



## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

# Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов

М.В. Шестакова<sup>1,2</sup>, О.Ю. Сухарева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Эндокринологический научный центр, <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Обзор литературы посвящен новому классу сахароснижающих препаратов (глифлозинов), механизм действия которых обусловлен снижением почечной реабсорбции глюкозы и развитием лекарственно-индуцированной глюкозурии.

**Ключевые слова.** Сахарный диабет 2 типа, SGLT2, глифлозины, ингибиторы НГЛТ-2, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин.

**Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (2), 65-71.**

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) является хроническим прогрессирующим заболеванием со сложным патогенезом. Концепция “угрожающего октета” R.De Fronzo помимо краеугольных дефектов, которыми являются инсулинорезистентность и нарушение секреции инсулина  $\beta$ -клеткой, подчеркивает вклад в поддержание хронической гипергликемии при СД 2 других механизмов: дисфункции  $\alpha$ -клеток, нарушенной секреции инкретинов, дисфункции нейротрансмиттеров и в том числе повышенной реабсорбции глюкозы почками [1].

Именно в отношении почек в клинической диабетологии в последние годы произошел принципиальный сдвиг парадигмы: эволюция представлений от восприятия почек практически исключительно в качестве органа-мишени при СД к осознанию их роли как важного звена в нарушении гомеостаза глюкозы и далее – к созданию и внедрению в практику нового класса сахарос-

нижающих препаратов, точкой приложения которых являются процессы почечной реабсорбции глюкозы.

### Участие почек в регуляции гомеостаза глюкозы

*Роль почек в обмене глюкозы в норме.* Основной вклад почек в регуляцию углеводного обмена обусловлен процессами почечной реабсорбции глюкозы. В норме через почки фильтруется около 180 г глюкозы в сутки [2]. Реабсорбция глюкозы из просвета почечного канальца обеспечивается белками-переносчиками семейства SGLT (натрий-глюкозные котранспортеры), осуществляющими активный транспорт глюкозы, сопряженный с натрием, внутрь клетки канальца. Далее белки-переносчики семейства GLUT, расположенные на базолатеральной мембране, пассивно транспортируют глюкозу из клетки в интерстициальное пространство по ее концентрационному градиенту [3]. Почти 90% глюкозы реабсорбируется в S1 сегменте проксимального извитого почечного канальца при участии транспортеров SGLT2, обладающих низкой аффинностью, но очень высокой емкостью. Еще около 10% глюкозы всасывается дистальнее – в S3 сегменте канальца с помощью транспортеров SGLT1, которые напротив, характеризуются высокой аффинностью, но низкой емкостью. Совокупность последовательных эффектов этих транспортеров обеспечивает достижение аглюкозурии у здоровых людей.

Почки являются основным местом локализации SGLT2 транспортеров. Наличие мутации в гене *SLC5A2*, кодирующем эти транспортеры, приводит к

Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Эндокринологический научный центр

