:** ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, сахарный диабет, нефропатия, нефропротекция, сердечно-сосудистые события, сердечная недостаточность.

**Для цитирования:** Малолеткина Е.С., Фадеев В.В. Преимущества ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 1 типа в повседневной клинической практике. РМЖ. 2022;1:20–25.

## ABSTRACT

### Benefits in inhibition of sodium-glucose cotransporter-1 in clinical practice

E.S. Maloletkina, V.V. Fadeev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors are a relatively new class of drugs used for the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2). Using SGLT-2 inhibitors in clinical practice is of interest not only to endocrinologists but also to doctors of related specialties. The article presents a review of studies on the efficacy and safety of a drug from the SGLT-2 inhibitors group — canagliflozin. Canagliflozin has an additional double insulin-independent mechanism of action relative to other representatives of SGLT-2 inhibitors class. It is associated with the inhibition of not only SGLT-2 in the kidneys but also SGLT-1 in the intestine and kidneys, which can contribute to better control of glycemia level, including postprandial glucose. In clinical studies, canagliflozin has proven its efficacy in reducing the risk of adverse cardiovascular events, as well as the risks associated with heart failure in patients with DM2. The presented nephroprotective properties of canagliflozin formed the basis of a registered indication to reduce the risk of renal and cardiovascular outcomes in patients with DM2 and diabetic nephropathy. The favorable safety and tolerability profile of the drug allows its widespread use in patients with DM2.

**Keywords:** sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, diabetes mellitus, nephropathy, nephroprotection, cardiovascular events, heart failure.

**For citation:** Maloletkina E.S., Fadeev V.V. Benefits in inhibition of sodium-glucose cotransporter-1 in clinical practice. RMJ. 2022;1:20–25.

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) в мире ежегодно неуклонно возрастает. По данным Международной диабетической федерации (The International Diabetes Federation, IDF), в 2021 г. около 537 млн человек имели данное заболевание, а по прогнозам, к 2045 г. ожидается увеличение этой популяции пациентов до 783 млн человек [1]. Сахарный диабет 2 типа (СД2) в значительной степени связан с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) и является фактором риска развития сердечной недостаточности (СН); пациенты с СД госпитализируются по поводу СН в 4 раза чаще, чем пациенты без на-

рушения углеводного обмена [2–5]. Кроме того, СД2 является фактором риска развития хронической болезни почек (ХБП) и терминальной ХБП [6–8]. Результаты крупных рандомизированных клинических исследований продемонстрировали способность относительно нового класса препаратов — ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) не только эффективно влиять на показатели гликемического контроля, но и снижать частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и почечных исходов у пациентов с СД2. В связи с этим применение иНГЛТ-2 в повседневной клинической практике вызывает интерес не только у эндокринологов, но и у врачей смежных специальностей.

## ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА — ОТ ФАРМАКОДИНАМИКИ К КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Канаглифлозин является представителем класса иНГЛТ-2, который не только оказывает блокирующее влияние на НГЛТ-2, но и вызывает умеренное ингибирование НГЛТ-1 (отношение констант ингибирования НГЛТ-2/НГЛТ-1 около 1:200) [9]. Почки фильтруют и реабсорбируют около 180 г глюкозы в сутки, при этом у пациентов с СД2 почечная реабсорбция глюкозы увеличивается [10]. Основную роль в почечной реабсорбции глюкозы играет НГЛТ-2, который является высокоаффинным мощным транспортером и располагается в S1- и S2-сегментах проксимального извитого канальца нефрона и опосредует большую часть (90%) реабсорбции почечной глюкозы из первичного клубочкового фильтрата; НГЛТ-1 локализуется в S3-сегменте проксимального почечного канальца и отвечает за реабсорбцию 10% глюкозы [11]. На фоне сахароснижающей терапии неселективными иНГЛТ-2 дальнейшая реабсорбция глюкозы в проксимальном извитом канальце нефрона происходит при помощи НГЛТ-1, которым захватывается до 45% глюкозы (рис. 1) [12]. Таким образом, канаглифлозин, являясь представителем класса иНГЛТ-2, обладает двойным механизмом действия в отношении ингибирования НГЛТ-1 и -2, вызывая дополнительное увеличение суточной экскреции глюкозы с мочой.

