

Новый ингибитор SGLT2 эртуглифлозин: безопасная эффективность в управлении сахарным диабетом 2-го типа

В.В. Салухов , ORCID: 0000-0003-1851-0941, e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Т.А. Ильинская, ORCID: 0000-0002-7961-4755, e-mail: tany120982@mail.ru

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) тесно ассоциирован с риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Новый подход к терапии сахарного диабета 2-го типа, основанный на ингибировании натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), позволяет обеспечивать надежный и инсулинонезависимый гликемический контроль с быстрым преодолением глюкозотоксичности, снижением инсулинорезистентности и одновременным положительным влиянием на массу тела, артериальное давление и другие показатели. Высокая клиническая эффективность ингибиторов SGLT2 при этом характеризуется хорошей безопасностью их применения и минимальным количеством нежелательных явлений. Вместе с этим результаты закончившихся рандомизированных клинических исследований (РКИ) кардиоваскулярной безопасности различных ингибиторов SGLT2 показали, что помимо влияния на факторы риска ингибирование натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа приводит к кардио- и нефропротективным эффектам. При этом их влияние на сердечно-сосудистые и почечные исходы проявляется тем сильнее, чем более измененным является предшествующий статус сердечно-сосудистых заболеваний пациента, состояние его почечной функции и выраженность альбуминурии. В настоящей статье приведены и проанализированы основные результаты состоявшихся РКИ ингибиторов SGLT2, продемонстрировавших сердечно-сосудистые преимущества, а также обобщены обнадеживающие результаты многоцентровых исследований VERTIS, изучавших различные аспекты использования нового ингибитора SGLT2 эртуглифлозина у пациентов с СД 2-го типа. Показаны данные, свидетельствующие о мощном сахароснижающем действии, вес-редуцирующем и гипотензивном эффектах эртуглифлозина, которые сопоставимы с аналогичными показателями лучших представителей класса. Изложена доказательная база применения препарата в монотерапии и различных комбинациях с другими пероральными сахароснижающими препаратами (ПСПП), а также отмечена высокая безопасность использования эртуглифлозина, соответствующая минимальным нежелательным явлениям, связанным с ингибированием SGLT2. Раскрыт потенциал ингибиторов SGLT2 и его нового представителя эртуглифлозина как многообещающей стратегии лечения пациентов с СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гипергликемия, хроническая сердечная недостаточность, факторы риска, ингибитор SGLT2, эртуглифлозин

Для цитирования: Салухов В.В., Ильинская Т.А. Новый ингибитор SGLT2 эртуглифлозин: безопасная эффективность в управлении сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2020;(7):32–41. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-32-41.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New SGLT2 inhibitor ertugliflozin: safe and effective in the management of type 2 diabetes

Vladimir V. Salukhov , ORCID: 0000-0003-1851-0941, e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Tatiana A. Ilyinskaya, ORCID: 0000-0002-7961-4755, e-mail: tany120982@mail.ru

S.M. Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is closely associated with the risk of developing cardiovascular complications. A new approach to treatment of T2DM, based on the inhibition of the sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) ensures reliable insulin-independent glycemic control with quick overcome of glucotoxicity, reduction of insulin resistance, and positive effects on body mass, blood pressure and other rates. Besides, pronounced clinical efficacy of SGLT2 inhibitor is marked by its use safety and minimized frequency of adverse events. Along with this, the results of carried-out, randomized clinical studies of cardiovascular safety of different SGLT2 inhibitors showed, that apart from bearing on the risk factors, the inhibition of sodium-glucose cotransporter type 2 leads to cardio- and renoprotective effects. In addition, their influence on cardiovascular and renal outcomes is the stronger the more different the pre-existing status of cardiovascular diseases of the patient is, the condition of his renal function and the severity of albuminuria.

This article summarizes the main results of carried-out randomized clinical studies of SGLT2 inhibitors, which demonstrate their cardiovascular advantages and compile encouraging results of multicentered studies VERTIS, examining different aspects of the use of the ertugliflozin SGLT2 inhibitor in patients with type 2 diabetes. There is data provided demonstrating a powerful glucose-lowering, body-mass lowering and hypotensive impacts of ertugliflozin comparable to the same performance of the best representatives of the class. This article describes an evidence base of the use of the drug in monotherapy and its ability to be combined with other oral hypoglycemic agents and highlights a high level of safety of the use of ertugliflozin corresponding to minimized frequency of adverse outcomes of SGLT2 inhibition and so the potential of SGLT2 inhibitors as a new promising class for the treatment of patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease is revealed.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hyperglycemia, chronic heart failure, risk factors, SGLT2 inhibitor, ertugliflozin

For citation: Salukhov V.V., Ilyinskaya T.A. New SGLT2 inhibitor ertugliflozin: safe and effective in the management of type 2 diabetes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):32–41. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-32-41.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2-го типа – хроническое прогрессирующее, социально значимое заболевание, характеризующееся многофакторностью звеньев патогенеза. Учитывая неослабевающую актуальность данной патологии, поиск ученых направлен на изучение новых подходов к управлению СД 2-го типа, которые позволят более эффективно и комплексно не только влиять на течение заболевания, но и замедлять его прогрессирование. Патогенез СД 2-го типа многогранен, следовательно, и его лечение также является сложной многоступенчатой задачей [1]. Сегодня арсенал сахароснижающей терапии включает в себя более 10 классов препаратов и несколько новых классов, которые в настоящее время проходят разные этапы клинических испытаний. Тем не менее лекарственная терапия СД 2-го типа остается недостаточно эффективной и безопасной, требует постоянного совершенствования и созидательной работы по созданию новых классов препаратов.

СД 2-го типа в значительной степени ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и является фактором риска сердечной недостаточности (СН). Известно, что пациенты с сахарным диабетом госпитализируются с СН примерно в четыре раза чаще, чем при его отсутствии. Многолетние исследования по изучению влияния факторов риска на кардиальный прогноз показывают, что СД 2-го типа ассоциируется с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых осложнений, а комбинация СД 2-го типа и перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) связана с четырехкратным увеличением кардиоваскулярного риска по сравнению с пациентами без СД 2-го типа или ИМ [2]. С другой стороны, еще одним грозным предиктором неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза является диабетическая нефропатия (ДН), которая приводит к снижению клубочковой фильтрации и является основной причиной развития терминальной почечной недостаточности (ТПН), которая существенно сокращает продолжительность жизни больных СД 2-го типа. В крупных популяционных исследованиях (ACCOMPLISH, ALTITUDE, SHARP, ADVANCE, ROADMAP, CARRESS-HF и др.) было отмечено, что сочетание СД 2-го типа и диабетической нефропатии повышает частоту сердечно-сосудистых событий, что по риску осложнений позволяет признать последнюю эквивалентом ишемической болезни сердца [3, 4].

Таким образом, в настоящий момент к созданию новых классов сахароснижающих препаратов для лечения СД 2-го типа предъявляются только самые строгие требования кардиоренальной безопасности. Очевидно, что помимо сахароснижающей эффективности мишенью современной терапии должны стать различные патогенетические звенья кардионефрометаболических взаимодействий при СД 2-го типа. А между тем большинство широко применяемых в мире сахароснижающих средств имеют серьезные побочные эффекты. Так, группа тиазолидиндионов ассоциирована с увеличением веса и частоты госпитализаций по поводу СН. К тому же, как было отмечено в исследовании RECORD, помимо этого, в некоторых подгруппах у пациентов на фоне приема росиглитазона состоялась увеличение сер-

дечно-сосудистой смертности. Препараты сульфонилмочевинны способствуют увеличению веса и имеют высокий риск развития гипогликемии, которая является самостоятельным предиктором инфаркта миокарда и инсульта, что нашло свое косвенное подтверждение в исследовании TOSCA.IT, показавшем, что препараты сульфонилмочевинны имели схожую частоту сердечно-сосудистых событий по сравнению с пиоглитазоном (1,5/100 пациентов-лет для обеих групп, соотношение риска ЧСС = 0,96, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,74–1,26, $p = 0,79$) [5].

