

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КО-ТРАНСПОРТЕРА 2-го ТИПА

ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДО ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ В РОССИИ

В клинических исследованиях, в т. ч. и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (ИНГТ2), основной причиной для прекращения терапии является развитие побочных эффектов. Однако в реальной клинической практике появляются дополнительные факторы, которые оказывают влияние на прекращение терапии. В данной работе проведена оценка развития нежелательных явлений на фоне терапии ИНГТ2 эмпаглифлозином, выявлены факторы риска развития этих явлений, а также проанализированы причины прекращения лечения ИНГТ2 в реальной клинической практике. В исследовании было включено 86 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которым впервые назначался ИНГТ2 эмпаглифлозин. За время исследования было зарегистрировано 24 (27,9%) случая побочных явлений: инфекции мочеполовой системы – 13 (15,1%) случаев, гипогликемии – 7 (8,1%) случаев, а также гипотензии – 4 (4,7%). Факторами риска развития побочных явлений в целом был женский пол, ИМТ ≥ 30 кг/м² и снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м². Терапия эмпаглифлозином была прекращена у 37,1% пациентов по следующим причинам: развитие побочных эффектов – 11,6%, неэффективность терапии – 8,1%, стоимость препарата – 13,9%, другие причины – 3,5%. Таким образом, в реальной клинической практике не только развитие побочных эффектов, но и социально-экономические факторы занимают важное место в формировании приверженности к лечению.

Ключевые слова: сахарный диабет, эмпаглифлозин, побочные эффекты, приверженность.

D.A. LEBEDEV, A.Yu. BABENKO

Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

USE OF SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER-2 INHIBITORS FROM CLINICAL TRIAL RESULTS TO PRACTICAL APPLICATION IN RUSSIA

In clinical trials of drugs, including sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2), the main reason for the discontinuation of the therapy are side effects. However, there are additional factors that affect the discontinuation of the therapy in real clinical practice. This paper presents assessment of adverse events against the background of SGLT2 therapy with empagliflozin, identification of risk factors for these phenomena, and analysis of the reasons for discontinuation of SGLT2 therapy in real clinical practice. The study included 86 patients with type 2 diabetes mellitus, who were prescribed empagliflozin SGLT2 for the first time. During the trial, 24 (27.9%) cases of side effects were reported: infection in the genitourinary tract – 13 (15.1%) cases, hypoglycemia – 7 (8.1%) cases, and hypotension – 4 cases (4.7%). In general, the risk factors for adverse events were female gender, BMI ≥ 30 kg/m² and reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR < 60 mL/min/1.73m²). The empagliflozin therapy was discontinued in 37.1% of patients for the following reasons: the development of side effects – 11.6%, lack of efficacy of the therapy – 8.1%, the cost of the drug – 13.9%, other reasons – 3.5%. Thus, in real clinical practice, not only the development of side effects, but also socio-economic factors play an important role in supporting medication adherence.

Keywords: diabetes mellitus, empagliflozin, side effects, adherence.

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (ИНГТ2) представляют собой последний зарегистрированный класс антигипергликемических агентов, которые не только снижают уровень глюкозы в крови, массу тела и систолическое артериальное давление, но также продемонстрировали эффективность с точки зрения снижения сердечно-сосудистых рисков [1, 2]. В настоящее время в РФ доступен ряд препаратов из группы ИНГТ2 в качестве опции для лечения сахарного диабета 2 типа. В ходе рандомизированных исследований выявлен ряд побочных эффектов, которые характерны для этого класса сахароснижающих препаратов. К таким эффектам относятся генитальные инфекции и инфекции мочевыво-

дящих путей (ИМП), развитие зугликемического диабетического кетоацидоза (ДКА) и гипотензии [3]. ИНГТ2 увеличивают выделение глюкозы с мочой путем блокирования ее реабсорбции в проксимальных канальцах почек, таким образом, ожидаемо, что они увеличивают риск мочеполовых инфекций [4]. Действительно, все препараты данного класса (канаглифлозин, эмпаглифлозин, дапаглифлозин) продемонстрировали увеличение риска развития инфекций мочеполового тракта [5–7]. По данным метаанализа, ИМП и инфекции половых органов были более распространены среди пациентов, получающих ИНГТ2, по сравнению с пациентами, получающими плацебо [отношение шансов (ОШ) для ИМП: 1,34 (95% ДИ: 1,03–1,74) и для половых инфекций: 3,50 (95% ДИ: 2,46–4,99)] [8]. Заболеваемость половыми инфекциями

была выше у женщин (вульвовагинит), чем у мужчин (баланит) [5–9].

Риск гипогликемий, связанных с использованием ИНГТ2, является низким, если только они не назначаются совместно с препаратами инсулина или препаратами сульфонилмочевины. Это подтверждается данными мета-анализов канаглифлозина, дапаглифлозина и эмпаглифлозина [10–12].

Вопрос приверженности к лечению и соблюдения постоянного приема препарата являются актуальной проблемой, поскольку известно, что низкая комплаентность связана с худшими клиническими и экономическими исходами

По результатам постмаркетингового применения ИНГТ2 сообщалось о серьезных случаях диабетического кетоацидоза, которые требовали посещения отделения неотложной помощи и/или госпитализации [13]. Большинство пациентов имели 2 тип сахарного диабета, однако сообщалось о случаях ДКА у пациентов с 1 типом, что подразумевало использование данных препаратов off-label [14, 15]. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа частота развития ДКА составила 0,52 и 0,76 на 1000 пациентов для 100 и 300 мг канаглифлозина соответственно [16]. При этом ДКА встречался меньше, чем у 0,1% пациентов с СД2, получавших дапаглифлозин или эмпаглифлозин [17]. Off-label-использование ИНГТ2 у пациентов с 1 типом сахарного диабета постепенно растет, поскольку ИНГТ2 эффективны у этих пациентов, улучшая средние значения гликемии, постпрандиальную гипергликемию, снижают вариабельность гликемии и позволяют снизить дозы инсулина [18]. Сообщается, что частота ДКА составила 4,3 и 6,0% у пациентов с СД1, получавших 100 и 300 мг канаглифлозина соответственно [15].