Натрий-глюкозный котранспортер 1 типа экспрессируется во многих клетках организма, в том числе в почках, тонкой кишке, миокарде, легких, печени. НГЛТ-1 в тонкой кишке локализуется на апикальной поверхности энтероцитов щеточной каемки, принимая активное участие в реабсорбции глюкозы, поступающей в просвет тонкой кишки вместе с пищей. Также НГЛТ-1 локализуется в субапикаль-

ных отделах энтероцита, тем самым обеспечивая быстрое увеличение количества белка-переносчика в случае поступления большого количества глюкозы в просвет кишки, увеличивая эффективность ее всасывания. Экспрессия НГЛТ-1 на поверхности энтероцита регулируется несколькими сигнальными каскадами: активируется при СД (экспрессия НГЛТ-1 на энтероците в 4 раза выше при СД, чем у лиц без нарушений углеводного обмена); подавляется лептином и фармакологическими препаратами [11]. Механизм работы НГЛТ-1 в тонкой кишке представлен на рисунке 2. Глюкоза из просвета кишки совместно с двумя ионами натрия поступает в просвет энтероцита, а далее при помощи  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы и глюкозного транспортера типа 2 (ГЛЮТ-2) — в системный кровоток. Фармакологическое ингибирование НГЛТ-1 в проксимальных отделах тонкой кишки приводит к увеличению поступления глюкозы в дистальные отделы тонкого кишечника. Микробиота дистальных отделов тонкой кишки способствует метаболизму глюкозы до короткоцепочечных жирных кислот, которые при взаимодействии с рецептором свободных жирных кислот на поверхности L-клетки проникают в нее и запускают устойчивую секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [12]. Таким образом, канаглифлозин за счет ингибирования НГЛТ-1 приводит к снижению абсорбции глюкозы в проксимальном отделе тонкой кишки, способствуя значительному снижению пиков постпрандиальной гликемии, вызывая отсроченное всасывание глюкозы в тонкой кишке, препятствуя возможной мальабсорбции.

Оценка эффективности канаглифлозина в достижении оптимального гликемического контроля (гликированный гемоглобин (HbA1c), глюкоза плазмы натощак (ГПН)) и других метаболических показателей (масса тела, АД, липопротеины высокой плотности) по сравнению с плацебо и другими классами сахароснижающих препаратов представлена во многих РКИ [13–19].