Ингибиторы ДПП-4, продемонстрировав в крупномасштабных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) нейтральность во влиянии на атеросклеротические сердечно-сосудистые события, в случае саксаглиптина и отчасти алоглиптина, сформировали настороженность в отношении связи их применения с повышением частоты госпитализаций по поводу СН у больных СД2.

Таким образом, клиническая диабетология постепенно сформировала запрос на такую противодиабетическую терапию, которая отвечает всем требованиям кардиоваскулярной безопасности, но при хорошей сахароснижающей эффективности не вызывает гипогликемии, снижает вес и обладает кардио- и нефропротективным потенциалом [6]. Сегодня таким инновационным классом препаратов, в равной степени демонстрирующих позитивное влияние на сердечно-сосудистые и почечные исходы у больных СД 2-го типа, являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Это стало очевидным после появления в 2015 г. революционных результатов исследования EMPA-REG OUTCOME, в котором эмпаглифлозин впервые в современной диабетологии продемонстрировал кардио- и нефропротективные свойства, убедительно снизив у больных СД 2-го типа сердечно-сосудистую и общую смертность, частоту госпитализации по поводу СН и относительный риск (ОР) достижения комбинированной почечной точки [7].

После этого были последовательно представлены результаты еще нескольких исследований кардиоваскулярной безопасности и SGLT2, и/или их ветвей: CANVAS, DECLARE-TIMI 58, VERTIS [8], что позволило войти в реальную клиническую практику еще трем ингибиторам SGLT2: канаглифлозину (Invokana), дапаглифлозину (Farxiga) и эртуглифлозину (Steglatro). Пятый ингибитор SGLT2, ипраглифлозин (Suglat), прошел регистрацию на основании результатов небольших РКИ, шестой, сотаглифлозин (Zynquista), находится на последней стадии крупного клинического исследования, а многочисленные международные консенсусные решения экспертов подтверждают потенциал ингибиторов SGLT2 как нового многообещающего класса для лечения пациентов с СД 2-го типа и установленным ССЗ и/или хронической болезнью почек (ХБП).

ГЛАВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИНГИБИТОРОВ SGLT2

На настоящий момент завершены 5 крупных рандомизированных клинических исследований препаратов из класса ингибиторов SGLT2 у больных СД 2-го типа: EMPA-REG

OUTCOME, посвященный эмпаглифлозину, CANVAS Program (CANVAS, CANVAS-R) и CREDENCE, в ходе которых оценивались канаглифлозин, и DECLARE-TIMI 58, DAPA HF, изучавшие влияние дапаглифлозина [9–12]. Важно отметить, что в этих РКИ изучались разные когорты пациентов, что затрудняет сопоставление эффективности обсуждаемых препаратов.

Все исследования сравнивали ингибиторы SGLT2 с плацебо. Три из них были спланированы для оценки кардиоваскулярной безопасности у больных с СД 2-го типа (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE-TIMI 58) – первичной комбинированной точки (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, кардиоваскулярная смерть). Исследование CREDENCE планировалось по оценке влияния канаглифлозина на время до наступления первичной конечной почечной точки у пациентов с СД 2-го типа и ХБП с высоким уровнем альбуминурии. Интересно задуманное исследование DAPA HF своей целью ставило оценку применения дапаглифлозина у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ), с сахарным диабетом 2-го типа или без него.

В результате обсуждаемых исследований у больных на фоне приема эмпаглифлозина, канаглифлозина, дапаглифлозина были продемонстрированы сердечно-сосудистые преимущества, а в случае применения эмпаглифлозина у больных очень высокого кардиоваскулярного риска произошло достоверное снижение относительного риска общей и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с плацебо [13].

На фоне приема только эмпаглифлозина и канаглифлозина у больных с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями состоялось статистически значимое снижение ОР развития первичной комбинированной конечной точки – MACE [14]. Вместе с тем в когортах пациентов, имеющих множественные факторы риска и применявших канаглифлозин или дапаглифлозин, отмечено лишь нейтральное влияние этой терапии на частоту достижения MACE [10, 11].

Высокую эффективность в отношении снижения госпитализаций по поводу СН продемонстрировали все обсуждаемые препараты. Однако важно, что по данным субанализов этих исследований снижение госпитализаций по поводу СН на фоне приема ингибиторов SGLT2 наблюдается у пациентов как уже имевших данное заболевание, так и без него [8]. Интересно, что применение дапаглифлозина, не показавшего достоверного влияния на большие атеросклеротические события у более благоприятных пациентов, привело у больных очень высокого кардиоваскулярного риска со сниженной фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$ к значимому снижению частоты сердечно-сосудистой смерти и частоты ухудшения течения СН независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа.

Также в этих РКИ оценивали влияние обсуждаемых препаратов на почечные события [8]. Результаты оценивали по комбинированной почечной точке – возникновению нефропатии или ее прогрессированию (с некоторым варьированием суррогатных критериев). Анализ почечных результатов показывает, что пациенты, принимавшие

эмпаглифлозин, или канаглифлозин, или дапаглифлозин, по сравнению с группой плацебо характеризовались значительно более низким риском возникновения нефропатии или ее ухудшения, что позволяет уверенно отметить ингибиторы SGLT2 к препаратам с нефропротективной эффективностью. Особенно в этом убеждают результаты исследования CREDENCE, включавшего пациентов с высоким уровнем альбуминурии (более 300 мг/г) и в большинстве случаев с ХБП менее 60 мл/мин/1,73 м² [12]. У пациентов со столь скомпрометированной почечной функцией, получавших в течение 2,6 лет канаглифлозин, состоялось снижение на 30% ОР развития первичной конечной точки (удвоение креатинина крови, развившаяся терминальная почечная недостаточность или летальный исход от почечных/кардиоваскулярных причин). Это сопровождалось устойчивым снижением альбуминурии, а также замедлением снижения СКФ по сравнению с плацебо [15].

Таким образом, такие ингибиторы SGLT2, как эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, демонстрируют очевидные кардио- и нефропротективные свойства, с разной эффективностью снижая риск сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от свойств самой молекулы, предшествующего статуса сердечно-сосудистых заболеваний и состояния почечной функции [16].

Учитывая вышесказанное, закономерно активное внедрение представителей класса ингибиторов SGLT2 в клиническую практику в качестве монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими средствами, а появление каждого нового препарата этой группы требует скрупулезного изучения его эффективности и терапевтической безопасности через призму проведенных клинических испытаний. В настоящем обзоре мы рассмотрим доказательную базу применения последнего из одобренных в РФ к использованию ингибитора SGLT2 эртуглифлозина.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ, ФАРМАКОДИНАМИКИ И РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ЭРТУГЛИФЛОЗИНА

Эртуглифлозин (Steglatro) является новым пероральным, мощным, высокоселективным ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, разработанным для лечения СД 2-го типа [17]. Эффект препарата является дозозависимым: блокируя обратный захват глюкозы из первичной мочи, он приводит почти к максимальной глюкозурии у пациентов с СД 2-го типа в дозах 5 и 15 мг, обеспечивая 87%-ное и 96%-ное от максимально возможного ингибирование SGLT2 соответственно. Препарат в любой зарегистрированной дозировке одобрен к применению 1 р/сут, независимо от приема пищи, что является дополнительным фактором приверженности пациентов к терапии. Эртуглифлозин не ингибирует, не инактивирует и не индуцирует изоферменты CYP450, что позволяет назначать этот препарат одновременно с другими лекарственными средствами.