По объединенным данным девяти клинических исследований канаглифлозина (средняя продолжительность лечения 85 недель) сообщалось о большей частоте случаев переломов костей у пациентов, получавших канаглифлозин 100 и 300 мг, – 1,4 и 1,5 на 100 пациентов в год соответственно против 1,1 на 100 пациенто-лет для группы сравнения [19]. Для дапаглифлозина и эмпаглифлозина нет никакой статистически значимой зависимости между лечением и возникновением переломов костей [20–21]. Анализ объединенных данных пациентов, получавших эмпаглифлозин (>9000 пациенто-лет), показал, что возникновение переломов костей было сходным (1,7% [10 мг] и 1,3% [25 мг]) по сравнению с плацебо (1,8%) [21]. Аналогичным образом оценка маркеров формирования костной ткани, маркеров резорбции и минеральной плотности костной ткани (МПК) после 50 недель терапии не показала значительных изменений этих маркеров для пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с получавшими плацебо [20]. В исследовании CANVAS в группе канаглифлозина наблюдался повышенный риск ампутаций

пальцев, стоп и голеней по сравнению с плацебо [6,3 против 3,4 на 1000 пациенто-лет, $p < 0,001$, отношение рисков (ОР) 1,97, 95% ДИ 1,41–2,75], причем 71% пациентов имели ампутации на уровне пальцев стопы или плюсневых костей [22]. Ампутации встречались чаще у пациентов с предшествующим анамнезом облитерирующей заболеваний периферических сосудов или у пациентов с ампутациями в анамнезе [23]. С другой стороны, в исследовании EMPA-REG OUTCOME доля участников с ампутациями нижних конечностей была одинаковой в группе плацебо (1,8%) и группе, получавшей эмпаглифлозин (1,9%). Ампутации пальцев наблюдались у 0,9% участников группы плацебо и 1,3% в группе эмпаглифлозина [24]. Кроме того, в объединенном анализе клинических испытаний фаз 1–3 частота ампутации нижних конечностей была одинаковой во всех группах лечения (1,1% в группе плацебо, 1,1% в группе эмпаглифлозина 10 мг и 1,1% в группе эмпаглифлозина 25 мг) [24]. Таким образом, повышенный риск ампутаций ограничивается только одним исследованием канаглифлозина и текущие данные не свидетельствуют о класс-эффекте.

Метаанализ 18 рандомизированных контролируемых исследований, включающих более 15 000 пациентов, сообщает об увеличении уровня магния в сыворотке крови на 0,1–0,2 мг-экв/л у пациентов без хронической болезни почек, получающих ИНГТ2 (канаглифлозин, эмпаглифлозин, дапаглифлозин и ипраглифлозин) [25]. Также отмечалось небольшое увеличение уровней фосфата в сыворотке на фоне терапии ИНГТ2 по данным различных клинических исследований [26, 27]. Значимых изменений концентраций калия в сыворотке в исследованиях с ИНГТ2 не зарегистрировано [28].

Различия в эффективности, переносимости, стоимости препарата, лечение пациента за свой счет, осведомленность пациента о своем заболевании – все эти факторы оказывают влияние на приверженность к лечению

В последнее время появились опасения относительно повышенного риска острого почечного повреждения (ОПП), определяемого как увеличение креатинина сыворотки на 0,3 мг/дл или более в течение 48 часов, или 1,5-кратное увеличение креатинина в сыворотке по сравнению с исходным уровнем, или диурез менее 0,5 мл/кг/ч в течение шести часов [29]. Данные опасения обусловлены влиянием ИНГТ2 на гломерулярную гемодинамику: сужение афферентных артериол и устранение гиперfiltrации – и возможным развитием дегидратации на фоне терапии ИНГТ2 вследствие их диуретического эффекта [30]. В исследовании CANVAS не показано увеличение риска ОПП по сравнению с плацебо (3 против 4,1 случая на 1000 пациентов в год) или почечных нежелательных явлений (19,7 против 17,4 случая на 1000 пациентов в год), хотя случаи гиповолемии были более рас-

пространены в группе канаглифлозина (26 против 18,5 событий на 1 000 пациенто-лет, $p = 0,009$) [22]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME терапия эмпаглифлозином не увеличивала риск ОПП (1% для объединенной группы эмпаглифлозина против 1,6% для группы плацебо) или почечных нежелательных явлений по сравнению с плацебо (5,2% для объединенной группы эмпаглифлозина против 6,6% для группы плацебо) [24].