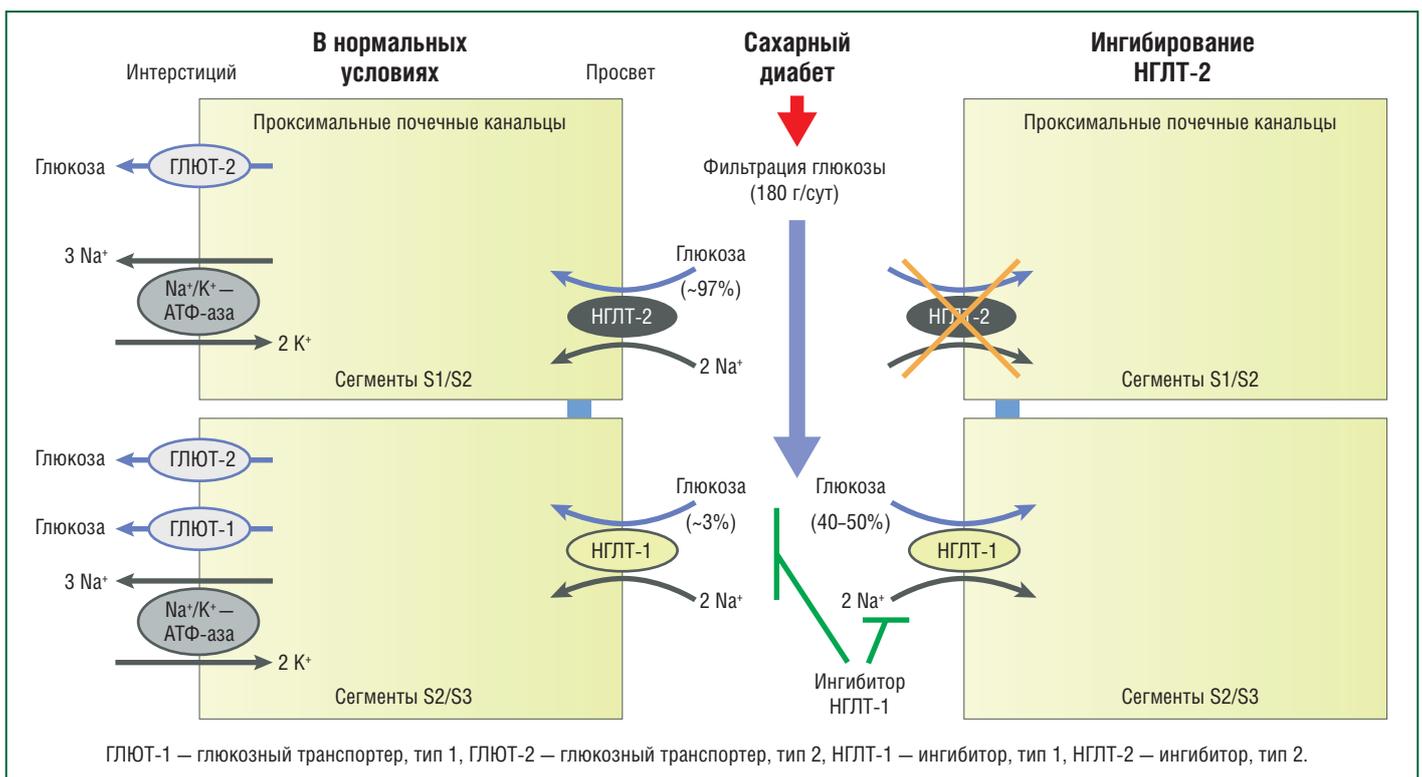
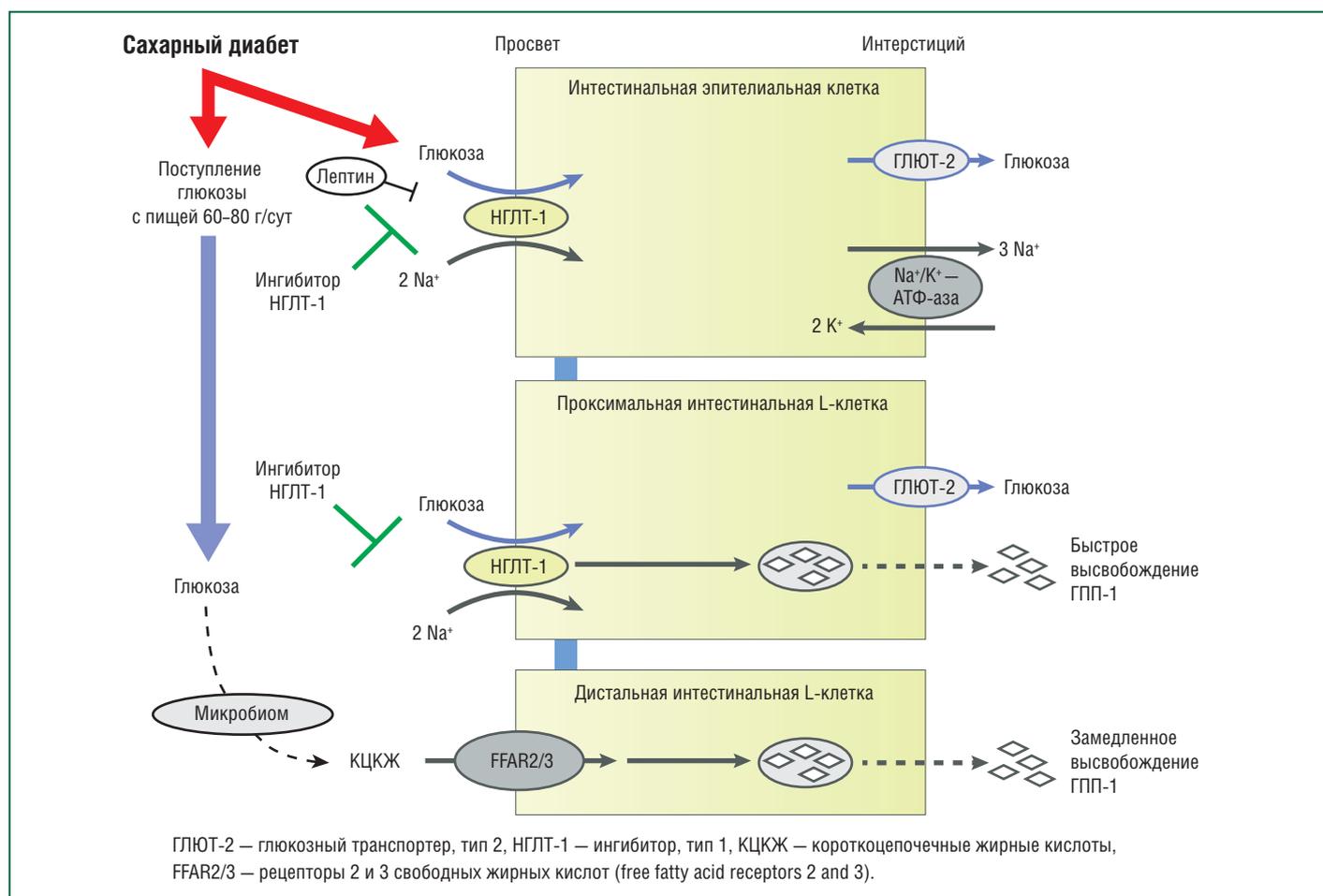