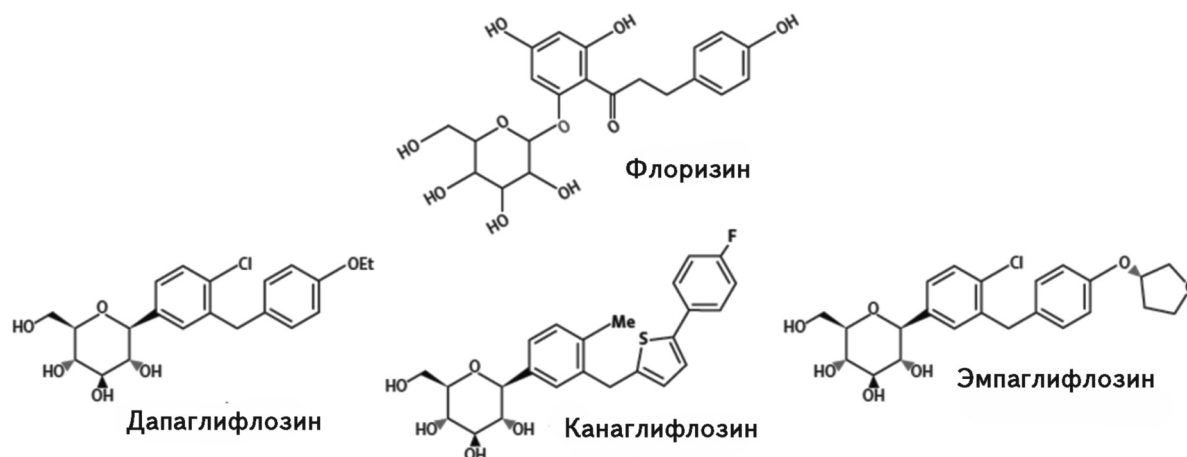


Рис. 1. Химическое строение глифлозинов

развитию наследственного заболевания, встречающемуся с частотой до 0,3% в популяции – семейной почечной глюкозурии [4]. При семейной почечной глюкозурии при отсутствии нарушений углеводного обмена и признаков тубулярной дисфункции наблюдается постоянная глюкозурия, которая может превышать 100 мг/сут. У большинства больных заболевание протекает без выраженной клинической симптоматики, а почечная функция не страдает.

Напротив, SGLT1 транспортеры в основном локализованы в кишечнике, где они обеспечивают реабсорбцию простых сахаров (в том числе галактозы), натрия и воды (до 30-50%). Поэтому клиническим проявлением мутации кодирующего их гена *SLC5A1* является выраженная диарея [5].

Процесс реабсорбции глюкозы из просвета канальца лимитирован величиной  $T_m$  (максимальная емкость почечного транспорта глюкозы), которая составляет до 350 мг/мин/1,73 м<sup>2</sup> и соответствует концентрации глюкозы в плазме около 10-12 ммоль/л. Индивидуальная концентрация глюкозы в плазме, при которой достигается  $T_m$ , называется почечным порогом экскреции глюкозы. Если при развитии гипергликемии почечный порог глюкозы превышен, то развивается глюкозурия, так как количество профильтровавшейся в первичную мочу глюкозы превышает реабсорбирующий потенциал соответствующих белков-транспортеров.

*Повышение реабсорбции глюкозы в почках при сахарном диабете.* При повышении концентрации глюкозы в крови линейно возрастает количество глюкозы, профильтровавшейся в первичную мочу. Однако парадоксальным образом при неконтролируемом сахарном диабете почечная реабсорбция глюкозы увеличивается (имеет место дезадаптация защитного механизма, позволяющего почкам экскретировать глюкозу при повышении уровня сахара в крови), а почечный порог глюкозы смещается к более высоким значениям гликемии. Ключевую роль в этом играет повышенная активность белков-транспортеров глюкозы, преимущественно SGLT2, что способствует возрастанию реаб-

сорбции глюкозы в почках и поддержанию хронической гипергликемии [6].

#### Глифлозины – новый класс сахароснижающих препаратов

Новый подход к терапии СД 2 основан на фармакологическом ингибировании SGLT2 транспортеров, которое приводит к снижению почечного порога глюкозы и развитию лекарственно-индуцированной глюкозурии. Препараты с подобным механизмом действия относятся к новому классу сахароснижающих средств – глифлозинам, или ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2) [7].

Предшественником всех препаратов группы глифлозинов был флоризин, открытый в 1835 г. и являющийся неселективным ингибитором как SGLT2, так и SGLT1 транспортеров [8]. У животных с СД применение флоризина приводило к развитию глюкозурии и нормализации гликемии. Было высказано предположение, что глюкозурия, индуцированная лекарственными средствами, может стать эффективной стратегией лечения у больных СД. Несмотря на сахароснижающую эффективность флоризина, низкая биодоступность и недостаточная селективность действия на SGLT2/SGLT1, сопровождающаяся выраженными желудочно-кишечными побочными эффектами, не позволили использовать этот препарат в клинической практике. Напротив, его производные, относящиеся к С-гликозидам, прошли клинические исследования и были одобрены для применения у больных СД 2. Первым зарегистрированным в РФ глифлозином стал дапаглифлозин (2014 г.), впоследствии были зарегистрированы эмпаглифлозин (2014 г.) и канаглифлозин (2015 г.) (рис. 1). Представители класса ингибиторов НГЛТ-2 сходны по строению, но отличаются по профилю селективности в отношении SGLT2 и SGLT1. Эмпаглифлозин и дапаглифлозин обладают более высокой селективностью (>1:2500 и >1:1200, соответственно), а канаглифлозин – самой низкой (>1:250) селективностью среди зарегистрированных глифлозинов. Более низкая

селективность потенциально повышает риск желудочно-кишечных побочных эффектов вследствие глюкозо-галактозной мальабсорбции, однако в клинических исследованиях применение канаглифлозина не сопровождалось увеличением частоты подобных эффектов. С другой стороны, транзитное ингибирование SGLT1 при применении канаглифлозина предположительно может дополнительно снижать постпрандиальную гликемию посредством уменьшения абсорбции глюкозы в кишечнике [9].

