

Современный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – эртуглифлозин

Н.А. Петунина[✉], napetunina@mail.ru, Е.В. Гончарова, М.Э. Тельнова, И.А. Кузина, Н.С. Мартиросян, А.Ю. Сочнева

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Сахарный диабет общепризнан одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) имеют более высокую частоту сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по сравнению с лицами, не имеющими нарушений углеводного обмена. Установлено, что гипергликемия является основным фактором риска развития ишемической болезни сердца и смертности. В реальной клинической практике врачи сталкиваются с проблемой выбора при назначении новых сахароснижающих препаратов у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском. Современные возможности и подходы к терапии СД2 способствовали созданию перспективного класса сахароснижающих препаратов, блокирующих почечную реабсорбцию глюкозы, – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). Уникальный механизм ингибирования НГЛТ-2 способствует не только улучшению гликемического контроля, но и оказывает кардио- и нефропротективные эффекты у пациентов с СД2 и с высоким кардиоваскулярным риском. Согласно современным рекомендациям при выборе тактики лечения пациентов с СД2 и наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний или подтвержденных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний предпочтение отдается агонистам рецепторов ГПП-1 и/или иНГЛТ-2 в сочетании с препаратом первой линии – метформином. В данной статье представлены основные результаты эффективности и безопасности применения эртуглифлозина в ряде клинических исследований и его благоприятного влияния не только на гликемический контроль, но и на кардио- и нефропротективные эффекты. В статье также отражены ключевые результаты обширной программы рандомизированных клинических исследований VERTIS (eValuation of ERTugliflozine efficacy and Safety; оценка эффективности и безопасности эртуглифлозина): с включением пациентов с СД2 и установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (VERTIS CV), с СД2 и хронической болезнью почек 3-й стадии (VERTIS RENAL), а также VERTIS MONO, VERTIS MET, VERTIS SITA, VERTIS SU и VERTIS FACTORIAL.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гипергликемия, сахароснижающая терапия, кардиопротективные и нефропротективные эффекты, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Тельнова М.Э., Кузина И.А., Мартиросян Н.С., Сочнева А.Ю. Современный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – эртуглифлозин. *Медицинский совет.* 2023;17(6):234–240. <https://doi.org/10.21518/ms2022-032>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern inhibitor of sodium-glucose cotransporter type 2 – ertugliflozin

Nina A. Petunina[✉], napetunina@mail.ru, Ekaterina V. Goncharova, Milena E. Telnova, Irina A. Kuzina, Narine S. Martirosyan, Alexandra Yu. Sochneva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Diabetes mellitus, a well-known risk of cardiovascular disease (CVD), in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) Hyperglycemia has been found to be an increased risk of coronary heart disease and mortality. In real clinical practice, physicians are faced with the problem of choice when prescribing new hypoglycemic drugs in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk. Modern possibilities and approaches to the treatment of DM2 have contributed to the creation of a promising class of hypoglycemic drugs that block renal glucose reabsorption - inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2 (iSGLT-2). The unique mechanism of SGLT2 inhibition not only improves glycemic control, but also has cardio- and nephroprotective effects in patients with DM2 and at high cardiovascular risk. According to current recommendations, when choosing the tactics of treating patients with DM2 and the presence of risk factors for cardiovascular diseases or confirmed atherosclerotic cardiovascular diseases, preference is given to GLP-1 and/or iSGLT-2 receptor agonists in combination with the first-line drug, metformin. This article presents the main results of the efficacy and safety of ertugliflozin in a number of clinical studies and its beneficial effect not only on glycemic control, but also on cardio- and nephroprotective effects. The article also reflects the key results of an extensive program of randomized clinical trials VERTIS (acronym for eValuation of ERTugliflozine efficacy and Safety; evaluation of the efficacy and safety of ertugliflozin): including patients with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease (VERTIS CV), with type 2 diabetes and CKD 3rd stage (VERTIS RENAL), as well as VERTIS MONO, VERTIS MET, VERTIS SITA, VERTIS SU and VERTIS FACTORIAL.

Keywords: type 2 diabetes, hyperglycemia, hypoglycemic therapy, cardioprotective and nephroprotective effects, chronic kidney disease

For citation: Petunina N.A., Goncharova E.V., Telnova M.E., Kuzina I.A., Martirosyan N.S., Sochneva A.Yu. Modern inhibitor of sodium-glucose cotransporter type 2 – ertugliflozin. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):234–240. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-032>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является распространенным хроническим заболеванием во всем мире и связан с неблагоприятными социально-экономическими последствиями [1].

По более ранним прогнозам, к 2040 г. численность взрослого населения с СД должна будет увеличиться до 642 млн человек, из которых 90% с СД 2-го типа (СД2) [2]. Однако, по данным атласа Международной федерации диабета, уже на 2021 г. заболеваемость СД составила 537 млн человек, а к 2030 г. их число достигнет 643 млн и 783 млн к 2045 г. [3, 4].

СД общепризнан как основной фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а пациенты с СД2 имеют более высокую частоту сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по сравнению с другими патологиями [1].

Известно, что гипергликемия является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [3].