Рис. 1. Механизм действия неселективного ингибитора НГЛТ-2 в почках [12]

К. Stenlof et al. [13] оценивали эффективность канаглифлозина в дозах 100 мг/сут или 300 мг/сут по сравнению с плацебо у пациентов с СД2, не достигших компенсации на фоне модификации образа жизни. Через 26 нед. у пациентов из групп канаглифлозина 100 мг/сут и 300 мг/сут было отмечено снижение уровня HbA1c на 0,81% (95% ДИ 0,94; 0,68) и 1,11% (95% ДИ 1,24; 0,98) соответственно, в группе плацебо динамики показателя не было выявлено. Также наблюдалось снижение уровня глюкозы плазмы натощак и постпрандиальной гликемии в группах канаглифлозина 100 мг и 300 мг по сравнению с плацебо. Т. Yang et al. [14] в ходе метаанализа оценивали эффективность канаглифлозина при дополнительном назначении пациентам с СД2, находящимся на монотерапии метформинном. Прием канаглифлозина в дозах 100 мг/сут или 300 мг/сут по сравнению с приемом плацебо статистически значимо снижал уровень HbA1c (-0,59%, 95% ДИ от 0,67% до 0,51%; 0,74%, 95% ДИ от -0,82% до -0,66% соответственно,  $p < 0,00001$  в обоих случаях), а также значения ГПН на 1,49 ммоль/л и 1,80 ммоль/л соответственно. J.P. Wilding et al. [15] оценивали эффективность канаглифлозина при дополнительном назначении с препаратами сульфонилмочевины и метформинном. Через 26 нед. наблюдения было продемонстрировано снижение HbA1c в группах канаглифлозина 100 мг/сут и 300 мг/сут на 0,85% и 1,06% соответственно, тогда как в группе плацебо показатель снизился на 0,13% ( $p < 0,001$ ). Аналогичную эффективность в достижении показателей гликемического контроля канаглифлозин в суточных дозах 100 мг и 300 мг продемонстрировал в рамках РКИ при добавлении к двух-

компонентной схеме, включающей метформин и тиазолидиндионы [16], метформин и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 [17], а также к инсулинотерапии [18]. Результаты проведенных РКИ свидетельствуют о наличии у препарата четкого дозозависимого эффекта — максимальное снижение уровня HbA1c, ГПН наблюдалось на фоне приема канаглифлозина в суточной дозе 300 мг. Вместе с тем сравнительная оценка эффективности разных представителей класса препаратов иНГЛТ-2 между собой в рамках РКИ не проводилась. По результатам ретроспективного исследования, проведенного L. Blonde et al. [20], у пациентов с СД2 на фоне терапии канаглифлозином 300 мг/сут по сравнению с пациентами, получающими дапаглифлозин 10 мг/сут, наблюдалось более значительное снижение уровня HbA1c; доля пациентов с приемлемым уровнем HbA1c в группе канаглифлозина также была выше. В исследовании проанализированы показатели гликемического контроля 1116 участников (по 558 участников в группе канаглифлозина 300 мг/сут и дапаглифлозина 10 мг/сут) за 6-месячный срок лечения. Через 6 мес. наблюдения доля пациентов, достигших уровня HbA1c < 8%, в группе канаглифлозина 300 мг/сут составила 70,8% против группы дапаглифлозина 10 мг/сут 59,1% (ОР 1,6; 95% ДИ от 1,26 до 2,04;  $p = 0,0001$ ). Доля пациентов с уровнем HbA1c < 7% составила 36,7% против 24,1% для канаглифлозина и дапаглифлозина соответственно (ОР 1,75; 95% ДИ от 1,34 до 2,2;  $p < 0,001$ ); динамика снижения уровня HbA1c за 6 мес. в группе канаглифлозина 300 мг/сут составила -1,17%, в то время как в группе дапаглифлозина 10 мг/сут — -0,91% ( $p = 0,0049$ ).