**Механизм действия.** Глифлозины ингибируют SGLT2 транспортеры и вызывают уменьшение реабсорбции натрия и глюкозы из просвета проксимального почечного канальца, глюкозурию и последующее снижение гликемии. Общие эффекты препаратов этой группы обусловлены развитием постоянной глюкозурии и умеренного осмотического диуреза. С мочой выводится около 60-90 г глюкозы в сутки, что создает энергодефицит около 300 ккал. Сопутствующая потеря воды по данным клинических исследований составляет около 375 мл (соответствует приблизительно 1,5 дополнительным мочеиспусканиям в сутки) [10]. Глюкозурический эффект наступает сразу, а глюкоза при приеме этих препаратов постоянно определяется в моче.

При применении глифлозинов ингибируется не более 30-50% реабсорбции глюкозы, что приводит к средней потере с мочой 60-80 г глюкозы в сутки, тогда как при генетической мутации SGLT2 выведение глюкозы с мочой может значительно превышать 100 г/сут. В качестве возможных причин ускользания эффекта рассматриваются компенсаторное повышение активности SGLT1 транспортеров, насыщение механизмов ренальной секреции глифлозинов, возможность существования некоего количества SGLT2, проксимальнее места секреции глифлозинов в канальце, и др. [11].

### Клиническая характеристика

**Особенности сахароснижающего эффекта.** Принципиальным отличием глифлозинов от других сахароснижающих препаратов является инсулиннезависимый механизм сахароснижающего действия. При этом сахароснижающий эффект не зависит от выраженности дисфункции бета-клеток и инсулинорезистентности и длительности СД, сохраняется в течение длительного времени, сопровождается низким риском развития гипогликемии, зависит от сохранности почечной функции, ассоциируется со снижением массы тела и артериального давления (АД). Глифлозины можно применять в комбинации со всеми основными пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином (неизученной является комбинация с агонистами рецепторов ГПП-1).

Ингибиторы НГЛТ-2 значительно снижают как концентрации глюкозы плазмы натощак, так и постпрандиальную гликемию. Концентрация  $HbA_{1c}$  снижается в среднем на 0,7%, однако сахароснижающий потенциал возрастает при выраженной декомпенсации СД. Эффективность глифлозинов существенно не отлича-

лась у пациентов с различной длительностью заболевания ( $\leq 10$  лет и  $> 10$  лет), что указывает на возможность длительного эффективного применения препаратов этой группы [12]. В крупных клинических исследованиях установлены эффективность как монотерапии глифлозинами [13-15], так и комбинированной терапии со всеми основными пероральными сахароснижающими препаратами, в том числе в составе трехкомпонентной терапии [16-28], а также при совместном использовании с инсулином [29-31].

Следует отдельно выделить две ситуации (сравнение глифлозинов с препаратами сульфонилмочевины при выборе предпочтительного варианта интенсификации лечения и применение в комбинации с инсулином), демонстрирующие клиническую реализацию особенностей действия этого нового класса сахароснижающих препаратов:

- в прямых сравнительных исследованиях с препаратами сульфонилмочевины, предполагавших возможность адекватного титрования дозы секретогогов (распространенный традиционный вариант лечения СД 2, позволяющий обеспечить быстрый сахароснижающий эффект), через 1 год глифлозины как минимум не уступали им, а через 2 года превосходили по сахароснижающей эффективности [19-21]. Более того, для дапаглифлозина получены результаты 4-летнего наблюдения с сохранением значимости выявлены различия [22]. При рассмотрении “за” и “против” различных вариантов интенсификации сахароснижающего лечения эти результаты имеют очень важное значение, так помимо большей выраженности сахароснижающего эффекта в долгосрочной перспективе присоединение глифлозинов сопровождалось более низким риском развития гипогликемий (до 10 раз), а также снижением массы тела (более 3 кг).