Высокая селективность препарата очевидна при сравнительной оценке этого показателя с другими ингибиторами SGLT2 (табл. 1).

- **Таблица 1.** Сравнительная оценка ингибирования котранспортеров SGLT1 и 2 среди препаратов класса иSGLT2 [18]
- **Table 1.** Comparative assessment of SGLT1 and 2 inhibition among SGLT2 inhibitors [18]

Активное вещество	IC ₅₀ SGLT2, нмоль/л	IC ₅₀ SGLT1, нмоль/л	Селективность SGLT2/SGLT1
Эмпаглифлозин	3,1	8300	2700
Эртуглифлозин	0,9	1960	2200
Дапаглифлозин	1,2	1400	1200
Ипраглифлозин	7,4	1876	254
Канаглифлозин	4,2	663	160
Сотаглифлозин	1,8	36	20

Примечание: IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования.

В декабре 2017 г. эртуглифлозин был одобрен для лечения взрослых пациентов с СД 2-го типа в США, в январе 2018-го получил положительное заключение Комитета Европейского союза по лекарственным средствам, а 2 декабря 2019-го одобрен к применению в РФ [19]. В Российской Федерации препарат эртуглифлозин (Стиглатра) будет доступен в дозировке 5 мг.

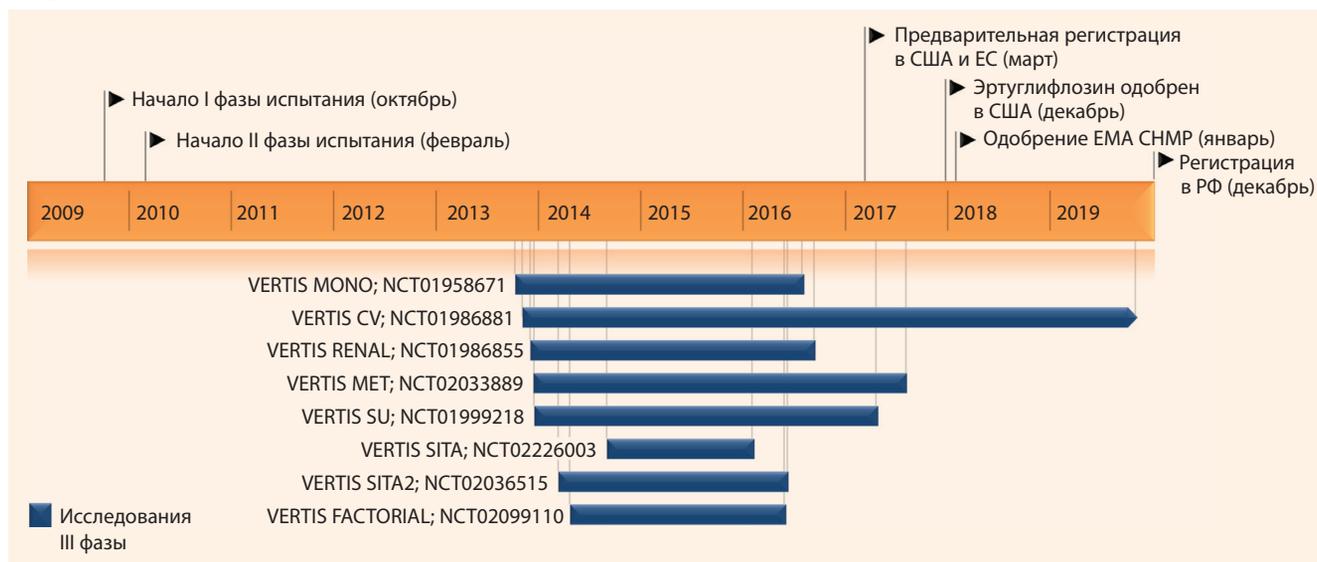
СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ VERTIS: ВЕКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭРТУГЛИФЛОЗИНА, РЕАЛИЗОВАННЫЙ В ВОСЬМИ ЗАВЕРШЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Для оценки эффективности и безопасности эртуглифлозина была намечена и практически полностью реализована масштабная программа исследований III фазы VERTIS, изучавшая применение препарата в максимально полном перечне вариантов фармакотерапии с учетом особых клинических ситуаций (рис. 1).

Протокол VERTIS MONO дал старт исследованию эффективности и безопасности терапии эртуглифлозином у пациентов с СД 2-го типа, не достигших целевых показателей углеводного обмена, несмотря на диетотерапию и физические нагрузки. Он представляет собой 52-недельное многоцентровое рандомизированное исследование в параллельных группах, которое имело 26-недельный двойной слепой плацебо-контролируемый период лечения (фаза А), за которым следовал 26-недельный активный контролируемый период лечения (фаза В). Критерии включения в исследование: пациенты с СД2 в возрасте ≥ 18 лет, текущий HbA1c 7–10%, без предшествующего лечения сахароснижающими препаратами в течение ≥ 8 недель до скрининга.

Ключевые критерии исключения включали в себя сахарный диабет 1-го типа, диабетический кетоацидоз в анамнезе, неконтролируемую гипергликемию (глюкоза > 15 ммоль/л), снижение клубочковой фильтрации (pСКФ) < 55 мл/мин/1,73 м² или креатинин сыворотки ≥ 115 мкмоль/л у мужчин или ≥ 106 мкмоль/л у женщин, а также анамнез сердечно-сосудистых осложнений в течение 3 месяцев перед обследованием. В исследование были рандомизированы 461 участник, которые были случайным образом разделены на три группы: получающие плацебо, эртуглифлозин 5 мг или эртуглифлозин 15 мг. Пациенты получали дополнительную терапию (терапию спасения) метформинном, если значения глюкозы в плазме натощак составляли более 15,0 ммоль/л до шестой недели после рандомизации, более 13,3 ммоль/л между 6–12-й неделями, более 11,1 ммоль/л после 12-й недели и до окончания исследования. Первичной конечной точкой эффективности стала разница между исходным уровнем HbA1c и его значением на 26-й неделе протокола. Запланированными вторичными конечными точками явились изменения следующих показателей к 26-й неделе исследования: уровень глюкозы

- **Рисунок 1.** Основные исследования III фазы эртуглифлозина и сроки их проведения (адаптировано [20])
- **Figure 1.** Main Phase III studies of ertugliflozin and terms of their conduction (adapted [20])



плазмы натощак и через 2 часа после приема пищи, а также массы тела. Помимо этого, оценивалась динамика систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления во второй временной конечной точке по сравнению с исходным уровнем. Результаты исследования показывают, что статистически значимое снижение HbA1c по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе было более выражено в группах эртуглифлозина 5 (-0,79%; n = 155) и 15 мг (-0,96%; n = 151) по сравнению с плацебо. При этом важно, что вероятность получить на 26-й неделе HbA1c менее 7% была значимо выше у пациентов на фоне приема эртуглифлозина 5 и 15 мг по сравнению с группой плацебо. Оценка вторичных конечных точек к 26-й неделе показывает, что относительно исходных значений уровень глюкозы в плазме натощак снизился на 1,92 и 2,44 ммоль/л, а масса тела – на 1,76 и 2,16 кг при приеме эртуглифлозина 5 и 15 мг соответственно. Снижение показателей САД в исследовании составило к 26-й неделе 5,5 и 3,9 мм рт. ст. для эртуглифлозина 5 и 15 мг соответственно, однако не достигло статистической значимости различий с группой плацебо, где такое снижение состоялось на 2,2 мм рт. ст. [21].