**Рис. 2.** Механизм действия неселективного ингибитора НГЛТ-2 в тонкой кишке

F. Zaccardi et al. [21] провели метаанализ РКИ и продемонстрировали преимущества терапии канаглифлозином в суточной дозе 300 мг по сравнению с другими изученными препаратами этого класса (канаглифлозин 100 мг/сут, дапаглифлозин 5 мг/сут или 10 мг/сут, эмпаглифлозин 10 мг/сут и 25 мг/сут) в различных дозах за счет наибольшего влияния на снижение HbA1c, глюкозы плазмы натощак и систолического АД. При этом терапия самыми высокими дозами всех представителей класса иНГЛТ-2 не различалась в отношении динамики массы тела, снижения диастолического АД и уровня ЛПВП [21]. Преимущества канаглифлозина 300 мг/сут по влиянию на показатели гликемического контроля по сравнению с другими представителями этого класса сахароснижающих препаратов можно объяснить, исходя из двойного механизма его действия. Дополнительное ингибирование НГЛТ-1 в почках и тонкой кишке способствует большей экскреции глюкозы почками и снижению пиков постпрандиальной гликемии за счет замедления всасывания глюкозы в тонкой кишке.

### СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ И ПОЧЕЧНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С СД2 НА ФОНЕ ТЕРАПИИ КАНАГЛИФЛОЗИНОМ

Влияние канаглифлозина на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском изучалось в рамках программы CANVAS. В ней оценивалось влияние препарата на частоту развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, МАСЕ), к которым относились нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть, а также влияние канаглифлозина на суточную альбуминурию. В исследование вошли 10 145 участников, из них 65% имели сердечно-сосудистые заболевания, 35% — факторы риска, период наблюдения пациентов составил 7 лет. Результаты исследования демонстрируют снижение риска МАСЕ в группе канаглифлозина по сравнению с плацебо на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ от 0,75 до 0,97). У пациентов с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечено снижение МАСЕ на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ от 0,72 до 0,95), при этом была продемонстрирована тенденция к снижению каждого из компонентов МАСЕ. При оценке вторичных конечных точек было доказано снижение рисков госпитализации по поводу СН в группе канаглифлозина по сравнению с плацебо на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ от 0,52 до 0,87); а снижение доли пациентов, которым требовалась госпитализация по поводу СН и сердечно-сосудистой смертности, — на 22% (ОР 0,75; 95% ДИ от 0,67 до 0,91) [22].

При оценке терапии канаглифлозином на почечные исходы у пациентов с СД2 и относительно сохранным функциональным состоянием почек по сравнению с группой плацебо наблюдалось снижение риска прогрессирования альбуминурии на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ от 0,67 до 0,79); уменьшение риска снижения рСКФ, терминальной ХБП и смерти от почечных причин на 40% по сравнению с плацебо. Также продемонстрировано увеличение вероятности регресса альбуминурии на 70% на фоне терапии канаглифлозином (ОР 1,7; 95% ДИ от 1,5 до 1,9), что может способствовать нефропротекции у пациентов с СД2 на ранних стадиях нефропатии [23].

Результаты, полученные в рамках РКИ, подтверждают рядом наблюдательных клинических исследований. Так,

в исследовании CVD-REAL Study сравнивалось влияние инициации терапии иНГЛТ-2 в сравнении с другими классами сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД2. В анализ включено 309 056 пациентов из Дании, Норвегии, Швеции, Великобритании и США, из них 154 528 пациентов получали препараты иНГЛТ-2 (канаглифлозин — 53%, дапаглифлозин — 42%, эмпаглифлозин — 5%). По результатам исследования инициация сахароснижающей терапии препаратами класса иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 приводила к снижению рисков госпитализации по поводу СН (ОР 0,61; 95% ДИ от 0,51 до 0,73;  $p < 0,001$ ), снижению смертности от всех причин (ОР 0,49; 95% ДИ от 0,41 до 0,57;  $p < 0,001$ ) [24]. В последующем наблюдательном исследовании CVD-REAL-2 приняли участие 235 064 пациента. По результатам работы продемонстрировано, что терапия иНГЛТ-2 по сравнению с иными классами сахароснижающих препаратов также ассоциирована с более низкими рисками сердечно-сосудистых исходов, включая статистически значимо ( $p \leq 0,001$ ) более низкий риск развития инфаркта миокарда (ОР 0,81; 95% ДИ от 0,74 до 0,88); инсульта (ОР 0,68; 95% ДИ от 0,55 до 0,84); госпитализации по поводу СН (ОР 0,64; 95% ДИ от 0,74 до 0,8) и смерти (ОР 0,51; 95% ДИ от 0,37 до 0,7) [25]. В исследовании CVD-REAL-3, в котором приняли участие пациенты из Израиля, Италии, Японии, Тайваня и Великобритании ( $n = 65\,321$ ), наблюдались более низкие темпы снижения почечной функции в группе иНГЛТ-2 по сравнению с препаратами других классов [26].