Диуретический эффект ИНГТ2 приводит к увеличению гематокрита из-за гемоконцентрации, хотя описываются и другие механизмы, такие как повышение эритропоза вследствие увеличения уровней эритропоэтина [31]. Ассоциированное с ИНГТ2 увеличение гематокрита связано с возможным увеличением рисков инсульта [32]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME различия между группой эмпаглифлозина и группой плацебо не достигли статистической значимости (для группы эмпаглифлозина: ОР 1,18, 95% ДИ 0,89–1,56, $p = 0,26$ для фатального инсульта; 1,24, 95% ДИ 0,92–1,67, $p = 0,16$ для нефатального инсульта) [24]. Числовые различия между эмпаглифлозином и плацебо были в основном связаны с пациентами, у которых развитие инсульта произошло более чем через 90 дней после последнего приема исследуемого препарата. Также не было различий в риске повторных, фатальных инсультов или транзиторных ишемических атак в группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо. Пациенты с наибольшим увеличением гематокрита или наибольшим снижением систолического артериального давления не имели повышенного риска развития инсульта [33]. В исследовании CANVAS (ОР 0,87, 95% ДИ 0,69–1,09) [22] и в метаанализе 21 клинического испытания дапаглифлозина (ОР 0,99, 95% ДИ 0,536–1,864) не было показано увеличения частоты инсультов по сравнению с плацебо [34].

В реальной клинической практике частота развития побочных эффектов на фоне приема эмпаглифлозина согласуется с данными рандомизированных клинических исследований и редко приводит к отмене терапии по медицинским показаниям

В клинических исследованиях основной причиной для прекращения терапии является развитие нежелательных эффектов. Так, в крупном метаанализе рандомизированных клинических исследований ИНГТ2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин), включающем 23 000 пациентов, у 15,4% развились побочные эффекты, которые потребовали прекращения дальнейшей терапии ИНГТ2 [43]. Важным аспектом в увеличении приверженности к лечению является идентификация факторов риска развития тех или иных побочных эффектов, что позволяет их минимизировать.

Однако в реальной клинической практике, помимо побочных эффектов, появляются дополнительные факторы, которые оказывают влияние на отмену лечения каким-либо препаратом. Вопрос приверженности к

лечению и соблюдения постоянного приема препарата являются актуальной проблемой, поскольку известно, что низкая комплаентность связана с худшими клиническими и экономическими исходами, включая более низкий уровень контроля гликированного гемоглобина (HbA1c), более высокий уровень госпитализации, смертности и более высокие затраты на здравоохранение [35–41]. Различия в эффективности, переносимости, стоимости препарата, лечение пациента за свой счет, осведомленность пациента о своем заболевании – все эти факторы оказывают влияние на приверженность к лечению, в т. ч. и различными антигипергликемическими агентами [42]. Большинство исследований оценивают исключительно риск развития тех или иных побочных эффектов и не учитывают влияние социально-экономических факторов.

В данной работе проведена оценка развития нежелательных явлений на фоне терапии ИНГТ2 эмпаглифлозином (Джардинс, Boehringer Ingelheim International, Германия), выявлены факторы риска развития этих явлений, а также проанализированы причины прекращения дальнейшего лечения ИНГТ2 в реальной клинической практике (РКП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 86 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которым впервые назначались ИНГТ2: 10 мг эмпаглифлозина с возможностью увеличения дозы препарата до 25 мг исходя из клинической ситуации. *Критериями включения* в исследование были:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет.
2. Наличие СД 2.
3. Пациенты, которым планируется инициация терапии ИНГТ2.
4. Стабильная сахароснижающая терапия в течение 12 недель до включения в исследование.
5. Информированное согласие больного на участие в данном исследовании.

Ниже приведены *критерии невключения* в исследование:

1. Наличие сахарного диабета 1 типа.
2. Острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения в последние 2 месяца.
3. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности.
4. Подтвержденные заболевания почек (гломерулонефрит, пиелонефрит, амилоидоз).
5. Хроническая болезнь почек, требующая заместительной терапии.
6. Прием нефротоксичных препаратов (длительный прием НПВС, аминогликозиды, сульфаниламиды, циклоспорин, препараты лития).
7. Злокачественные новообразования в анамнезе.
8. Наличие язв нижних конечностей в рамках синдрома диабетической стопы.
9. Бариатрические операции в анамнезе или оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта, приводящие к мальабсорбции.

10. Лечение препаратами для снижения массы тела в последние 3 месяца или любыми другими препаратами, которые могут привести к изменению массы тела.
11. Наличие заболеваний печени с повышением уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, превышающего 3× от верхней границы нормы.
12. Системная терапия глюкокортикостероидами или изменение в дозировках тиреоидных гормонов в последние 6 недель.

В ходе исследования регистрировались следующие характеристики: возраст, пол, дата начала лечения, рост и масса тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ), продолжительность диабета, наличие хронических осложнений диабета (нейропатия, нефропатия, ретинопатия), наличие в анамнезе инфекций мочевыводящих путей и инфекций половых органов, состояние почечной и печеночной функций. Форма обследования также включала данные по приему препарата: суточная доза, период лечения, причина прекращения терапии, а также информацию по сопутствующим препаратам (включая антигипергликемические препараты и диуретики). Кроме того, оценивались лабораторные и жизненно важные показатели, такие как артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), гликированный гемоглобин (HbA1c), глюкоза в плазме натощак, креатинин крови с расчетом СКФ.

Каждое побочное явление, которое произошло во время лечения эмпаглифлозином, подвергалось регистрации, включая характер этого явления, дату возникновения, серьезность, исход, причинную связь с исследуемым препаратом и факт прекращения лечения в связи с развитием побочного эффекта. Особенно пристально оценивались такие явления, как гипогликемия (эпизоды снижения уровня глюкозы $\leq 3,9$ ммоль/л с или без развития симптомов, а также случаи тяжелой гипогликемии, которые потребовали посторонней помощи), инфекции половых органов и инфекции мочевых путей, случаи гипотензии (снижение АД $< 95/60$ мм рт. ст. или 20% от исходного), переломы, сердечно-сосудистые события (острый инфаркт миокарда (ОИМ), острый коронарный синдром (ОКС)), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (инсульты и транзиторные ишемические атаки) и случаи зугликемического диабетического кетоацидоза (гликемия < 11 ммоль/л, гиперкетонемия (>5 ммоль/л), кетонурия ($\geq ++$), метаболический ацидоз ($\text{pH} < 7,3$)), потребовавшие госпитализации пациента. Информация по развитию инфекций мочеполового тракта, переломам, случаям ОИМ, ОКС, ОНМК, ДКА анализировались на основе медицинской документации пациентов.