Таким образом, анализ первичных и вторичных конечных точек показывает, что монотерапия эртуглифлозином приводит к улучшению контроля гликемии, более выраженному снижению веса у пациентов по сравнению с плацебо. При этом важно отметить, что в исследовании VERTIS MONO сахаро- и вес-снижающая эффективность эртуглифлозина имела дозозависимый характер с более существенным влиянием дозы 15 мг на гликемические показатели и массу тела. Преимущества эртуглифлозина по отношению к группе плацебо после 26-недельного активно контролируемого периода в целом сохранялись до 52-й недели наблюдения [22].

Не менее интересные и позитивные результаты получены и при комбинированном применении эртуглифлозина. Так, 104-недельное многоцентровое рандомизированное исследование VERTIS MET имело своей целью оценить эффективность и безопасность применения эртуглифлозина в сравнении с плацебо у взрослых с СД 2-го типа, недостаточно контролируемых монотерапией метформинном. Учитывая возрастающий интерес к влиянию ингибиторов SGLT2 на минеральную плотность костей, в оценку безопасности терапии были включены маркеры костного обмена, а к когорте исследуемых добавлена группа, включающая в себя женщин в постменопаузальном периоде в течение трех лет и более [23]. В этом исследовании добавление эртуглифлозина в дозах 5 и 15 мг один раз в день к монотерапии метформинном в течение 26 недель улучшило гликемический контроль, уменьшило массу тела, САД и ДАД без влияния на минеральную плотность костной ткани. Обе дозы эртуглифлозина продемонстрировали клинически значимое снижение HbA1c. Динамика снижения HbA1c от исходного уровня на 26-й неделе была значительно выше при добавлении к метформину эртуглифлозина 5 мг (-0,7%; n = 205) и 15 мг (-0,9%; n = 201) один раз в день, чем при приеме плацебо (0,0%; n = 207), что находит подтверждение в результатах исследований дру-

гих ингибиторов SGLT2. Помимо этого, добавление эртуглифлозина обеспечило значимое снижение уровня глюкозы в плазме натощак ($p < 0,001$), веса ($p < 0,001$), систолического ($p < 0,002$) и диастолического ($p < 0,013$) артериального давления по сравнению с плацебо [24].

Таким образом, это исследование демонстрирует пользу назначения эртуглифлозина в комбинации с метформинном, что не изменяет позитивные свойства препарата во влиянии на углеводный обмен, вес и АД. Важным аспектом безопасности, который изучался в исследовании VERTIS MET, явилось исследование влияния эртуглифлозина на минеральную плотность кости (МПК). Прием препарата, оцененный через 26 недель, не выявил неблагоприятного воздействия на МПК ни в общей популяции, ни в группе женщин, которые находились в постменопаузе в течение ≥ 3 лет. При этом следует отметить, что участники в группах эртуглифлозина имели повышенный сывороточный телопептид (СТХ) – биомаркер резорбции кости – по сравнению с таковым в группе плацебо. Уровни P1NP (биомаркер формирования костного матрикса) и паратгормона не различались между группами в течение 26 недель [24]. Протокол исследования предусматривал оценку МПК на 52-й и 104-й неделе. Так, прием эртуглифлозина был связан с минимальными изменениями МПК, которые были сопоставимы с группой плацебо для всех локализаций (кроме бедра, где снижение МПК было больше в группе эртуглифлозина 15 мг). Аналогичные результаты были получены среди женщин, которые находились в постменопаузе в течение ≥ 3 лет. Также в продленном исследовании VERTIS MET не было отмечено заметных изменений в содержании паратгормона, на протяжении всего исследования среднее увеличение СТХ и P1NP наблюдалось во всех трех группах. Наиболее важным результатом этой части исследования стало отсутствие разницы между частотой переломов в группах эртуглифлозина и плацебо [25].

Определенным эквивалентом исследования VERTIS MET в особой популяции стало исследование VERTIS ASIA, в котором аналогично изучались эффективность и безопасность эртуглифлозина в случае неадекватного контроля метформинном, но у азиатских пациентов, из которых 80,2% составили пациенты, проживающие в материковом Китае. В результате этого исследования было установлено, что эртуглифлозин к 26-й неделе значительно улучшил гликемические показатели и привел к снижению массы тела и САД у азиатских пациентов с СД2, при этом хорошо переносился и не вызывал развитие дополнительных нежелательных явлений [26].

Протокол VERTIS SU выполнен для сравнения эффективности эртуглифлозина с глимепиридом, которые в разных группах применялись у пациентов с СД 2-го типа при недостаточном контроле гликемии метформинном [27]. Снижение HbA1c по сравнению с исходным уровнем на 52-й неделе было сопоставимо в группе эртуглифлозина 5 мг (-0,6%; n = 448), в группах эртуглифлозина 15 мг (-0,6%; n = 440) и глимеперида, средняя доза 3,0 мг (-0,7%; n = 437). В этих же группах на 52-й неделе HbA1c менее 7,0% был достигнут у 34,4, 38,0 и 43,5% пациентов

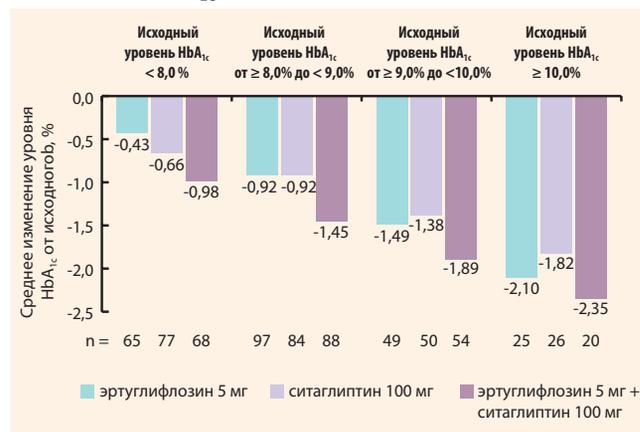
соответственно, что сопровождалось снижением глюкозы плазмы натощак на 1,0, 1,3 и 0,9 ммоль/л относительно исходных значений. Наиболее существенными различиями ожидаемо характеризовалась динамика массы тела: после 52 недель лечения по сравнению с исходным уровнем вес снизился на 3,0 и 3,4 кг в группах эртуглифлозина 5 и 15 мг соответственно и увеличился на 0,9 кг в группе глимепирида. Аналогичная тенденция была отмечена в отношении влияния сравниваемых препаратов на САД, которое снижалось на 2,2 и 3,8 мм рт. ст. в группах эртуглифлозина 5 и 15 мг и повышалось на 1,0 мм рт. ст. в группе глимепирида [8].