Исследование CREDENCE [27] представляло собой двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, целью которого являлась оценка влияния канаглифлозина на почечные исходы у пациентов с СД2 с высоким, очень высоким риском сердечно-сосудистых событий и ранее диагностированной ХБП. В работу был включен 4401 пациент с СД2 с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) от 30 (включительно) до 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, альбуминурией от  $\geq 300$  мг/г до  $< 5000$  мг/г; все пациенты получали терапию, направленную на блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; продолжительность исследования составила 2,6 года. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: 1-я — канаглифлозин 100 мг/сут; 2-я — плацебо, а также были стратифицированы в соответствии с исходной рСКФ (от  $\geq 30$  до  $< 45$ , от  $\geq 45$  до  $< 60$  и от  $\geq 60$  до  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Исследование закончилось досрочно, поскольку соответствовало заранее установленным критериям эффективности для преждевременного прекращения. Согласно полученным результатам на фоне терапии канаглифлозином наблюдалось снижение риска первичной комбинированной конечной точки (терминальная ХБП, повышение в 2 раза уровня креатинина крови, смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин) на 30% по сравнению с группой плацебо (ОР 0,7; 95% ДИ от 0,59 до 0,82;  $p = 0,00001$ ). Также в группе канаглифлозина наблюдались существенные различия по вторичным точкам по сравнению с группой плацебо: на 34% ниже риск развития почечных осложнений (терминальная ХБП, удвоение креатинина плазмы, смерть от почечных причин) (ОР 0,66, 95% ДИ от 0,53 до 0,81;  $p < 0,001$ ); на 39% ниже риск госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,61; 95% ДИ от 0,47 до 0,80;  $p < 0,001$ ); в группе канаглифлозина риск сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть) на 20% ниже по сравнению с группой пла-

цебо (ОР 0,8; 95% ДИ от 0,67 до 0,95;  $p=0,01$ ). Частота нежелательных/серьезных явлений была за время исследования между группами канаглифлозина и плацебо сопоставимой: риск ампутации нижних конечностей — 12,3 против 11,2 на 1000 пациенто-лет в группе канаглифлозина и плацебо соответственно (ОР 1,11; 95% ДИ от 0,79 до 1,56). Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о замедлении прогрессирования ХБП у пациентов с СД2 и ранее диагностированной ХБП. Особый интерес в повседневной клинической практике представляет назначение иНГЛТ-2 пациентам с СД2 и уже имеющимся существенным снижением рСКФ ввиду возможного дальнейшего снижения этого параметра в течение первых недель терапии.

Вторичный анализ исследования CREDENCE был посвящен эффективности канаглифлозина у пациентов с СД2 в зависимости от стратифицированного значения рСКФ. Так, терапия канаглифлозином была ассоциирована с замедлением темпов снижения рСКФ в группе пациентов с ХБП С3а на 60%, в группе пациентов с ХБП С3б — на 65% [28].

Целью другого субанализа исследования CREDENCE являлась оценка эффективности и безопасности назначения канаглифлозина пациентам с рСКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В группе канаглифлозина по сравнению с плацебо наблюдалось снижение темпов прогрессирования ХБП (различия в скорости снижения рСКФ составило 66%, снижение альбуминурии — на 33%). Частота развития острого почечного повреждения на фоне терапии канаглифлозином между группой пациентов с рСКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и группой с рСКФ  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> была сопоставимой; различий по влиянию на сердечно-сосудистые исходы и смертность между группами пациентов с ХБП С3б и ХБП С4 также выявлено не было [29].

Таким образом, в реальной клинической практике рекомендации по продолжению ранее подобранной терапии канаглифлозином пациентам с СД2 и ХБП С4 могут быть оправданными с точки зрения достижения существенного нефропротективного эффекта без увеличения риска острого почечного повреждения. Вместе с тем стоит заметить, что инициация сахароснижающей терапии канаглифлозином при рСКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> не рекомендуется.