- при оценке эффективности присоединения глифлозинов к инсулинотерапии (в том числе у пациентов, получающих большие дозы инсулина в режиме множественных инъекций) было показано, что помимо сахароснижающего действия достигается ослабление важнейшего негативного эффекта инсулина – увеличения массы тела. В исследованиях различного дизайна с длительностью до 2 лет масса тела снижалась в среднем на 0,9-2,4 кг. При этом при лечении глифлозинами требовалась существенно меньшая доза инсулина, чем в группе плацебо (в среднем на 9-18 ЕД в сутки). Эти результаты улучшают перспективы лечения пациентов с избыточной массой тела на инсулинотерапии, у которых ее увеличение и эскалация дозы инсулина являются взаимоотноотягощающими реалиями клинической практики.

**Секреция инсулина и глюкагона.** Доказано, что ингибиторы НГЛТ-2 улучшают функцию  $\beta$ -клеток (скорее всего в результате уменьшения глюкозотоксичности) и улучшают чувствительность мышечной ткани к инсулину, однако уровень глюкагона и эндогенная продукция глюкозы при терапии глифлозинами увеличиваются [32-33]. Установлено, что SGLT2 экспрессируются на

$\alpha$ -клетках поджелудочной железы. Механизмы увеличения уровня глюкозагона при применении глифлозинов требуют дальнейшего изучения, однако наиболее вероятно участие в регуляции процессов, предупреждающих развитие гипогликемии.

**Низкий риск гипогликемий.** Ингибиторы НГЛТ-2 не оказывают стимулирующего влияния на секрецию инсулина, поэтому в целом по данным клинических исследований препараты этого класса характеризуются низким риском гипогликемий, сопоставимым с плацебо. Однако он несколько увеличивается при присоединении сульфонилмочевинных препаратов или инсулина, что может требовать уменьшения дозы последних.

### Негликемические эффекты

Потенциал глифлозинов не ограничивается только рамками гомеостаза глюкозы и элиминацией из кровотока некоторого ее количества. Увеличение экскреции глюкозы и умеренный осмотический диурез индуцируют целый ряд системных эффектов, в том числе модулирующих сердечно-сосудистые факторы риска: снижение АД, уменьшение массы тела преимущественно за счет жировой ткани, уменьшение альбуминурии, снижение концентрации мочевой кислоты, улучшение чувствительности мышечной ткани к инсулину и др. [34].

**Снижение массы тела.** Потеря глюкозы с мочой в условиях фармакологического ингибирования SGLT2 транспортеров обеспечивает дефицит энергии, эквивалентный  $\approx 240$ -320 кКал/сут. Связанное с этим снижение массы тела (в среднем на 2-4 кг) является класс-эффектом глифлозинов, сохранение которого подтверждено в исследованиях длительностью до 4 лет [22]. Изучение композиционного состава тела показало, что снижение массы тела происходит преимущественно за счет жировой ткани, причем за счет не только подкожного, но и висцерального депо [35]. Снижение массы тела является важным преимуществом глифлозинов. Особое значение имеет сохранение этого эффекта даже при комбинированной терапии с препаратами, вызывающими увеличение массы тела (производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, инсулин).

**Снижение артериального давления (АД).** Способность снижать АД показана для всех препаратов этого класса. Среди возможных механизмов гипотензивного эффекта глифлозинов различными авторами рассматриваются: 1) осмотический диурез; 2) снижение массы тела; 3) увеличение концентрации натрия в просвете канальца в области *macula densa*, что может быть воспринято как сигнал к снижению продукции ренина клетками юкстагломерулярного аппарата; 4) непрямой эффект оксида азота (NO), высвобождаемого в ответ на уменьшение оксидативного стресса при улучшении гликемического контроля. В большей степени снижается систолическое АД (на 2-4 мм рт. ст.), однако гипотензивный эффект усиливается у пациентов с высоким АД [10]. В случае резкого снижения АД следует учитывать возможность развития гипоперфузии и ухудшения почечной функ-

ции, особенно у людей пожилого возраста, получающих ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), поэтому целесообразно контролировать почечную функцию.