Проверка статистической гипотезы о нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Результаты представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для сравнения количественных данных использовали U-тест Манна – Уитни. Для сравнения качественных данных применялся точный критерий Фишера. Многофакторный регрессионный анализ использовался

для идентификации переменных, ассоциированных с развитием побочных явлений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики пациентов отображены в *таблице 1*. В исследовании приняло участие 86 пациентов (39 мужчин и 47 женщин), средний возраст которых составил $68,3 \pm 9,6$ года. Средний уровень гликированного гемоглобина у пациентов составил $8,7\% \pm 1,8\%$ на момент начала терапии ИНГТ2.

В начале исследования 33,7% пациентов, помимо пероральной терапии, получали препараты инсулина, 39,6% – двойную таблетированную терапию: 25,6% – метформин и ингибиторы ДПП-4, 14% – метформин и препарат из группы сульфонилмочевины, 26,7% принимали метформин в виде монотерапии.

В целом терапия эмпаглифлозином была прекращена у 32 (37,1%) пациентов по следующим причинам: развитие побочных эффектов (10 пациентов, 11,6%), отсутствие эффективности от терапии в виде улучшения гликемиче-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Параметр, единицы измерения	Значение
Средний возраст, лет	$68,3 \pm 9,6$
Женщины (n/%)	47 (54,7%)
Мужчины (n/%)	39 (45,3%)
Продолжительность диабета, лет	$8,5 \pm 6,5$
ИМТ, кг/м ²	$27,6 \pm 5,56$
Скорость клубочковой фильтрации (eGFR), мл/мин/1,73 м ²	$69,7 \pm 20,7$
>60 мл/мин/1,73 м ² (n/%)	38 (44,2%)
<60 мл/мин/1,73 м ² (n/%)	48 (55,8%)
HbA1c, %	$8,7 \pm 1,8$
Наличие осложнений сахарного диабета:	
Диабетическая полинейропатия (n)	65
Диабетическая нефропатия (n)	28
Диабетическая ретинопатия (n)	34
Инсулинотерапия (n/%)	29 (33,7%)
Метформин + иДПП-4 (n/%)	22 (25,6%)
Метформин + сульфонилмочевина (n/%)	12 (14%)
Только метформин (n/%)	23 (26,7%)
Сопутствующая диуретическая терапия (n/%)	59 (68,6%)
Петлевые диуретики (n/%)	31 (36,1%)
Тиазидоподобные диуретики (n/%)	28 (32,5%)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (n/%)	18 (20,9%)

ского контроля (7 пациентов, 8,1%), стоимость препарата (12 пациентов, 13,9%), другие причины (3 пациента, 3,5%). При этом 39,5% (34 пациента) отметили, что им затруднительно приобрести все необходимые препараты.

Среди 86 пациентов, принявших участие в исследовании, было зарегистрировано 24 (27,9%) случая побочных явлений. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами оказались генитальные инфекции и инфекции мочевыводящих путей – 13 (15,1%) случаев, гипогликемия – 7 (8,1%) случаев, а также явления гипотензии – 4 (4,7%). За время исследования было зарегистрировано 2 случая нефатального инфаркта миокарда, потребовавших проведения реваскуляризации. Также имел место один случай травматического перелома костей предплечья. Случаев диабетического кетоацидоза, инсультов за время исследования зарегистрировано не было.

Среди 24 случаев развития побочных явлений 16 (66,7%) произошли в первые 30 дней терапии эмпаглифлозином и 8 (33,3%) случаев произошли в течение следующих 90 дней терапии. Больше половины случаев развития гипогликемии (5 эпизодов, 71,4%) и все 4 случая гипотензии наблюдались в течение первых 7 дней терапии эмпаглифлозином.

Факторами риска для возникновения побочных явлений в целом был женский пол, ИМТ ≥ 30 кг/м² и снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м². Для возникновения гипогликемий фактором риска было сопутствующее использование инсулина. Для генитальных инфекций факторами риска были женский пол и ИМТ $\geq 25,0$ кг/м². Те же факторы, что и для генитальных

инфекций, а также продолжительность диабета (≥ 5 лет) оказались факторами риска инфекций мочевыводящих путей. Для явлений гипотензии фактором риска была совместная терапия петлевыми диуретиками (табл. 2).

Изменения в лабораторных параметрах и жизненно важных показателях также оценивались в ходе исследования как дополнительные маркеры. HbA1c, глюкоза в плазме натощак, масса тела, ИМТ, систолическое артериальное давление имели статистически значимое снижение при сравнении исходного уровня на 12 и 24 неделе (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе нашего исследования были получены данные по использованию препарата из группы ИНГТ2 в реальных клинических условиях, что, безусловно, влияет на полученные результаты при сравнении с клиническими испытаниями препарата. Так, в причинах отказа от продолжения терапии значительное место занимали финансовые аспекты – отмена терапии в связи с ее стоимостью. Данная причина отсутствует в клинических исследованиях, где основной причиной отказа от продолжения лечения выступают побочные явления от терапии. Таким образом, стоимость лечения зачастую вносит существенный вклад в приверженность к лечению, а значит, и в его эффективность.

