

ISSN 2312-3648

# ИЛМ ВА ФАНОВАРӢ

2020. №4.

---

# НАУКА И ИННОВАЦИЯ

2020. №4.

---

# SCIENCE AND INNOVATION

2020. No4.



МАРКАЗИ  
ТАБӢУ НАШР, БАҶГАРДОН ВА ТАРӢУМА  
ДУШАНБЕ – 2020

**Kibkalo Dmitry Viktorovich** - Kharkiv State Zooveterinary Academy, Doctor of Veterinary Sciences, First Vice-Rector, Associate Professor of the Department of Clinical Diagnostics and Clinical Biochemistry. **Address:** 62341, Kharkiv region, Dergachevsky district, Malaya Danilovka village, st. Academic, 1 **Phone:** (095) 8923045;

**Garkusha Ivan Vyacheslavovich** - Kharkiv State Zooveterinary Academy, Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Toxicology. **Address:** 62341, Kharkiv region, Dergachevsky district, Malaya Danilovka village, st. Academic, 1

**Ponomarenko Olga Viktorovna** - Kharkiv State Zooveterinary Academy, Candidate of Veterinary Sciences, Kharkiv State Zooveterinary Academy, Senior Lecturer at the Department of Pharmacology and Toxicology. **Address:** 62341, Kharkiv region, Dergachevsky district, Malaya Danilovka village, st. Academic, 1

**Duchenko Ekaterina Andreevna** - Kharkiv State Zooveterinary Academy, Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the Department of Pharmacology and Toxicology. **Address:** 62341, Kharkiv region, Dergachevsky district, village Malaya Danilovka, st. Academic, 1

**УДК 616.379 – 008.64**

## **МЕСТО ИНГИБИТОРОВ SGLT2 В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА И ПЕРСПЕКТИВЫ**

**Файзуллин А.В., Губченко Т.Д., Ролик-Аттия С.Н., Якущенко В.А., Бурьян Е.А.**

**Национальный фармацевтический университет,**

**Институт повышения квалификации специалистов фармации, г. Харьков, Украина**

**Актуальность проблемы.** Главным проявлением и одновременно основным фактором прогрессирования сахарного диабета второго типа (СД 2) является гипергликемия, поэтому выраженность гипогликемической активности всегда рассматривалась в качестве главного фармакодинамического критерия, используемого для оценки терапевтического потенциала противодиабетических средств. В тоже время, непосредственной причиной смертности среди больных СД 2 в абсолютном большинстве случаев являются сердечно-сосудистые патологии, такие как инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, инсульт, развивающиеся на фоне основного заболевания. Таким образом, в настоящее время сформировалась новая парадигма, в соответствии с которой одной из важнейших характеристик противодиабетических средств является их способностью снижать кардиоваскулярные риски у больных СД 2 [5, 7]. Первым сахароснижающим препаратом, продемонстрировавшим в ходе масштабных клинических исследований достоверное снижение кардиоваскулярных рисков у больных СД 2, стал эмпаглифлозин. Позднее похожие даны были получены в отношении некоторых других ингибиторов SGLT2.

**Материалы и методы исследования.** Проведен анализ публикаций в специализированных изданиях и интернет-источниках за период с 2013 по 2020 год. Поиск информации проводился в доступных в сети Интернет архивах специализированных изданий, а также при помощи баз данных PubMed, Medline, eLIBRARY.ru, CyberLeninka. В работе были использованы методы исследования: системно-обзорный, анализ и обобщение данных.

**Результаты и их обсуждение.** Всасывание глюкозы в кишечнике и ее реабсорбцию в почечных канальцах обеспечивают натрий-зависимые транспортные белки (SGLT). В настоящее время идентифицированы два белка семейства SGLT: SGLT1 и SGLT2. SGLT1 экспрессируется главным образом в слизистой тонкого кишечника, в меньшей степени в клетках канальцевого эпителия. SGLT1 отличается высокой аффинностью в отношении глюкозы, но низкой транспортной активностью. SGLT2, напротив, – характеризуется низкой аффинностью в отношении глюкозы и высокой транспортной способностью. SGLT2 селективно экспрессируется в клетках эпителия почечных канальцев и практически не обнаруживается в других органах. До 80-90% глюкозы содержащейся в клубочковом ультрафильтрате реабсорбируется в S1-сегменте проксимального отдела канальца с участием SGLT2, а большая часть оставшейся глюкозы реабсорбируется за счет SGLT1 в сегментах S2 и S3. [3, 4]