**Снижение концентрации мочевой кислоты.** Для ингибиторов НГЛТ-2 характерно снижение концентрации мочевой кислоты (в среднем на 5,9-17,8%), которое зависит от выраженности лекарственно-индуцируемой глюкозурии, а не от концентрации препарата в крови [36,37]. Один из предполагаемых механизмов связан с изменением транспорта мочевой кислоты в канальце посредством изоформы 2 транспортера GLUT9 (SLC2A9b). Эта изоформа обеспечивает пассивный разнонаправленный транспорт D-глюкозы и мочевой кислоты и при увеличении глюкозурии может усиливать выведение мочевой кислоты в просвет канальца. Урикозурический эффект глифлозинов не сопровождается увеличением частоты нефролитиаза [38].

**Снижение альбуминурии и влияние на почечную функцию.** Скорость экскреции глюкозы с мочой зависит от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что является определяющим фактором для сахароснижающей эффективности глифлозинов. Сахароснижающий эффект уменьшается при снижении СКФ менее 45-60 мл/мин (ограничения отличаются в инструкциях по применению глифлозинов возможно транзиторное снижение СКФ с последующим ее восстановлением и долгосрочной стабилизацией, показанной в исследованиях длительностью до 2 лет [39], что сопровождается повышением уровня креатинина, соответствующим изменению СКФ (на 1,0-5,9%). Следует учесть, что у больных со значительным снижением почечной функции выше риск развития нежелательных эффектов (повышения концентраций креатинина, фосфора, паратиреоидного гормона, гиповолемии и артериальной гипотензии).

Для глифлозинов свойственно уменьшение альбуминурии и соотношения альбумин/креатинин в моче. В клинических исследованиях при применении глифлозинов достоверно уменьшалось количество пациентов с прогрессирующим ухудшением класса альбуминурии (т.е. нормоальбуминурия  $\rightarrow$  микроальбуминурия или микроальбуминурия  $\rightarrow$  протеинурия) по сравнению с плацебо [40].

Эффекты глифлозинов на почечную функцию могут быть непрямыми и связанными с улучшением гликемического контроля, снижением массы тела, АД и концентрации мочевой кислоты. Кроме того, в настоящее время активно обсуждаются потенциальные прямые почечные эффекты медикаментозного ингибирования SGLT2 [38,41]:

- уменьшение тубулотоксичности глюкозы и тубулярной гипертрофии (вследствие уменьшения экспозиции глюкозы внутри канальцевой клетки происходит снижение экспрессии провоспалительных цитокинов, ростовых факторов, профиброгенных медиаторов, уменьшение образования конечных продуктов гликирования и активных форм кислорода);

• уменьшение гиперфльтрации и снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Крайне важной является способность глифлозинов влиять на баланс между тонусом приносящей и выносящей артериол клубочка и восстанавливать тубулогломерулярную обратную связь, что способствует снижению внутриклубочкового давления. Во многом эти эффекты обусловлены тем, что транспорт глюкозы в канальцевой клетке сопряжен с транспортом натрия, поэтому следствием фармакологического ингибирования SGLT2 транспортеров является увеличение концентрации натрия в просвете канальца, в том числе в области *macula densa*, что является сигналом к соответствующим изменениям. Предполагается, что совместное применение ингибиторов НГЛТ-2 и ингибиторов АПФ может оказывать аддитивное нефропротективное действие [38,41]. Косвенное подтверждение этой гипотезы получено на модели мышей с СД 2 и диабетической нефропатией [42]. Было показано, что при использовании комбинации ингибитора НГЛТ-2 лусеоглифлозина и ингибитора АПФ лизиноприла происходит более выраженное снижение показателей, отражающих почечное повреждение (в том числе экскреции нефрина, индекса гломерулярного повреждения, почечного кортикального фиброза), чем при их отдельном применении.

Совокупность этих эффектов делает перспективным изучение нефропротективных свойств глифлозинов. Данные о влиянии на альбуминурию могут быть получены при субанализе крупных исследований, в которых оценивается сердечно-сосудистая безопасность препаратов этой группы [43,44]. Кроме того проводится крупное проспективное исследование CREDENCE, в котором изучается нефропротективное действие канаглифлозина у пациентов с выраженными стадиями диабетической нефропатии [45].