## ИЗМЕНЕНИЕ ПОДХОДА К ВЫБОРУ СТРАТЕГИИ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СД2

Результаты клинических исследований по влиянию сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с АССЗ и высоким сердечно-сосудистым риском при СД2 отражены в клинических рекомендациях ведущих эндокринологических сообществ [30–33]. Важна не только эффективность терапии в отношении достижения гликемического контроля, но и ее безопасность, а также персонифицированный подход к выбору терапии, исходя из стратификации сердечно-сосудистого риска у пациента.

Российская ассоциация эндокринологов рекомендует в случае высокого риска АССЗ или наличия у пациента АССЗ, ХСН, ХБП включать в схему лечения препараты класса агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) и иНГЛТ-2 (см. таблицу). Вместе с тем стоит отметить, что, если у обсуждаемой категории пациентов с СД2 целевые параметры гликемического контроля достигнуты на фоне терапии

**Таблица.** Стратегия выбора класса сахароснижающего препарата в зависимости от доминирующей клинической ситуации

Клиническая ситуация	Рекомендовано
<p>Высокий риск АССЗ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• возраст <math>\geq 55</math> лет;</li> <li>• гипертрофия левого желудочка;</li> <li>• стеноз каротидных/коронарных артерий / артерий нижних конечностей</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид);</li> <li>• иНГЛТ-2 (дапаглифлозин)</li> </ul>
<p>АССЗ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия);</li> <li>• острое нарушение мозгового кровообращения;</li> <li>• хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид);</li> <li>• иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, эртуглифлозин)</li> </ul>
<p>ХСН:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• при фракции выброса левого желудочка <math>&lt;45\%</math>;</li> <li>• ХБП</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• иНГЛТ-2;</li> <li>• первая линия — дапаглифлозин, эмпаглифлозин;</li> <li>• иНГЛТ-2 при противопоказаниях и непереносимости арГПП-1</li> </ul>

иными классами сахароснижающих препаратов, целесообразно рассмотреть коррекцию проводимого лечения с заменой на препараты группы иНГЛТ-2 и арГПП-1 с подтвержденными преимуществами в улучшении кардиоренального прогноза.

Таким образом, иНГЛТ-2 в современных рекомендациях по лечению коморбидных пациентов с СД2 являются препаратами первой линии выбора во многих клинических ситуациях. У пациентов с ХБП и выраженной альбуминурией (альбумин-креатининовое соотношение 30 мг/моль) среди имеющихся иНГЛТ-2 препарат первой линии — канаглифлозин, так как он имеет доказательную базу в замедлении прогрессирования ХБП у этой категории пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день иНГЛТ-2 обладают обширной доказательной базой с подтвержденными кардио- и нефропротективными эффектами у пациентов с СД2. Канаглифлозин является иНГЛТ-2 с дополнительным по отношению к другим представителям этого класса двойным инсулинонезависимым механизмом действия, связанным с ингибированием не только НГЛТ-2 почек, но и НГЛТ-1 в кишечнике и почках, что может способствовать лучшему контролю гликемии, в том числе постпрандиальной. Канаглифлозин обладает доказанной эффективностью в отношении снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и сердечно-сосудистая смерть у широкого круга пациентов), а также снижает риски, связанные с СН, у пациентов с СД2. Доказанные нефропротективные свойства канаглифлозина легли в основу зарегистрированного показания по снижению риска прогрессирования почечных и сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2 и диабетической нефропатией. Кроме того, благоприятный профиль безопасности и переносимости препарата делает возможным его широкое применение для лечения СД2.