Таким образом, SGLT2 является основным транспортным белком, обеспечивающим реабсорбцию глюкозы в почках, что свидетельствует о перспективности его использования в качестве терапевтической мишени при СД 2. Угнетение транспортной активности SGLT2 позволяет заметно уменьшить реабсорбцию глюкозы из просвета канальцев, и, как следствие, снизить уровень глюкозы в крови за счет ее усиленного выведения с мочой. Высокая эффективность этого механизма объясняется еще и тем, что у больных СД 2 реабсорбция глюкозы в почках значительно усилена, за счет повышения экспрессии и функциональной активности SGLT2 [9]. В то же время SGLT1 играет незначительную роль в почечной реабсорбции глюкозы, а, обусловленное угнетением SGLT1, нарушение энтерального всасывания глюкозы может приводить к тяжелой диарее, таким образом эффекты, наблюдаемые при подавлении SGLT1 имеют малую терапевтическую значимость [4].

Все существующие в настоящее время ингибиторы SGLT2 относятся к одной единственной группе, – это так называемые глифлозины. Различия в химическом строении отдельных представителей этой группы препаратов относительно невелики.

Первым глифлозином, выделенным и изученным в отношении перспектив его медицинского применения, был флоризин, который, как показали дальнейшие исследования, является неселективным ингибитором SGLT1/SGLT2. В ходе доклинических исследований была выявлена его способность вызывать у подопытных животных выраженную глюкозурию, снижая при этом уровень гликемии. Несмотря на это перспективы клинического применения флоризина оказались сомнительными именно ввиду неселективности его ингибирующего эффекта [3].

Позднее были разработаны другие глифлозины, селективно подавляющие транспортную активность SGLT2. Первым таким средством стал дапаглифлозин, одобренный для клинического применения в 2012 году, но все же первым официально зарегистрированным препаратом этой группы был канаглифлозин, выведенный на рынок в 2013 году компанией Johnson & Johnson под торговым названием «Инвокана» (Invokana). Дапаглифлозин же был зарегистрирован лишь в январе 2014 года компанией AstraZeneca под торговым названием «Форсига» (Forxiga).

Следующим в этом ряду стал эмпаглифлозин, разработанный Eli Lilly и Boeringer Ingelheim и зарегистрированный в США в августе 2014 года под торговым названием «Джардинс» (Jardiance) [3].

В том же 2014 году в Японии были зарегистрированы еще три препарата: ипраглифлозин под торговым наименованием «Суглат» (Suglat) производства компании Astellas Pharma Inc.; люсеоглифлозин под наименованием Люсефи (Lusefi), который был разработан Taisho Pharmaceutical; а также тофоглифлозин под торговыми наименованиями Apleway и Deberza, – разработки Sanofi и Kowa Pharmaceutical соответственно.

В декабре 2017 года Merck & Co и Pfizer вывели на рынок эртуглифлозин под торговым названием «Стеглатро» (Steglatro).

В мае 2019 года компания Glenmark начала коммерческое продвижение ремоглифлозина этабоната в Индии.

Рассматривался так же вопрос о возможности клинического применения серглифлозина этабоната, однако его изучение было прекращено в ходе II фазы клинических испытаний.

Особое место среди глифлозинов занимает сотаглифлозин, являющийся неселективным ингибитором SGLT1/SGLT2 и единственным препаратом в этой группе, позиционируемым в качестве средства предназначенного для лечения сахарного диабета первого типа (в комбинации с инсулином). В феврале 2019 года экспертами Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) для клинического применения был одобрен препарат «Зинквиста» (Zynquista), – совместная разработка Sanofi и Lexicon, содержащий в качестве активного фармацевтического ингредиента сотаглифлозин.

В настоящее время наиболее распространенными в клинической практике препаратами этой группы являются дапаглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин.