В исследовании VERTIS SITA комбинированная терапия эртуглифлозином в обеих дозах и ситаглиптином 100 мг обеспечила эффективный гликемический контроль у пациентов с СД 2-го типа, которые на диете и физических нагрузках не достигали целевых значений гликемии. При этом через 26 недель использования комбинации «эртуглифлозин 5 мг/ситаглиптин 100 мг (n = 98)» и комбинации «эртуглифлозин 15 мг/ситаглиптин 100 мг (n = 96)» средний уровень HbA_{1c} от исходного уровня значимо снижался на 1,6 и 1,7% соответственно, при этом снижение HbA_{1c} в группе плацебо составило только 0,4% (p < 0,001 для обеих групп). На 26-й неделе вероятность достичь HbA_{1c} менее 7,0% была значительно выше при совместном применении эртуглифлозина 5 мг/ситаглиптина и эртуглифлозина 15 мг/ситаглиптина, чем в группе плацебо (p < 0,001 для обеих групп). Такие же существенные различия с группой плацебо были отмечены во влиянии изучаемых комбинаций на глюкозу плазмы натощак и САД [9].

В не менее важном исследовании VERTIS SITA2 изучалась тройная комбинация эртуглифлозина (в обеих дозах), метформина и ситаглиптина 100 мг/сут по сравнению с двойной терапией метформином/ситаглиптином 100 мг/сут (группа плацебо), не достигающей у пациентов с СД 2-го типа целевого уровня гликемических показателей. Снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным на фоне тройной комбинации с эртуглифлозином 5 (-0,8%; n = 155) и 15 мг (-0,9%; n = 152) на 26-й неделе было более выраженным, чем в группе плацебо (0,1%; n = 152; p < 0,001 для обеих доз), и сохранялось к 52-й неделе. В соответствии с этим на 26-й неделе вероятность достичь HbA_{1c} менее 7,0% была достоверно выше в группах эртуглифлозина (p < 0,001 для обеих доз), чем в группе плацебо. Также следует отметить, что обе дозы эртуглифлозина характеризовались на 26-й неделе более выраженным, чем в плацебо, снижением глюкозы плазмы натощак (p < 0,001 для обеих доз), массы тела (p < 0,001 для обеих доз) и САД (p < 0,019 для обеих доз) [17].

Исследование пользы комбинации эртуглифлозина с ситаглиптином при интенсификации терапии по сравнению с добавлением каждого из препаратов в отдельности у пациентов, недостаточно контролируемых метформином, проводилось в протоколе VERTIS FACTORIAL [30]. Снижение HbA_{1c} от исходного уровня на 26-й неделе было заметно больше при назначении комбинации эртуглифлозина 5 или 15 мг с ситаглиптином 100 мг/сут (-1,5% для обоих; n = 243 и 244), чем при добавлении к метфор-

● **Рисунок 2.** Анализ сахароснижающей эффективности в подгруппах в зависимости от исходного уровня HbA_{1c}
 ● **Figure 2.** Antihyperglycemic efficiency analysis in subgroups depending on HbA_{1c} reference level



мину только эртуглифлозина 5 мг (1,0%; n = 250), только эртуглифлозина 15 мг (1,1%; n = 248), только ситаглиптина 100 мг (1,1%; n = 247) (p < 0,001 для всех сравнений). На 26-й неделе доля пациентов, достигших HbA_{1c} менее 7,0%, была значительно выше в группах совместного применения эртуглифлозина с ситаглиптином, чем в группах, где отдельно добавлялся эртуглифлозин (5 или 15 мг) или ситаглиптин (p < 0,001 для всех сравнений). Примечательный результат сравнительной сахароснижающей эффективности эртуглифлозина и ситаглиптина и их совместного применения был получен к 26-й неделе (рис. 2).

Такая же закономерность значимо большего влияния комбинированной терапии на изучаемые показатели была продемонстрирована в отношении снижения глюкозы плазмы натощак (p < 0,004 для всех сравнений), снижения массы тела и САД по сравнению с одним ситаглиптином (p < 0,005). Важным обстоятельством является тот факт, что состоявшееся улучшение в гликемическом контроле, массе тела и САД, выявленное к 26-й неделе, имело долгосрочный эффект и сохранялось до 52 недель, что является дополнительным преимуществом эртуглифлозина [31].

В VERTIS RENAL изучалось применение эртуглифлозина у пациентов с СД2 и хронической болезнью почек 3-й стадии (СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м²). На фоне назначения эртуглифлозина и плацебо на 26-й неделе состоялось сопоставимое снижение среднего HbA_{1c} от исходного уровня: 5 мг (-0,3%, n = 158), 15 мг (-0,4%, n = 155), плацебо (-0,3%, n = 154) соответственно. Однако следует отметить, что дополнительное использование метформина в нарушение протокола во время исследования было выявлено у 17% участников, что затрудняет интерпретацию полученных плацебо-скорректированных изменений [32].

На основании результатов вышеперечисленных исследований следует отметить безусловное, в большинстве случаев статистически значимое положительное влияние эртуглифлозина на гликемический контроль, массу тела и артериальное давление как в монотерапии обеих доз, так и в различных комбинациях исследований серии VERTIS, которые систематизированы на рис. 3.

VERTIS CV – наиболее ожидаемое и в должной степени масштабное исследование, охватывающее 34 страны и посвященное изучению кардиоваскулярной безопасности эртуглифлозина. В исследование включены 8 246 пациентов с СД 2-го типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями (99,9%), средний возраст которых составляет 64 года, средняя продолжительность СД 2-го типа – 12,9 года, с индексом массы тела 32,0 кг/м² и HbA1c в интервале между 7,0 и 10,5% (среднее значение 8,03%) [31]. Следует отметить, что более 50% участников имеют хроническую болезнь почек 2-й стадии, а почти 22% имеют предполагаемую скорость клубочковой фильтрации в диапазоне 30–60 мл/мин/1,73 м². Более чем 75% пациентов, включенных в исследование, имели ишемическую болезнь сердца, более 20% – цереброваскулярное заболевание и почти 20% страдают заболеванием периферических артерий. Кроме того, почти половина участников исследования перенесли инфаркт миокарда в анамнезе и более 20% характеризуются анамнезом по СН. В рамках существующей клинической практики метформин – наиболее распространенный исходный антигипергликемический препарат, который принимали более 75% участников при включении в исследование. Прочая сахароснижающая терапия представлена препаратами сульфонилмочевины, инсулином и ингибиторами ДПП-4. Основная цель этого исследования заключается в том, чтобы продемонстрировать, что группа пациентов, принимающих эртуглифлозин, не превышает плацебо по частоте достижения первичной конечной точки – серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE – сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт). Вторичными конечными точками в исследовании являются доказательства пре-

восходства эртуглифлозина по сравнению с плацебо по времени до первого случая сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти и по совокупности времени до первого события почечной смерти, диализа или трансплантации или удвоения креатинина сыворотки от исходного уровня. Результаты VERTIS CV – самого длительного исследования в классе ингибиторов SGLT2 (6,1 года) позволят определить влияние эртуглифлозина на сердечно-сосудистые и почечные исходы и вооружат нас представлениями о долгосрочной безопасности применения препарата у больных СД 2-го типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями [33].