Побочные явления, связанные с развитием гипотензии, обычно возникают у пациентов старшего возраста и в случае приема диуретических препаратов. Как и в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [33, 43], в настоящем исследовании одновременное использование петлевых диуретиков было фактором риска для развития гипотензии. Взаимосвязь между совместным приемом диуретиков с эмпаглифлозином и развитием гипотензии была ожидаема, поскольку петлевые диуретики могут вызывать гиповолемию у пациентов, особенно при наличии почечной недостаточности [44], а явления дегидратации являются неблагоприятным эффектом на диуретики, к которым в некотором роде можно отнести и глифлозины [45, 46]. Важной находкой нашего исследования является тот факт, что все эпизоды гипотензии развивались в течение первых 7 дней терапии, что позволяет оптимизировать профилактику. В ходе нашего исследования не было получено данных в пользу статистически значимого влияния возраста на развитие гипотензии, однако в объединенном анализе пациентов, получавших 100 и 300 мг канаглифлозина или плаце-

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с развитием побочных явлений (p < 0,05)

Побочные эффекты	Факторы риска	Отношение шансов
В целом	Женский пол (по сравнению с мужским) ИМТ ≥ 30 кг/м ² (при сравнении с ИМТ < 25) Снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м ² (при сравнении с СКФ > 60)	1,453 (1,164–1,875) 1,365 (1,047–1,752) 1,239 (1,004–1,683)
Генитальные инфекции	Женский пол (по сравнению с мужским) ИМТ ≥ 25 кг/м ² (при сравнении с ИМТ < 25)	5,214 (3,372–10,124) 2,119 (1,241–3,542)
Инфекции мочевыводящих путей	Женский пол (по сравнению с мужским) ИМТ ≥ 25 кг/м ² (при сравнении с ИМТ < 25) Длительность диабета ≥ 5 лет (по сравнению с < 5 лет)	5,104 (2,613–9,743) 1,768 (1,102–2,264) 2,109 (1,145–3,871)
Гипогликемия	Использование инсулина (по сравнению с неиспользованием)	4,367 (2,543–8,564)
Гипотензия	Использование петлевых диуретиков	3,203 (2,131–4,816)

Таблица 3. Лабораторные и клинические характеристики

Параметры	Исходно	12 неделя	24 неделя	p
HbA1c, %	8,7 \pm 1,8	8,34 \pm 1,54	7,95 \pm 1,69	0,0253
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	9,64 \pm 3,62	8,78 \pm 3,21	7,56 \pm 2,98	0,0067
ИМТ, кг/м ²	27,6 \pm 5,56	26,73 \pm 6,4	26,31 \pm 5,46	0,0282
САД, мм рт. ст.	136,3 \pm 16,4	132,5 \pm 14,1	130 \pm 14,6	0,0314

бо/активный препарат сравнения [47], у 4,9, 8,7 и 2,6% из 8949 пациентов в возрасте ≥ 75 лет соответственно по сравнению с 2,2, 3,1 и 1,4% из 490 пациентов в возрасте < 75 лет возникали признаки дегидратации. Отсутствие четкой связи между возрастом и риском развития гипотензии в нашем исследовании может объясняться тем, что большинство пациентов было моложе 70 лет.

Возникновение двух случаев нефатального инфаркта миокарда на фоне терапии эмпаглифлозином не связано с приемом препарата, учитывая, что оба случая произошли у пациентов, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда и у которых не проводилась реваскуляризация до повторного развития инфаркта. Также зарегистрированный перелом предплечья в ходе исследования был связан с травмой в ходе занятия горнолыжным спортом, произошедшей в первые 30 дней терапии эмпаглифлозином, и не может быть ассоциирован с приемом препарата.

Социально-экономические факторы вносят существенный вклад в формирование приверженности к лечению, и при назначении терапии врач обязательно должен учитывать эти факторы

Гипогликемия является клинически важным побочным явлением, особенно среди пожилых пациентов, у которых развитие гипогликемий может ограничивать более жесткий гликемический контроль и увеличивать риск других тяжелых последствий [48–51]. В настоящем исследовании получены данные о том, что использование инсулина было фактором риска гипогликемических событий, что, безусловно, ожидаемо, учитывая механизм действия инсулина. При использовании препаратов сульфонилмочевины имелась тенденция к повышению риска гипогликемий, которая не достигла статистической значимости в качестве фактора риска, что может объясняться небольшим количеством пациентов, которые получали препараты этой группы в ходе исследования. Полученные данные согласуются с результатами других исследований и метаанализов. Так, в качестве монотерапии или в качестве дополнительной терапии к метформину риск гипогликемии для 300 мг канаглифлозина был аналогичен таковому для группы плацебо (относительный риск (ОР): 1,13, доверительный интервал (ДИ) 95%: 0,40–3,20, $p = 0,81$), но был выше при использовании канаглифлозина, чем плацебо, у пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины или инсулин (ОР: 1,49, 95% ДИ: 1,14–1,95, $p = 0,004$) [10]. Также не было различий и в частоте гипогликемических событий для эмпаглифлозина по сравнению с плацебо (отношение шансов [ОШ]: 1,28, 95% ДИ: 0,97–1,70 для дозы 10 мг, ОР: 1,10, 95% ДИ: 0,87 до 1,39 для дозы 25 мг), а риск гипогликемии для эмпаглифлозина был аналогичен метформину и ситаглиптину, а большинство гипогликемических событий имели место у пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины или

базальный инсулин, и у пациентов с почечной недостаточностью [12].