Как показывают наблюдения, глифлозины способны обеспечивать надежный гликемический контроль независимо от длительности течения заболевания, что определяется механизмом их действия. Важной особенностью сахароснижающего действия ингибиторов SGLT2 является то, что их применение связано с минимальным риском развития гипогликемических осложнений. Кроме того, фармакодинамический профиль глифлозинов отличается наличием целого ряда клинически важных негликемических эффектов, среди которых уменьшение массы тела (обусловленное потерей значительного количества глюкозы с мочой и установлением отрицательного энергетического баланса), снижение артериального давления, риска сердечно-сосудистых и ренальных осложнений [6, 9, 11].

Глифлозины имеют так же ряд объективных недостатков. Так, на фоне СД 2 отмечается существенное увеличение риска инфекционного поражения урогенитального тракта, что лишь отчасти обусловлено глюкозурией: важную роль здесь играют так же иммунологические нарушения. Применение ингибиторов SGLT2 сопровождается еще большим усугублением глюкозурии, что создает условия для развития урогенитальных инфекций. Микотические и бактериальные поражения урогенитального тракта являются наиболее частыми осложнениями терапии ингибиторами SGLT2, однако, их развитие редко становится причиной прерывания лечения. Кроме того, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что в отдельных случаях применение ингибиторов SGLT2 может сопровождаться развитием артериальной гипотензии и гиповолемии, а в очень редких – эугликемического кетоацидоза. Следует отметить, что в целом ингибиторы SGLT2 являются эффективными сахароснижающими препаратами, обладающими хорошим профилем безопасности [9].

Уже давно была установлена тесная взаимосвязь СД 2 с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии и нефропатий. В соответствии с современными требованиями, которые предъявляются к противодиабетическим средствам, исключительно важное клиническое значение имеет их способность улучшать прогноз в отношении развития кардиоваскулярных и ренальных осложнений [3].

Оценка влияния ингибиторов SGLT2 на сердечно-сосудистые и ренальные риски у больных СД 2 была изучена в ходе ряда крупных рандомизированных клинических исследований.

В рамках исследования EMPA-REG OUTCOME была проведена оценка эффективности эмпаглифлозина относительно снижения сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности у больных СД 2 с ранее диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями или множественными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений [2, 15].

Программа CANVAS (CANVAS и CANVAS-R) была посвящена оценке влияния канаглифлозина на сердечно-сосудистые риски у больных СД 2 [12].

Исследование CREDENCE проводилось с целью оценки влияния канаглифлозина на время до наступления первичной конечной почечной точки у пациентов с СД 2 и хронической болезнью почек с высоким уровнем альбуминурии [13].

Исследование DECLARE-TIMI 58 было посвящено изучению перспектив раннего использования дапаглифлозина с целью предупреждения развития и/или замедления прогрессирования нефропатии при СД 2, а так же снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СД 2, вне зависимости от наличия сердечно-сосудистой патологии в анамнезе [9].

В ходе исследования DAPA HF было изучено влияние дапаглифлозина на течение хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса у пациентов с СД 2 или без него [14].

Упомянутые исследования показали, что на фоне применения эмпаглифлозина, канаглифлозина и дапаглифлозина у больных СД 2 в различной степени отмечается снижение риска возникновения и прогрессирования кардиоваскулярных нарушений, а так же снижение сердечно-сосудистой смертности по сравнению с плацебо. Кроме того, результаты,

полученные в ходе этих исследований, свидетельствуют о значительном снижении риска возникновения или прогрессирования нефропатий [2, 10, 12, 13, 15, 17].

Результаты проведенных клинических исследований позволяют более четко определить место ингибиторов SGLT2 в терапии СД 2. В настоящее время глифлозины рассматриваются как хорошая альтернатива метформину для проведения стартовой монотерапии у пациентов с СД 2, имеющих сердечно-сосудистые заболевания или высокий/очень высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (поражение органов-мишеней или множественные факторы риска). Глифлозины так же применяются в комбинации с другими препаратами в составе двойных (метформин + глифлозин) и тройных (метформин + глифлозин + антагонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-I / ингибитор дипептидилпептидазы-4 / тиазолидиндион / производное сульфонилмочевины) схем терапии в качестве препаратов второй или третьей линии при отсутствии адекватного гликемического контроля на фоне ранее проводимого лечения [1].