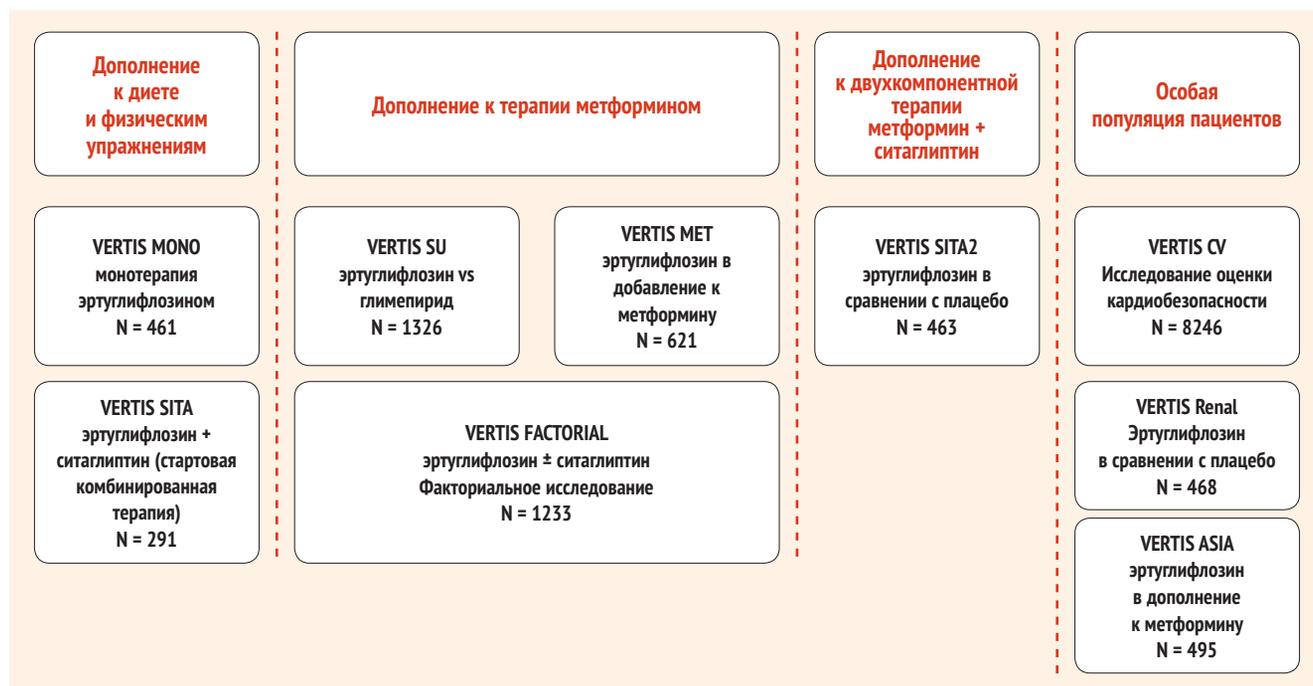
БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ЭРТУГЛИФЛОЗИНА В ИССЛЕДОВАНИЯХ

Обе дозы эртуглифлозина (5 и 15 мг) были безопасны и хорошо переносились в течение всего периода закончившихся исследований (26/52-я недели) [21].

Частота возникновения генитальных кандидозных инфекций (ГКИ) во всех ветвях исследования VERTIS была выше в группах эртуглифлозина и достоверно выше среди женщин по сравнению с группой плацебо, что согласуется с результатами других исследований, посвященных ингибиторам SGLT-2, и является признанным класс-эффектом этих препаратов (табл. 2). При этом важно отметить, что ГКИ в большинстве случаев у пациентов в исследованиях III фазы относились к легкой степени или умеренной степени выраженности и не привели к прекращению применения препарата.

Инфекции мочевыводящего тракта (ИМП) по частоте встречаемости при приеме эртуглифлозина почти не

- **Рисунок 3.** Различные варианты применения эртуглифлозина в исследованиях III фазы VERTIS
- **Figure 3.** Various options for the application of ertugliflozin in VERTIS Phase III studies



● **Таблица 2.** Нежелательные явления в исследованиях эртуглифлозина III фазы
 ● **Table 2.** Undesirable events in phase III ertugliflozin studies

Исследование	Исследуемые ветви исследования	Нежелательные явления				
		ГКИ (жен.) абс. (%)	ГКИ (муж.) абс. (%)	ИМП абс. (%)	Симптомная гипогликемия абс. (%)	Гиповолемия абс. (%)
VERTIS MONO* (на 52 нед.)	ПБ/МЕТ (n = 153)	7 (9,9)	1 (1,2)	21 (13,7)	7 (4,6)	7 (4,6)
	ЭРТУ 5 мг (n = 156)	18 (26,9) ^a	3 (3,4)	17 (10,9)	2 (1,3)	3 (1,9)
	ЭРТУ 15 мг (n = 152)	18 (29) ^b	7 (7,8) ^c	10 (6,6) ^d	4 (2,6)	3 (2,0)
VERTIS MET	ПБ (n = 209)	1 (0,9)	0 (0,0)	2 (1,0)	4 (1,9)	1 (0,5)
	ЭРТУ 5 мг (n = 207)	6 (5,5)	3 (3,1)	6 (2,9)	7 (3,4)	1 (0,5)
	ЭРТУ 15 мг (n = 205)	7 (6,3)	3 (3,2)	7 (3,4)	7 (3,4)	2 (1,0)
VERTIS FACTORIAL	ЭРТУ 5 мг (n = 250)	6 (4,9)	6 (4,7)	13 (5,2)	6 (2,4)	4,1
	ЭРТУ 15 мг (n = 248)	8 (7,0)	5 (3,7)	14 (5,6)	6 (2,4)	0
	СИТА 100 мг (n = 247)	1 (1,1)	0	8 (3,2)	6 (2,4)	0
	ЭРТУ 5 мг + СИТА 100 мг (n = 243)	6 (5,0)	5 (4,1)	8 (3,3)	6(2,5)	0
	ЭРТУ 15 мг + СИТА 100 мг (n = 244)	9 (7,6)	3 (2,4)	9 (3,7)	12 (4,9)	0
VERTIS SITA**	ПБ (n = 97)	2 (5,0)	0 (0,0)	5 (5,2)	1 (1,0)	1 (1,0)
	ЭРТУ 5 мг + СИТА 100 мг (n = 98)	2 (4,9)	3 (5,3)	8 (8,2)	3 (3,1)	2 (2,0)
	ЭРТУ 15 мг + СИТА 100 мг (n = 96)	3 (7,0)	1 (1,9)	3 (3,1)	3 (3,1)	2 (2,1)
VERTIS SITA2 (на 26 нед.)	ПБ (n = 153)	1,9	0	2	2,6	0,7
	ЭРТУ 5 мг (n = 156)	8	4,9	2,6	3,2	0,6
	ЭРТУ 15 мг (n = 153)	12,7	3,7	4,6	0,7	0
VERTIS SU	ЭРТУ 5 мг (n = 448)	17 (7,7)	10 (4,4)	30 (6,7)	14 (3,1)	5 (1,3)
	ЭРТУ 15 мг (n = 440)	25 (10,0)	4 (2,1)	28 (6,4)	23 (5,2)	3 (0,7)
	Титруемый глимепирид (n = 437)	3 (1,4)	0 (0)	30 (6,9)	84 (19,2)	3 (0,7)

Примечания: ПБ – плацебо, МЕТ – метформин, ЭРТУ – эртуглифлозин, СИТА – ситаглиптин, ГКИ – генитальная кандидозная инфекция, ИМП – инфекция мочевыводящих путей.

* – ^ap = 0,010 vs ПБ/МЕТ; ^bp = 0,005 vs ПБ/МЕТ; ^cp = 0,042 vs ПБ/МЕТ; ^dp = 0,039 ПБ/МЕТ; ** p – значение для сравнения между ЭРТУ 5/СИТА 100 vs ПБ и ЭРТУ 15/СИТА 100 vs ПБ > 0,05.