## Литература

1. IDF Diabetes Atlas. 9th edition. 2019. (Electronic resource.) URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/ninth-edition/> (access date: 21.01.2022).
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American heart association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
3. Fitchett D.H., Udell J.A., Inzucchi S.E. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):43–53. DOI: 10.1002/ehfj.633.
4. Lloyd-Jones D.M., Larson M.G., Leip E.P. et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068–3072. DOI: 10.1161/01.cir.00000039105.49749.6f.
5. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251–259. DOI: 10.1056/NEJMoa052256.
6. Zelniker T.A., Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in diabetes: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(15):1845–1855. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.040.
7. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260–672. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X.
8. Kastarinen M., Juutilainen A., Kastarinen H. et al. Risk factors for end-stage renal disease in a community-based population: 26-year follow-up of 25,821 men and women in eastern Finland. *J Intern Med*. 2010;267(6):612–620. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02197.x.
9. Ohgaki R., Wei L., Yamada K. et al. Interaction of the Sodium/Glucose Cotransporter (SGLT) 2 inhibitor Canagliflozin with SGLT1 and SGLT2. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;358(1):94–102. DOI: 10.1124/jpet.116.232025.
10. Halimi S., Vergès B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Metab*. 2014;40(6 Suppl 1):S28–S34. DOI: 10.1016/S1262-3636(14)72693-X.
11. Плахотняк В.М., Мартынова Е.Ю., Потешкин Ю.Е. Натрий-глюкозный котранспортер 1: роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и других заболеваний и потенциальная мишень для терапевтического воздействия. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(2):42–54. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-2-42-54. [Plakhotnyaya V.M., Martynova E.Yu., Poteshkin Yu.E. Sodium-Glucose Cotransporter 1: a Role in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus and Other Diseases and a Potential Therapeutic Target. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(2):42–54 (in Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-2-42-54.
12. Rieg T., Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*. 2018;61(10):2079–2086. DOI: 10.1007/s00125-018-4654-7.
13. Stenlof K., Cefalu W.T., Kim K.A. et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: Findings from the 52-week CANTATA-M study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(2):163–175. DOI: 10.1185/03007995.2013.850066.
14. Yang T., Lu M., Ma L. et al. Efficacy and tolerability of canagliflozin as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(11):1325–1332. DOI: 10.1007/s00228-015-1923-y.
15. Wilding J.P., Charpentier G., Hollander P. et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: A randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2013;67(12):1267–1282. DOI: 10.1111/ijcp.12322.
16. Forst T., Guthrie R., Goldenberg R. et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(5):467–477. DOI: 10.1111/dom.12273.
17. Rodbard H.W., Seufert J., Aggarwal N. et al. Efficacy and safety of titrated canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and sitagliptin. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(8):812–819. DOI: 10.1111/dom.12684.
18. Inagaki N., Harashima S., Maruyama N. et al. Efficacy and safety of canagliflozin in combination with insulin: A double-blind, randomized, placebo-controlled study in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:89. DOI: 10.1186/s12933-016-0407-4.
19. Tentolouris A., Vlachakis P., Tzeravini E. et al. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(16):2965. DOI: 10.3390/ijerph16162965.
20. Blonde L., Patel C., Bookhart B. et al. A real-world analysis of glycemic control among patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin versus dapagliflozin. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(6):1143–1152. DOI: 10.1080/03007995.2018.1458709.
21. Zaccardi F., Webb D.R., Htike Z.Z. et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(8):783–794. DOI: 10.1111/dom.12670.
22. Perkovic V., de Zeeuw D., Mahaffey K.W. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):691–704. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4.
23. Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б. и др. Канаглифлозин: от гликемического контроля до улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Резолюция совета экспертов. Сахарный диабет. 2021;24(5):479–486. DOI: 10.14341/DM12848. [Shestakova M.V., Ametov A.S., Antsiferov M.B. et al. Canagliflozin: From Glycemic Control To Improvement Of Cardiovascular And Renal Prognosis In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Resolution Of Advisory Board. Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):479–486 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM12848.
24. 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;136(3):249–259. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
25. Kosiborod M., Lam C.S.P., Kohsaka S. et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL 2 study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(23):2628–2639. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.009.
26. Heerspink H.J.L., Karasik A., Thuresson M. et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):27–35. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30384-5.
27. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B. et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
28. Jardine M.J., Zhou Z., Mahaffey K.W. et al. Renal, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin by Baseline Kidney Function: A Secondary Analysis of the CREDENCE Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(5):1128–1139. DOI: 10.1681/ASN.201911168.
29. Bakris G., Oshima M., Mahaffey K.W. et al. Effects of Canagliflozin in Patients with Baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>: Subgroup Analysis of the Randomized CREDENCE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(12):1705–1714. DOI: 10.2215/CJN.10140620.
30. Сухарева О.Ю., Зураева З.Т., Шамхалова М.Ш. Актуализация позиций глифлозинов в алгоритмах лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек: новые патогенетические механизмы и данные субанализов крупных рандомизированных контролируемых исследований. Сахарный диабет. 2021;24(6):553–564. [Sukhareva O.Y., Zuraeva Z.T., Shamhalova M.S. Gliflozins position update in the treatment algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: new pathogenetic mechanisms and data from subanalyses of the large randomised control trials. *Diabetes mellitus*. 2021;24(6):553–564 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM12864.
31. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. (доп.). М.; 2021. [Standards of specialized diabetes care. Eds.: Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition (revised). M.; 2021 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM12802.
32. American Diabetes Association Professional Practice Committee, American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B. et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S125–S143. DOI: 10.2337/dc22-S009.
33. 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;41(2):255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.