**Выводы.** Глифлозины – новый класс пероральных сахароснижающих препаратов, предназначенных для лечения СД 2. Эти препараты имеют сходное строение и общий механизм сахароснижающего действия, обусловленный угнетением транспортной функции SGLT2. Благодаря уникальному инсулин-независимому механизму действия, глифлозины одинаково эффективны как у больных СД 2 с длительностью заболевания менее одного года, так и у пациентов со «стажем» заболевания более десяти лет. Наблюдения показывают, что глифлозины демонстрируют долговременную гликемическую эффективность, стабильное снижение массы тела и низкий риск развития гипогликемических состояний. Доказано, что применение глифлозинов значительно снижает риск возникновения и замедляет прогрессирование сердечно-сосудистых и ренальных осложнений. Таким образом, глифлозины являются эффективным инструментом противодиабетической терапии, отличающимся хорошим профилем безопасности и соответствующим современным требованиям, что открывает широкие перспективы для их дальнейшего использования в клинической практике.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 101-161.
2. Анализ исследований EMPA-REG OUTCOME, LEADER и SUSTAIN-6: возможные механизмы снижения сердечно-сосудистого риска под действием новых сахароснижающих средств / А. А. Мосилян, В. Чжао, Т. Л. Галанкин, А. С. Колбин // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26, № 2. – С. 77-82.
3. Кобалава Ж. Д. Ингибиторы SGLT2: обоснование и перспективы применения при сердечной недостаточности / Ж. Д. Кобалава, П. В. Лазарев, С. В. Виллевалде // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 2. – С. 42–54.
4. Мкртумян А. М. Новый неинсулинзависимый подход к терапии сахарного диабета 2 типа. Дапаглифлозин: результаты клинических исследований / А. М. Мкртумян, Л. Е. Егшатын // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 11. – С. 17-25.
5. Салухов В. В. Новый ингибитор SGLT2 эртуглифлозин: безопасная эффективность в управлении сахарным диабетом 2-го типа / В. В. Салухов, Т. А. Ильинская // Медицинский совет. – 2020. – № 7. – С. 32–41.
6. Салухов В. В. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют / В. В. Салухов, М. Е. Котова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 61–74.
7. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор основных стратегий и клинических исследований / В. В. Салухов, Ю. Ш. Халимов, С. Б. Шустов, Д. В. Кадин // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 193–205.
8. Шаронова Л. А. Место глифлозинов в управлении сахарным диабетом 2 типа / Л. А. Шаронова, А. Ф. Вербовой // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 4. – С. 105–110.
9. Шестакова М. В. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов / М. В. Шестакова, О. Ю. Сухарева // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 2. – С. 65-71.
10. Шестакова М. В. Исследование DECLARE-TIMI 58 в контексте EMPA-REG OUTCOME и CANVAS / М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2019 – Т. 22, № 6. – С. 592-601.
11. Шумилова Н. А. Глифлозины: гликемические и негликемические эффекты / Н. А. Шумилова, С. И. Павлова // Acta medica Eurasica. – 2019. – № 1. – С. 44-51. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2019/1>

12. CANVAS Programme Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes / B. Neal, V. Perkovic, K. W. Mahaffey et al. // *N Engl J Med.* – 2017. – V. 377, N 7. – P. 644–657.
13. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy / V. Perkovic, M. J. Jardine, B. Neal et al. // *N Engl J Med.* – 2019. V. 380, N 24. – P. 2295–2306.
14. DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF) / J. J. V. McMurray, D. L. DeMets, S. E. Inzucchi et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2019. – V. 21, N 5. – P. 665–675.
15. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup> trial / D. Fitchett, B. Zinman, C. Wanner et al. // *Eur Heart J.* – 2016. – V. 37, N 19. – P. 1526–1534.
16. Mintz M. L. Role of the Kidney in Type 2 Diabetes and Mechanism of Action of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors / *J Fam Pract.* – 2016. – V. 65, N 12 suppl.: supp\_az\_1216. Available at: <https://www.mdedge.com/content/role-kidney-type-2-diabetes-and-mechanism-action-sodium-glucose-cotransporter-2-inhibitors>.
17. The design and rationale for the dapagliflozin effect on cardiovascular events (DECLARE)-TIMI 58 trial / S. D. Wiviott, I. Raz, M. P. Bonaca et al. // *Am Heart J.* – 2018. – V. 200. – P. 83–89.