отличались от группы плацебо, ни в одном исследовании в группе эртуглифлозина в обеих дозах не было отмечено тяжелых заболеваний мочевыводящей системы. Симптомная гипогликемия в большинстве случаев не отличалась от группы плацебо с ожидаемо более низкой частотой встречаемости по сравнению с глимепиридом в исследовании VERTIS SU. Гиповолемия – один из самых существенных побочных эффектов механизма действия ингибиторов SGLT2, во многом определяющий риск развития зугликемического диабетического кетоацидоза, встречалась с одинаковой частотой у участников исследований, принимавших эртуглифлозин в обеих дозах и плацебо.

Таким образом, в закончившихся исследованиях III фазы эртуглифлозин по наиболее значимым и неблагоприятным для реальной клинической практики нежелательным явлениям продемонстрировал хороший профиль безопасности, сопоставимый с лучшими представителями класса ингибиторов SGLT2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показывают результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке эмпаглифлозина, канаглифлозина, дапаглифлозина, ингибирование SGLT2 способствует пози-

тивному влиянию на сердечно-сосудистые и почечные исходы пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а в отношении СН – независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета. Их эффективное влияние на углеводный обмен, массу тела, АД, мочевую кислоту и т.д. комплексно отражается на метаболических и гемодинамических показателях больных. Эртуглифлозин как новый представитель класса ингибиторов SGLT2 в полной мере демонстрирует перечисленные клинические эффекты, мощное селективное действие которых в сочетании с высокой безопасностью применения дает возможность его широкой реализации в клинической практике. Вместе с тем требует изучения и анализа исследование сердечно-сосудистой безопасности эртуглифлозина VERTIS CV, которое в настоящий момент завершено и планируется к представлению результатов на ежегодной конференции Американской диабетической ассоциации (ADA) в июне 2020 г. Также нуждается в дальнейшем исследовании возможность многофакторного влияния эртуглифлозина на патогенез больного сахарным диабетом 2-го типа с целью управления его осложнениями и прогнозом.



Поступила / Received 01.04.2020
 Поступила после рецензирования / Revised 16.04.2020
 Принята в печать / Accepted 17.04.2020

Список литературы

- 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;65(12). pii: supp_az_1216. Available at: <https://www.mdeedge.com/content/role-kidney-type-2-diabetes-and-mechanism-action-sodium-glucose-cotransporter-2-inhibitors>.
- Сергиенко И.В., Бойцов С.А., Шестакова М.В., Салухов В.В. *Кардиологические аспекты сахарного диабета 2 типа*. СПб.: Фолиант; 2018. 64 с.
- Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R., Dahlöf B., Pitt B., Jamerson K. et al. Renal outcomes with different xed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a pre-specified secondary analysis of randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9721):1173–1178. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62100-0.
- de Galan B.E., Perkovic V., Ninomiya T., Pillai A., Patel A., Cass A. et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):883–892. doi: 10.1681/ASN.2008070667.
- Vaccaro O., Masulli M., Nicolucci A., Bonora E., Del Prato S., Maggioni A.P. et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinology.* 2017;5(11):887–897. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30317-0.
- Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Кадин Д.В. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор основных стратегий и клинических исследований. *Сахарный диабет.* 2018;21(3):193–205. doi: 10.14341/DM9570.
- Abdul-Ghani M., Del Prato S., Chilton R., DeFronzo R.A. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care.* 2016;39(5):717–725. doi: 10.2337/dc16-0041.
- Zelniker T.A., Braunwald E. Clinical Benefit of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(4):435–447. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.036.
- Fitchett D., Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Hantel S., Salsali A. et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1526–1534. doi: 10.1093/eurheartj/ehv728.
- Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erondu N. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
- Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzón O., Kato E.T., Cahn A. et al. The design and rationale for the dapagliflozin effect on cardiovascular events (DECLARE)-TIMI 8 trial. *Am Heart J.* 2018;200:83–89. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.012.
- Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., Bompoint S., Heerspink H.J.L., Charytan D.M. et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
- Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. *Сахарный диабет.* 2016;19(6):494–510. doi: 10.14341/DM8216.
- Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф. Место глифлозинов в управлении сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека.* 2019;26(4):105–110. doi: 10.18565/pharmateca.2019.4.105-110.
- Rhee J.J., Jardine M.J., Chertow G.M., Mahaffey K.W. Dedicated kidney disease-focused outcome trials with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Lessons from CREDENCE and expectations from DAPA-HF, DAPA-CKD, and EMPA-KIDNEY. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(1):46–54. doi: 10.1111/dom.13987.
- Салухов В.В., Котова М.Е. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2019;8(3):61–74. doi: 10.24411/2304-9529-2019-13007.
- Dagogo-Jack S., Liu J., Eldor R., Amorin G., Johnson J., Hille D. et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):530–540. doi: 10.1111/dom.13116.
- Mudaliar S., Polidori D., Zambrowicz B., Henry R.R. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors: Effects on Renal and Intestinal Glucose Transport. *Diabetes Care.* 2015;38(12):2344–2353. doi: 10.2337/dc15-0642.
- Terra S.G., Focht K., Davies M., Frias J., Derosa G., Darekar A. et al. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(5):721–728. doi: 10.1111/dom.12888.
- Markham A. Ertugliflozin: First Global Approval. *Drugs.* 2018;78(4):513–519. doi: 10.1007/s40265-018-0878-6.
- Briand F., Mayoux E., Brousseau E., Burr N., Urbain I., Costard C. et al. Empagliflozin, via switching metabolism toward lipid utilization moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism. *Diabetes.* 2016;65(7):2032–2038. doi: 10.2337/db16-0049.
- Roden M., Weng J., Eilbracht J., Delafont B., Kim G., Woerle H.J. et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):208–219. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70084-6.
- Bilezikian J.P., Watts N.B., Usiskin K., Polidori D., Fung A., Sullivan D., Rosenthal N. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):44–51. doi: 10.1210/jc.2015-1860.
- Rosenstock J., Frias J., Páll D., Charbonnel B., Pascu R., Saur D. et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):520–529. doi: 10.1111/dom.13103.
- Gallo S., Charbonnel B., Goldman A., Shi H., Huyck S., Darekar A., Laurant B., Terra S.G. Long-term efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: 104-week VERTIS MET trial. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4):1027–1036. doi: 10.1111/dom.13631.
- Ji L., Liu Y., Miao H., Xie Y., Yang M., Wang W. et al. Safety and efficacy of ertugliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: VERTIS Asia. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(6):1474–1482. doi: 10.1111/dom.13681.
- Vlotides G., Mertens P.R. Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2015;30(8):1272–1276. doi: 10.1093/ndt/gfu299.
- Hollander P., Liu J., Hill J., Johnson J., Jiang Z.W., Golm G. et al. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Ther.* 2018;9(1):193–207. doi: 10.1007/s13300-017-0354-4.
- Miller S., Kruminis T., Zhou H., Huyck S., Johnson J., Golm G. et al. Ertugliflozin and sitagliptin co-initiation in patients with type 2 diabetes: the VERTIS SITA randomized study. *Diabetes Ther.* 2018;9(1):253–268. doi: 10.1007/s13300-017-0358-0.
- Pratley R.E., Eldor R., Raji A., Golm G., Huyck S.B., Qiu Y. et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: the VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(5):1111–1120. doi: 10.1111/dom.13194.
- Scheen A.J. Pharmacokinetic characteristics and clinical efficacy of an SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor combination therapy in type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(7):703–718. doi: 10.1007/s40262-016-0498-9.
- Grunberger G., Camp S., Johnson J., Huyck S., Terra S.G., Mancuso J.P. et al. Ertugliflozin in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: the VERTIS RENAL randomized study. *Diabetes Ther.* 2018;9(1):49–66. doi: 10.1007/s13300-017-0337-5.
- Cannon C.P., McGuire D.K., Pratley R., Dagogo-Jack S., Mancuso J., Huyck S. et al. Design and baseline characteristics of the evaluation of ertugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J.* 2018;206:11–23. doi: 10.1016/j.ahj.2018.08.016.