### Безопасность глифлозинов

**Урогенитальные инфекции.** Наличие глюкозы в моче создает благоприятные условия для размножения условно-патогенной микрофлоры, поэтому повышение риска развития генитальных грибковых инфекций (почти в два раза по сравнению с плацебо) и в меньшей степени (на 3-5%) инфекций мочевыводящих путей является наиболее частым побочным эффектом глифлозинов [7,46]. Инфекции в большинстве случаев легкой и средней степени тяжести и хорошо поддаются стандартному лечению. Случаи прекращения приема препаратов по этой причине были очень редкими. Чаще всего отмечался только один эпизод инфекции. При инфекциях мочевыводящих путей чаще всего поражаются нижние их отделы, а частота пиелонефрита была низкой и не отличалась от таковой при приеме плацебо и препаратов сравнения.

**Риск гиповолемии.** Диуретический эффект может быть более выраженным у пациентов с очень высокой концентрацией глюкозы в крови. Глифлозины могут усиливать эффект диуретиков и повышать риск развития обезвоживания и артериальной гипотензии. Побочные

эффекты, связанные с гиповолемией, чаще отмечались у лиц старше 65 лет, при лечении диуретиками или наличии почечного повреждения. Осмотический диурез может объяснять небольшое увеличение гематокрита (на 1-2%), преимущественно не сопровождающееся риском развития тромбоэмболических осложнений [10].

**Костный метаболизм.** Терапия глифлозинами в целом не сопровождается увеличением частоты переломов, хотя имеются указания на некоторые изменения показателей маркеров костной резорбции и костеобразования. У пациентов с СКФ менее 60 мл/мин частота переломов может возрастать. Воздействие на костный метаболизм у пожилых пациентов продолжает изучаться. В ходе продолжающегося исследования CANVAS у пациентов пожилого возраста с повышенным сердечно-сосудистым риском и пониженной СКФ по сравнению с таковой в других исследованиях были получены указания на повышение риска развития переломов при применении канаглифлозина [47].

**Изменение липидного профиля.** В большинстве исследований отмечалось очень небольшое, но статистически значимое увеличение концентрации липопротеидов высокой и низкой плотности. Клиническое значение этих изменений требует дальнейшего изучения [10].

**Риск развития кетоацидоза.** В рамках активного постмаркетингового наблюдения у пациентов, принимающих ингибиторы НГЛТ-2, были зафиксированы случаи кетоацидоза [48,49], которые практически не встречались в клинических исследованиях. К июню 2015 г. в мире был зафиксирован 101 случай кетоацидоза. Причинно-следственная связь между кетоацидозом и приемом глифлозинов не установлена, однако достаточно часто определялись триггерные факторы, способствующие развитию этого состояния: инфекции, травмы, уросепсис, ограничение потребления пищи и воды, снижение доз инсулина или прием алкоголя. В некоторых случаях препараты этой группы применяли у больных СД 1 типа и пациентов, не страдавших СД. Особенностью кетоацидоза на фоне лечения ингибиторами НГЛТ-2 является его развитие при относительно низких значениях гликемии [50]. У больных, принимающих ингибиторы НГЛТ-2 и предъявляющих жалобы на одышку, тошноту, рвоту, боль в животе, усталость и сонливость целесообразно определить уровень кетонов и отменить препарат в случае подтверждения кетоацидоза. Если планируются хирургическое вмешательство либо госпитализация по поводу серьезного заболевания, необходимо временно прекратить прием глифлозинов [51].

**Онкобезопасность.** В исследованиях дапаглифлозина отмечался дисбаланс частоты некоторых опухолей (мочевого пузыря, молочной железы) между группами сравнения. Общая доля пациентов со злокачественными или неуточненными опухолями была сходной в группах дапаглифлозина (1,47%) и плацебо/препарата сравнения (1,35%) [39] [10]. При лечении дапаглифлозина не было выявлено статистически значимого увеличения риска опухолей какой-либо локализации.

Учитывая короткий срок между приемом первой дозы препарата и диагностикой опухоли, причинно-следственная связь оценивается как маловероятная, но не может быть полностью исключена, поэтому изучение этого вопроса будет продолжено в послерегистрационных исследованиях. Нельзя исключить вклад более частых анализов мочи при инфекциях мочевыводящей системы в увеличение частоты диагностики рака мочевого пузыря.