### **НАҚШИ ИНГИБИТОРҲОИ SGLT2 ДАР АМАЛИЯИ КЛИНИКӢ: ВАЗӢИ МУОСИР ВА ДУРНАМО**

Дар табобати навъи дуоми диабет қанд номгуи зиёди доруҳои пасткунандаи қанд истифода мешавад ва механизми таъсири аксарияти онҳо тавассути инсулин аст. Аз ин хотир, самаранокии табобати марбут ба пасткунии қанд аз ҳолати функционалии аппарати бета ҳуҷайраҳо ва дараҷаи резистентнокии нисбати инсулин вобаста аст. Дар айни замон, ҷузъи калидии патогенези диабет қанди навъи дуом поёнравии ботадричи функсияи аппарати бета ҳуҷайраҳо аст, ки ба пастшавии самаранокии табобат оварда мерасонад. Роҳи мусаллами ҳалли ин масъала ҷустуҷӯи доруҳои мебошад, ки механизми таъсирашон аз инсулин вобаста нест. Дар натиҷаи таҳияи ғуруҳи нави доруҳо - ингибиторҳои SGLT2 ва татбиқи онҳо дар амалияи клиникӣ дар ин самт дастовардҳои воқеӣ мушоҳида мешавад.

**Калидвожаҳо:** диабет қанди навъи 2, ингибиторҳои SGLT2, дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин

### **МЕСТО ИНГИБИТОРОВ SGLT2 В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА И ПЕРСПЕКТИВЫ**

В лечении сахарного диабета 2 типа в настоящее время используется широкий арсенал сахароснижающих препаратов, однако практически во всех случаях (независимо от того идет ли речь о сенситайзерах или секретогогах) механизм их действия является инсулин-опосредованным. В связи с этим эффективность сахароснижающей терапии определяется функциональным состоянием бета-клеточного аппарата и степенью выраженности инсулинорезистентности. В то же время, ключевым элементом патогенеза сахарного диабета второго типа является постепенное снижение функции бета-клеточного аппарата по мере прогрессирования заболевания, что со временем приводит к снижению эффективности проводимой терапии. Очевидным способом разрешения этой проблемы является поиск препаратов с инсулин-независимым механизмом сахароснижающего действия. Реальные достижения в этой области связаны с разработкой и внедрением в клиническую практику относительно новой группы препаратов – ингибиторы SGLT2. Применение этих препаратов позволяет улучшить качество контроля гликемии у пациентов, резистентных к лечению с использованием других противодиабетических средств, а так же доказано снижает риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений. Данная работа посвящена анализу данных научной литературы относительно номенклатуры, фармакодинамического профиля и безопасности ингибиторов SGLT2, а так же включает краткую информацию о проведенных до настоящего времени рандомизированных клинических исследованиях, посвященных изучению препаратов этой группы.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, ингибиторы SGLT2, дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин

### **PLACE OF SGLT2 INHIBITORS IN CLINICAL PRACTICE: CURRENT STATUS AND PERSPECTIVES**

In the treatment of type 2 diabetes mellitus, a wide arsenal of antihyperglycemic drugs is currently used, but in almost all cases (regardless of whether we are talking about sensitizers or secretagogues), their mechanism of action is insulin-mediated. In this regard, the effectiveness of glucose-lowering therapy is determined by the functional state of the beta-cell apparatus and the severity of insulin resistance. At the same time, a key element in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus is a gradual decrease in the function of the beta-cell apparatus as the disease progresses, which eventually leads to a decrease in the effectiveness of the therapy. An obvious way to solve this problem is to search for drugs with an insulin-independent mechanism of glucose-lowering action. Real achievements in this area are associated with the development and introduction into clinical practice of a relatively new group of drugs – SGLT2 inhibitors. The use of these drugs improves the quality of glycemic control in patients resistant to treatment with other antidiabetic agents, as well as has been proven to reduce cardiovascular mortality among patients. This work is devoted to the