По данным представленного исследования, наиболее часто встречающимся побочным эффектом оказались генитальные инфекции и инфекции мочевыводящих путей – 13 (15,1%) случаев, из которых 8 случаев (9,3%) приходится на генитальные инфекции и 5 случаев (5,81%) – на ИМП. В то время как по результатам 12 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований частота диагностированных генитальных инфекций составляла 4,1–5,7% в группе дапаглифлозина по сравнению с 0,9% в группе плацебо, ИМП составили 3,6–5,7% в группе дапаглифлозина против 3,7% в группе плацебо [52]. Аналогично в группе пациентов, получавших канаглифлозин 100 мг/сут, частота ИМП составила 5,9%, 300 мг/сут – 4,3% и в группе плацебо – 4,0%, а генитальных микотических инфекций – 10,4% среди женщин и 4,2% среди мужчин, получавших 100 мг канаглифлозина в сутки, 11,4% среди женщин и 3,7% среди мужчин, получавших 300 мг/сут, и 3,2% у женщин и 0,6% у мужчин в группе плацебо [53]. Хотя сходная статистика по частоте генитальных инфекций получена и для эмпаглифлозина (5% против 1% в группе плацебо), встречаемость ИМП в группе эмпаглифлозина 10 мг, 25 мг и группе плацебо была сходной (9,8, 10,4, 9,3%) [54]. В целом частота ИМП и генитальных инфекций соответствует результатам других исследований для ИНГТ2, а несколько большая частота по сравнению с РКИ эмпаглифлозина может объясняться преобладанием пациентов женского пола в нашем исследовании.

Генитальные инфекции ассоциировались с женским полом и высоким ИМТ (≥ 25 кг/м²) в этой популяции пациентов. Связь между более высокими показателями генитальных инфекций у женщин также подтверждалась в ходе других исследований [55, 56]. Было высказано предположение, что у женщин с диабетом наблюдаются более высокие уровни глюкозы в вульвовагинальных тканях, чем у женщин, не страдающих диабетом [57]. Вероятность инфекций половых органов у женщин, использующих ингибиторы ИНГТ2, может быть дополнительно увеличена вследствие усиления экскреции глюкозы с мочой и попадания мочи на вульвовагинальные ткани во время мочеиспускания [56]. Риск генитальных инфекций также был связан с женским полом и ИМТ у пациентов, получавших дапаглифлозин, в объединенном анализе плацебо-контролируемых исследований [58]. Стоит также отметить, что в ходе данного исследования не проводилась оценка соблюдения личной гигиены, поскольку достаточно сложно объективно оценить данный параметр. Однако стоит отметить, что соблюдение личной гигиены является важным фактором в профилактике урогенитальных инфекций.

Инфекция мочевыводящих путей также чаще возникала у женщин аналогично предшествующим исследованиям дапаглифлозина [59] и канаглифлозина [60], и эта ассоциация, вероятно, связана с увеличением экскреции глюкозы с мочой у пациентов, получавших лечение ИНГТ2. Также обнаружена связь с продолжительностью

диабета и риском развития инфекции. Полученные данные согласуются с исследованием женщин в постменопаузе, которое показало, что инфекция мочевых путей у женщин с диабетом была связана с продолжительностью и тяжестью диабета, но не с гликемическим контролем в последнее время (по уровню HbA1c).

Учитывая механизм действия ИНГТ2, увеличение риска ИМП и инфекции половых органов являются ожидаемым нежелательным явлением. Важно отметить, однако, что клинический опыт применения ИНГТ2 показывает,

Принимать решение о выборе препарата необходимо совместно с пациентом

что эти события поддаются эффективному лечению. Большинство пациентов, получающих лечение глифлозидами, которые сообщают о развитии этих побочных эффектов, обычно имеют только одно такое событие, которое протекает в легкой форме и поддается стандартному лечению. Кроме того, очень небольшое количество пациентов прекращают лечение в результате такого события [61].

Однако ряд постмаркетинговых исследований сообщают о случаях развития потенциально фатального сепсиса и пиелонефрита, которые возникали у пациентов с ИМП, получавших ИНГТ2, что привело к публикации нового предупреждения от FDA о возможности серьезной инфекции мочевых путей и пиелонефрита на фоне терапии этими агентами. Было рекомендовано оценивать пациентов на наличие признаков и симптомов ИМП и

незамедлительно лечить такие инфекции при их выявлении [62].

По результатам настоящего исследования из 13 случаев генитальных инфекций и инфекций мочевыводящих путей у 3 пациентов имело место рецидивирование вульвовагинита (более 1 раза), а 5 пациентов самостоятельно отменили терапию эмпаглифлозином, хотя клиническая ситуация этого не требовала. Только у одного пациента частое рецидивирование (более 2 раз) привело к необходимости отмены терапии.

Таким образом, в реальной клинической практике частота развития побочных эффектов на фоне приема эмпаглифлозина согласуется с данными рандомизированных клинических исследований и редко приводит к отмене терапии по медицинским показаниям, однако социально-экономические факторы вносят существенный вклад в формирование приверженности к лечению, и при назначении терапии врач обязательно должен учитывать эти факторы, а также риски развития побочных эффектов и преимущества отдельных препаратов, например, такие как снижение сердечно-сосудистой смертности в случае эмпаглифлозина. В конечном итоге принимать решение о выборе препарата необходимо совместно с пациентом. Результаты настоящего исследования должны быть рассмотрены в свете его ограничений, а именно наличия небольшого количества пациентов и неполных данных о них.



Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ №17-75-30052
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017 Jun 12. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, 373: 2117-2128.
- Mosley JF, Smith L, Everton E, Fellner C. Sodium-Glucose Linked Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors in the Management of Type-2 Diabetes: A Drug Class Overview. *P T*, 2015, 40: 451-462.
- Vallon V, Platt KA, Cunard R et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22: 104-112.
- Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*, 2013, 27: 479-484.
- Yang XP, Lai D, Zhong XY, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70: 1149-1158.
- Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16: 984-93.
- Carlson CJ, Santamarina ML. Update review of the safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15: 1401-12.
- Nicolle LE, Capuano G, Fung A, et al. Urinary tract infection in randomized phase III studies of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Postgrad Med*, 2014, 126: 7-17.
- Yang XP, Lai D, Zhong XY, Shen HP, Huang YL. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70: 1149-58.
- Zhang M, Zhang L, Wu B, Song H, An Z, Li S. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30: 204-21.
- Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16: 984-93.
- Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: 2849-2852.
- Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care*, 2015, 38: 1687-93.
- Storgaard H, Bagger JI, Knop FK, Vilsbøll T, Rungby J. Diabetic ketoacidosis in a patient with type 2 diabetes after initiation of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 118: 168-70.
- Gelaye A, Haidar A, Kassab C, Kazmi S, Sinha P. Severe Ketoacidosis Associated with Canagliflozin (Invokana): A Safety Concern. *Case Rep Crit Care*, 2016, 2016: 1656182.
- Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care*, 2015, 38: 1638-1642. doi: 10.2337/dc15-1380
- Hine J, Paterson H, Abrol E, Russell-Jones D, Herring R. SGLT inhibition and euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3: 503-4.

Для пациентов с СД2 и ССЗ[†], особенно с ИБС¹,
которые находятся на терапии **МЕТФОРМИНОМ**²

СРАЖАЙТЕСЬ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТЬЮ СЕЙЧАС КАК НИКОГДА!

38%

Относительное
снижение риска
сердечно-
сосудистой смерти
в дополнение
к стандартной
терапии^{3,§,¶}



[†]Сердечно-сосудистые заболевания включают ИБС, заболевания периферических артерий, ИМ или инсульт в анамнезе.

[§]OR=0,62 (95% ДИ: 0,49-0,77) p<0,001

[¶]Выполнялся оптимальный стандарт лечения пациентов согласно локальным руководствам, а именно проводилась терапевтическая коррекция факторов сердечно-сосудистого риска (включая дислипидемию и артериальную гипертензию) и фоновая сахароснижающая терапия.

СД 2 – сахарный диабет 2 типа; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС®, ЛП-002735. 2. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care, 2018 Jan;41(Suppl 1):S73-S85. 3. Zimman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС®.

Регистрационное удостоверение: ЛП-002735. **Торговое наименование:** ДЖАРДИНС. **Международное непатентованное наименование:** эмпаглифлозин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав,** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: активное вещество: эмпаглифлозин – 10 мг/25 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** A10BX12. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение метформина которым считается нецелесообразным ввиду непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля. Показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения: общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности; сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; редкие наследственные нарушения (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция); почечная недостаточность при стойкой СКФ <45 мл/мин/1,73 м²; беременность и период грудного вскармливания; возраст старше 85 лет; применение в комбинации с аналогами глюкагоноподобного пептида 1 (ППП-1) (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности); детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). **С осторожностью.** Пациенты с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со стороны артериальной гипертензии в анамнезе); при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости; возраст старше 75 лет; применение в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином; инфекции мочеполовой системы; диета с низким содержанием углеводов; диабетический кетоацидоз в анамнезе; низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения эмпаглифлозина в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить. **Способ применения и дозы. Монотерапия или комбинированная терапия.** Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозированной оболочки) 1 раз в день, внутрь. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозированной оболочки) 25 мг 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Препарат ДЖАРДИНС может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. **Действия при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата.** При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в 1 день. **Особые группы пациентов.** Пациентам с почечной недостаточностью с СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² применять препарат не рекомендуется. Пациентам с СКФ более 45 мл/мин/1,73 м² коррекции дозы не требуется. Пациентам с нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется. **Побочное действие.** Общая частота нежелательных явлений у пациентов, получающих эмпаглифлозин или плацебо в клинических исследованиях, была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулина. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получающих эмпаглифлозин в плацебоконтролируемых исследованиях, представлены с указанием их абсолютной частоты. Категории частоты определяются следующим образом: очень частые (≥1/10), частые (от ≥1/100 до <1/10), нечастые (от ≥1/1000 до <1/100), очень частые. **Нарушения со стороны обмена веществ и питания:** гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином). **Частые. Инфекционные и паразитарные заболевания:** вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** зуд. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** учащенное мочеиспускание. **Общие расстройства:** жажда. **Нечастые. Сосудистые нарушения:** гиповолемия. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** диурез. **Особые указания.** Препарат ДЖАРДИНС не рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа и для лечения диабетического кетоацидоза. В препарате ДЖАРДИНС в дозировке 10 мг содержится 162,5 мг лактозы, а в дозировке 25 мг содержится 113 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять пациентам с такими редкими наследственными нарушениями, как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Клинические исследования показали, что лечение эмпаглифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. Применение эмпаглифлозина в дозе 25 мг не приводит к удлинению интервала QT. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производными сульфонилмочевины или с инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Эмпаглифлозин не изучался в комбинации с аналогами ППП-1. **Условия хранения.** При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не следует принимать препарат по истечении срока годности. **Условия отпуска.** По рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

Реклама

*Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).