References

- 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;65(12). pii: supp_az_1216. Available at: <https://www.mdeedge.com/content/role-kidney-type-2-diabetes-and-mechanism-action-sodium-glucose-cotransporter-2-inhibitors>.
- Sergiyenko I.V., Boytsov S.A., Shestakova M.V., Salukhov V.V. *Cardiological aspects of type 2 diabetes mellitus*. Saint-Petersburg: Foliant; 2018. 64 p. (In Russ.)
- Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R., Dahlöf B., Pitt B., Jamerson K. et al. Renal outcomes with different xed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a pre-specified secondary analysis of randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9721):1173–1178. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62100-0.
- de Galan B.E., Perkovic V., Ninomiya T., Pillai A., Patel A., Cass A. et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):883–892. doi: 10.1681/ASN.2008070667.
- Vaccaro O., Masulli M., Nicolucci A., Bonora E., Del Prato S., Maggioni A.P. et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled

- with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2017;5(11):887–897. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30317-0.
6. Salukhov V.V., Khalimov Y.S., Shustov S.B., Kadin D.V. Decrease of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: review of the common strategies and clinical studies. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2018;21(3):193–205. doi: 10.14341/DM9570.
 7. Abdul-Ghani M., Del Prato S., Chilton R., DeFronzo R.A. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care*. 2016;39(5):717–725. doi: 10.2337/dc16-0041.
 8. Zelniker T.A., Braunwald E. Clinical Benefit of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(4):435–447. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.036.
 9. Fitchett D., Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Hantel S., Salsali A. et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526–1534. doi: 10.1093/eurheartj/ehv728.
 10. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erondou N. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
 11. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O., Kato E.T., Cahn A. et al. The design and rationale for the dapagliflozin effect on cardiovascular events (DECLARE)-TIMI 58 trial. *Am Heart J*. 2018;200:83–89. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.012.
 12. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., Bompoint S., Heerspink H.J.L., Charytan D.M. et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
 13. Salukhov V.V., Demidova T.Y. Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2016;19(6):494–510. (In Russ). doi: 10.14341/DM8216.
 14. Sharonova L.A., Verbovoy A.F. The place of glyflosins in the management of type 2 diabetes mellitus. *Farmateka*. 2019;26(4):105–110. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2019.4.105-110.
 15. Rhee J.J., Jardine M.J., Chertow G.M., Mahaffey K.W. Dedicated kidney disease-focused outcome trials with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Lessons from CREDENCE and expectations from DAPA-HF, DAPA-KD, and EMPA-KIDNEY. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(1):46–54. doi: 10.1111/dom.13987.
 16. Salukhov V.V., Kotova M.E. Main effects caused by SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and the mechanisms that determine them. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Endocrinology: news, opinions, training*. 2019;8(3):61–74. (In Russ.) doi: 10.24411/2304-9529-2019-13007.
 17. Dagogo-Jack S., Liu J., Eldor R., Amorin G., Johnson J., Hille D. et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):530–540. doi: 10.1111/dom.13116.
 18. Mudaliar S., Polidori D., Zambrowicz B., Henry R.R. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors: Effects on Renal and Intestinal Glucose Transport. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2344–2353. doi: 10.2337/dc15-0642.
 19. Terra S.G., Focht K., Davies M., Frias J., Derosa G., Darekar A. et al. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(5):721–728. doi: 10.1111/dom.12888.
 20. Markham A. Ertugliflozin: First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(4):513–519. doi: 10.1007/s40265-018-0878-6.
 21. Briand F., Mayoux E., Brousseau E., Burr N., Urbain I., Costard C. et al. Empagliflozin, via switching metabolism toward lipid utilization moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism. *Diabetes*. 2016;65(7):2032–2038. doi: 10.2337/db16-0049.
 22. Roden M., Weng J., Eilbracht J., Delafont B., Kim G., Woerle H.J. et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(3):208–219. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70084-6.
 23. Bilezikian J.P., Watts N.B., Usiskin K., Polidori D., Fung A., Sullivan D., Rosenthal N. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):44–51. doi: 10.1210/jc.2015-1860.
 24. Rosenstock J., Frias J., Páll D., Charbonnel B., Pasco R., Saur D. et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):520–529. doi: 10.1111/dom.13103.
 25. Gallo S., Charbonnel B., Goldman A., Shi H., Huyck S., Darekar A., Lauring B., Terra S.G. Long-term efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: 104-week VERTIS MET trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):1027–1036. doi: 10.1111/dom.13631.
 26. Ji L., Liu Y., Miao H., Xie Y., Yang M., Wang W. et al. Safety and efficacy of ertugliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: VERTIS Asia. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(6):1474–1482. doi: 10.1111/dom.13681.
 27. Vlotides G., Mertens P.R. Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(8):1272–1276. doi: 10.1093/ndt/gfu299.
 28. Hollander P., Liu J., Hill J., Johnson J., Jiang Z.W., Golm G. et al. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Ther*. 2018;9(1):193–207. doi: 10.1007/s13300-017-0354-4.
 29. Miller S., Krumins T., Zhou H., Huyck S., Johnson J., Golm G. et al. Ertugliflozin and sitagliptin co-initiation in patients with type 2 diabetes: the VERTIS SITA randomized study. *Diabetes Ther*. 2018;9(1):253–268. doi: 10.1007/s13300-017-0358-0.
 30. Pratley R.E., Eldor R., Raji A., Golm G., Huyck S.B., Qiu Y. et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: the VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1111–1120. doi: 10.1111/dom.13194.
 31. Scheen A.J. Pharmacokinetic characteristics and clinical efficacy of an SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor combination therapy in type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(7):703–718. doi: 10.1007/s40262-016-0498-9.
 32. Grunberger G., Camp S., Johnson J., Huyck S., Terra S.G., Mancuso J.P. et al. Ertugliflozin in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: the VERTIS RENAL randomized study. *Diabetes Ther*. 2018;9(1):49–66. doi: 10.1007/s13300-017-0337-5.
 33. Cannon C.P., McGuire D.K., Pratley R., Dagogo-Jack S., Mancuso J., Huyck S. et al. Design and baseline characteristics of the evaluation of ertugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J*. 2018;206:11–23. doi: 10.1016/j.ahj.2018.08.016.

Вклад авторов

Проведение поисково-аналитической работы, написание текста – Салухов В.В., Ильинская Т.А.
Редактирование – Салухов В.В.

Contribution of authors

Prospecting and analysis, text development – Salukhov V.V., Il'inskaya T.A.
Text correction – Salukhov V.V.

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник 1 кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; eLibrary SPIN: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru.

Ильинская Татьяна Александровна, к.м.н., преподаватель 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей), Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; eLibrary SPIN: 5734-7868; e-mail: tany120982@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med), Head of the 1st Clinic of therapy for postgraduate education, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S.M. Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, Akademik Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044, Russia; eLibrary SPIN: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Tatiana A. Ilyinskaya, Cand. of Sci. (Med.), Lecturer of the 1st Clinic of therapy for postgraduate education, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S.M. Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, Akademik Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044, Russia; eLibrary SPIN: 5734-7868; e-mail: tany120982@mail.ru