**Пожилей возраст.** Как правило, возраст сам по себе (с поправкой на СКФ) не является независимым фактором, снижающим эффективность ингибиторов НГЛТ-2. Однако у больных старше 65 лет несколько чаще развиваются гипогликемия, гиповолемия и нарушение функции почек. Также пожилые люди чаще принимают лекарственные препараты, оказывающие влияние на почечную функцию (например, воздействующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему). Соответственно, у людей в возрасте 75-85 лет и старше следует соблюдать осторожность при лечении глифлозинами.

#### Исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности

С 2008 г. Американская администрация по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) при регистрации новых сахароснижающих препаратов требует предоставить доказательства отсутствия непереносимого повышения сердечно-сосудистого риска [52].

В настоящее время продолжаются исследования соответствующего дизайна, в которых изучаются дапаглифлозин (DECLARE: более 17000 пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений, завершение ожидается к 2018 г.) и канаглифлозина (CANVAS: более 4000 пациентов, завершение ожидается в 2017 г.), а одно исследование (EMPA-REG OUTCOME) уже завершено [44,45,53]. Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME, целью которого было изучение сердечно-сосудистой безопасности эмпаглифлозина, были опубликованы в сентябре 2015 г. [53]. В исследовании, проводившемся в 42 странах, участвовали 7020 пациентов с СД 2 и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфаркт миокарда в анамнезе, поражение коронарных сосудов, перенесенный инсульт, нестабильная стенокардия, окклюзирующее заболевание периферических артерий). Пациенты были рандомизированы на три группы в соотношении 1:1:1 и получали эмпаглифлозин в дозе 10 или 25 мг или плацебо один раз в день в течение 3,1 лет (медиана). Частота комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки, включавшей в себя смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт, на фоне приема эмпаглифлозина была ниже, чем в группе плацебо: 10,5% и 12,1%, соответственно (отношение рисков 0,86; 95% доверительный интервал 0,74; 0,99). Различий частоты инфаркта миокарда и инсульта между группами не выявили, однако на фоне терапии эмпаглифлозином статистиче-

ски значимо снизился относительный риск смерти от сердечно-сосудистых причин (на 38%), госпитализации по поводу сердечной недостаточности (на 35%) и смерти от всех причин (на 32%).

Таким образом, EMPA-REG OUTCOME стало первым исследованием, продемонстрировавшим снижение сердечно-сосудистого риска при лечении сахароснижающим препаратом нового класса, в то время как результаты предыдущих крупномасштабных исследований (SAVOR, EXAMIN, TECOS, ELIXA), свидетельствовали лишь об отсутствии влияния ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на риск сердечно-сосудистых событий [54-57].

#### Заключение

Глифлозины являются новым классом сахароснижающих препаратов, эффект которых основан на подавлении почечной реабсорбции глюкозы и не зависит от инсулина. Глифлозины могут применяться в комбинации со всеми основными пероральными сахароснижающими средствами и инсулином. Препараты этой группы характеризуются низким риском гипогликемий и вызывают снижение массы тела. Основным нежелательным эффектом является повышение риска развития генитальных инфекций и реже инфекций мочевыводящих путей. Первое завершённое исследование по сердечно-сосудистой безопасности препаратов этой группы, в котором изучался эмпаглифлозин (EMPA-REG OUTCOME), впервые среди новых классов сахароснижающих препаратов продемонстрировало снижение сердечно-сосудистого риска.

1. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58(4):773-95.
2. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010;27(2):136-42.
3. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011;91(2):733-94.
4. Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheim R, Eggert P, Bald M, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(11):2873-82.
5. Turk E, Zabel B, Mundlos S, Dyer J, Wright EM. Glucose/galactose malabsorption caused by a defect in the Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter. *Nature* 1991;350(6316):354-6.
6. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005;54(12):3427-34.
7. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2011; 32(4):515-31.
8. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21(1):31-8.
9. Stein P, Berg JK, Morrow L, Polidori D, Artis E, Rusch S, Vaccaro N, Devineni D. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces post-meal glucose excursion in patients with type 2 diabetes by a non-renal mechanism: results of a randomized trial. *Metabolism* 2014;63(10):1296-303.
10. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:1335-80.
11. Liu JJ, Lee T, DeFronzo RA. Why Do SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of renal glucose reabsorption in humans? *Diabetes* 2012;61(9):2199-204.
12. Wilding JP, Blonde L, Leiter LA, Cerdas S, Tong C, Yee J, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin by baseline HbA1c and known duration of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2015; 29(3):438-44.
13. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010;33(10):2217-24.
14. Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, et al. A phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:721-8.

15. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Jodar E, Alba M, Edwards R, 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 CAN-TATA-M study. *Curr Med Res Opin* 2014;30(2):163–75.
16. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfi eld TA, List J. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Medicine* 2013;11:43.
17. Rosenstock J, Chuck L, González-Ortiz M, Merton K, Craig J, Capuano G, Qiu R. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(3):353–62.
18. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012;66(5):446–56.
19. Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S, Rohwedder K, Langkilde AM, Sugg J, Parikh SJ. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(11):1111–20.
20. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(9):691–700.
21. Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Langset G, Xie J, Balis DA, et al. Canagliflozin provides durable glycaemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: A randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care* 2015;38:355–64.
22. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, Parikh S. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(6):581–90.
23. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG PIO™ trial investigators. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(2):147–58.
24. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, Stein P. 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): 467–77.
25. Scherthner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, Kawaguchi, Canovatchel W, Meininger G. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycaemic control with metformin plus sulphonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013;36(9):2508–15.
26. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3396–404.
27. Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 2013;56(12):2582–92.
28. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(3):394–402.
29. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(2):124–36.
30. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(7):1815–23.
31. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ; EMPA-REG BASALTM trial investigators. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(10):936–48.
32. Merovci A, Mari A, Solis C, Xiong J, Daniele G, Chavez-Velazquez A, et al. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves  $\beta$ -cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(5):1927–32.
33. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 2014;124(2):509–14.
34. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12(2):90–100.
35. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Parikh S. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):1020–31.
36. Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U, Damaraju CV, Meininger G. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(4):426–9.
37. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, Tamai I. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014; 35(7):391–404.
38. Thomas MC. Renal effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2014;5(3):53–61.
39. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TW, Apanovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf* 2014; 37(10):815–29.
40. Yale JF, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, Figueroa K, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(5):463–73.
41. Scherthner G, Mogensen CE, Scherthner GH. The effects of GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors on the renal system. *Diab Vasc Dis Res* 2014;11(5):306–23.
42. Kojima N, Williams JM, Takahashi T, Miyata N, Roman RJ. Effects of a new SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, on diabetic nephropathy in T2DN rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;345(3):464–72.
43. CANVAS (clinicaltrials.gov identifier: NCT01032629).
44. DECLARE-TIMI58 (clinicaltrials.gov identifier: NCT01730534).
45. CREDENCE (clinicaltrials.gov identifier: NCT02065791).
46. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(4):262–74.
47. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(1):157–66.
48. U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood [Internet], 15 May 2015. Available from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM446954.pdf>.
49. European Medicines Agency. Review of diabetes medicines called SGLT2 inhibitors started: risk of diabetic ketoacidosis to be examined [Internet], 12 June 2015. Available from [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/SGLT2\\_inhibitors\\_20/Procedure\\_started/WC500187926.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_20/Procedure_started/WC500187926.pdf).
50. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38(9):1638–42.
51. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/SGLT2\\_inhibitors\\_20/Opinion\\_provided\\_by\\_Committee\\_for\\_Medicinal\\_Products\\_for\\_Human\\_Use/WC500202393.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500202393.pdf).
52. Food and Drug Administration: Guidance for industry: diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>.
53. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117–28.
54. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–26.
55. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–35.
56. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232–242.
57. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373(23):2247–57.

## Gliflozins: glucose-lowering and nonglycemic effects of new class of antidiabetic medications

M.V. Shestakova, O.Yu. Sukhareva

The review summarizes the glucose-lowering and nonglycemic clinical effects of the new antidiabetic medications (gliflozins) that reduce renal reabsorption of glucose through inhibiting SGLT2 sodium-glucose cotransporter and induce glycosuria. Gliflozins can be used in combination with any oral glucose-lowering agents and insulin. Treatment with SGLT2 inhibitors is associated with weight loss and a low risk of hypoglycemia though they increase the risk of urogenital infections.

**Key words.** *Type 2 diabetes, SGLT2, gliflozins, dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (2), 65-71.**