125171 РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 5044; 8 800 700 9993; факс: +7 (495) 544 5620
E-mail: info.ru@boehringer-ingenheim.com
www.boehringer-ingenheim.com

Информация для специалистов здравоохранения
PC-RU-100006, июль 2018

 **Boehringer
Ingelheim**

19. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 157-66.
20. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14: 990-9.
21. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3: 8-10.
22. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondun N, Shaw W, Fabbrini E, Sun T, Li Q, Desai M, Matthews DR. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). CANVAS Program Collaborative Group. *Circulation*, 2018 Jan 23, 137(4): 323-334.
23. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 157-66.
24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, for the EMPAREG OUTCOME Investigators, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-28.
25. Tang H, Zhang X, Zhang J, et al. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia*, 2016, 59: 2546-51.
26. Weir MR, Kline I, Xie J, et al. Effect of canagliflozin on serum electrolytes in patients with type 2 diabetes in relation to estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Curr Med Res Opin*, 2014, 30: 1759-68.
27. Kohler S, Salsali A, Hantel S, et al. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*, 2016, 38(6): 1299-1313.
28. Yavin Y, Mansfield TA, Ptaszynska A, et al. Effect of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Potassium Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis. *Diabetes Ther*, 2016, 7: 125-37.
29. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm505860.htm>. Accessed 16 Jun 2016.
30. Heyman SN, Khamaisi M, Rosen S, et al. Potential hypoxic renal injury in diabetics on SGLT-2 inhibitors: caution regarding concomitant use of NSAIDs and iodinated contrast media. *Diabetes Care*, 2017, 40(4): e40-1.
31. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*, 2014, 129(5): 587-97.
32. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al. Benefits and harms of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166125.
33. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. *Stroke*, 2017 May, 48(5): 1218-1225. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015756.
34. Tang H, Fang Z, Wang T, et al. Meta-analysis of effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular outcomes and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2016, 118: 1774-1780.
35. Guillausseau PJ. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice. *Diabetes Metab*, 2003, 29: 79-81.
36. Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA, McClure DL, Rumsfeld JS. Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*, 2006, 6: 48.
37. Currie CJ, Peyrot M, Morgan CL, et al. The impact of treatment noncompliance on mortality in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2012, 35: 1279-1284.
38. McAdam-Marx C, Bellows BK, Unni S, et al. Impact of adherence and weight loss on glycemic control in patients with type 2 diabetes: cohort analyses of integrated medical record, pharmacy claims, and patient-reported data. *J Manag Care Spec Pharm*, 2014, 20: 691-700.
39. Ayyagari R, Wei W, Cheng D, Pan C, Signorovitch J, Wu EQ. Effect of adherence and insulin delivery system on clinical and economic outcomes among patients with type 2 diabetes initiating insulin treatment. *Value Health*, 2015, 18: 198-205.
40. Buysman EK, Liu F, Hammer M, Langer J. Impact of medication adherence and persistence on clinical and economic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide: a retrospective cohort study. *Adv Ther*, 2015, 32: 341-355.
41. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*, 2005, 43: 521-530.
42. Gibson TB, Song X, Alemayehu B, et al. Cost sharing, adherence, and health outcomes in patients with diabetes. *Am J Manag Care*. 2010, 16: 589-60
43. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2016.
44. Carter BL. Dosing of antihypertensive medications in patients with renal insufficiency. *J Clin Pharmacol*, 1995, 35: 81-86.
45. Greenblatt DJ, Duhme DW, Allen MD, et al. Clinical toxicity of furosemide in hospitalized patients. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Am Heart J*, 1977, 94: 6-13.
46. Lowe J, Gray J, Henry DA, et al. Adverse reactions to frusemide in hospital inpatients. *Br Med J*, 1979, 2: 360-362.
47. Sinclair AJ, Bode B, Harris S, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in individuals aged 75 and older with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64: 543-552.
48. Cha SA, Yun JS, Lim TS, et al. Severe hypoglycemia and cardiovascular or all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J*, 2016, 40: e7.
49. Mattishent K, Loke YK. Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18: 135-141.
50. Meneilly GS, Tessier DM. Diabetes, dementia and hypoglycemia. *Can J Diabetes*, 2016, 40: 73-76.
51. Zhao Y, Kachroo S, Kawabata H, et al. Association between hypoglycemia and fall-related fractures and health care utilization in older veterans with type 2 diabetes. *Endocr Pract*, 2016, 22: 196-204.
52. Carlson CJ, Santamarina ML. Update review of the safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15: 1401-12.
53. Nicolle LE, Capuano G, Fung A, et al. Urinary tract infection in randomized phase III studies of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Postgrad Med*, 2014, 126: 7-17.
54. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16: 984-93.
55. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*, 2013, 27: 479-484.
56. Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, et al. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30: 1109-1119.
57. Bohannon NJ. Treatment of vulvovaginal candidiasis in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 1998, 21: 451-456.
58. Rudofsky G, Baldycheva I, Johnsson E, et al. Genital infections and relation to body mass index in patients with type 2 diabetes mellitus treated with dapagliflozin. *Diabetologia*, 2015, 58: 759-P.
59. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*, 2013, 27: 473-478.
60. Nicolle LE, Capuano G, Fung A, et al. Urinary tract infection in randomized phase III studies of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Postgrad Med*, 2014, 126: 7-17.
61. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2013, 159(4): 262-274.
62. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>. Published January 7, 2016. Accessed June 10, 2016.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лебедев Денис Андреевич – младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диабетологии Института эндокринологии, Санкт-Петербург, Россия

Бабенко Алина Юрьевна – д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории диабетологии Института эндокринологии, Санкт-Петербург, Россия