Кроме того, СД2 является одной из ведущих причин хронической болезни почек (ХБП) и терминальной почечной недостаточности (ТПН). В то же время более чем у 40% людей с диабетом может развиваться ХБП [5]. Также известно, что ХБП ассоциирована с повышенным сердечно-сосудистым риском (ССР), который возрастает по мере ухудшения почечной функции [6].

В реальной клинической практике врачи сталкиваются с проблемой выбора при назначении новых сахароснижающих препаратов у пациентов с СД2 и высоким ССР. Длительное время в российских и зарубежных клинических рекомендациях в качестве терапии 1-й линии для пациентов с СД2 рассматривается метформин. По клиническим рекомендациям 2019 г. Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (ЕАСД, EASD) назначение метформина следует рассматривать у пациентов с избыточной массой тела и СД2 без ССЗ и с умеренным ССР [3]. Кроме того, изучение новых патогенетических механизмов, которые отвечают за поддержание хронической гипергликемии, способствовало в последние годы созданию новых классов сахароснижающих препаратов (ССП) [7]. Среди них такой перспективный класс СПП, блокирующих почечную реабсорбцию глюкозы, как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). Данный механизм ингибирования иНГЛТ-2 способствует не только улучшению гликемического контроля, но и оказывает кардио- и нефропротективные эффекты

у пациентов с СД2. Обладая уникальным механизмом действия, на уровне почки индуцируя хроническую глюкозурию, иНГЛТ-2 обеспечивают множество клинических преимуществ, включая снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), массы тела, артериального давления. Но особое внимание данная группа препаратов привлекла, когда продемонстрировала снижение сердечно-сосудистых и почечных событий у больных с СД2. Одним из препаратов иНГЛТ-2, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), является эртуглифлозин, который продемонстрировал хорошие эффекты в отношении гликемического контроля, снижения веса и снижения артериального давления [8, 9].

Механизм действия данной группы препаратов основан на блокировании реабсорбции избыточного количества глюкозы в проксимальных почечных канальцах и экскреции до 80 г глюкозы в сут. [10], что способствует снижению уровня HbA_{1c} в среднем на 0,8–0,9% [7].

Учитывая современные рекомендации, иНГЛТ-2 применяются у пациентов с СД2 как в монотерапии, так и в комплексе с другим сахароснижающим средством. Согласно Российским алгоритмам специализированной помощи больным СД от 2021 г., при выборе тактики лечения пациентов с СД2 и наличием факторов риска ССЗ или подтвержденных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) предпочтение отдается иНГЛТ-2 в сочетании с препаратом 1-й линии – метформином [7].

В то же время Американская ассоциация диабетологов (ADA) и Европейская ассоциация по изучению СД (EASD) в феврале 2020 г. представили совместные рекомендации по лечению СД2, согласно которым, вне зависимости от исходного уровня HbA_{1c} или индивидуальных целевых показателей гликемии, иНГЛТ-2 следует назначать в дополнение к метформину пациентам с СД2 и сердечной недостаточностью (СН), особенно со сниженной фракцией выброса (ФВ), при наличии или отсутствии АССЗ [11].

ЭРТУГЛИФЛОЗИН

Эртуглифлозин является недавно одобренным высокоселективным иНГЛТ-2, разработанным для лечения СД2 [12]. Эффект препарата является дозозависимым. Блокируя обратный захват глюкозы из первичной мочи, он приводит почти к максимальной глюкозурии у пациентов с СД2 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 раз в сут., независимо от приема пищи, что является весомым фактором приверженности пациентов к лечению. Эртуглифлозин не ингибирует, не инактивирует и не индуцирует изоферменты CYP450, что дает возможность рекомендовать данный препарат одновременно с другими лекарственными средствами [12].

С целью оценки эффективности и безопасности эртуглифлозина была запланирована и практически в полном объеме реализована обширная программа исследований III фазы VERTIS.

Так, в исследовании S.G. Terra et al. (VERTIS MONO) оценивали влияние эртуглифлозина на уровень гликемии при добавлении к немедикаментозной терапии у пациентов, которые не достигли целевых показателей компенсации СД2 на фоне только диетотерапии и модификации образа жизни. После 26 нед. комплексного лечения уровень HbA_{1c} снизился по сравнению с исходными показателями на 0,99 и 1,16% для доз эртуглифлозина 5 мг и соответственно 15 мг [13]. На фоне приема эртуглифлозина продемонстрировано значительное снижение уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) и постпрандиальной гликемии. Важно отметить, что достигнутое улучшение гликемического контроля отмечалось на протяжении всего 52-нед. периода исследования [14, 15].

Также было проведено еще одно клиническое рандомизированное исследование (VERTIS MET) для оценки эффективности при применении эртуглифлозина у пациентов с СД2, получавших метформин. На фоне проведения комплексного лечения после 26 нед. среднее изменение по сравнению с исходным уровнем HbA_{1c} составило -0,7 и -0,9% для эртуглифлозина 5 и 15 мг соответственно [15, 16].

Представляют интерес результаты другого исследования (VERTIS SITA), в котором оценивались эффективность и безопасность комбинации эртуглифлозина и ситаглиптина по сравнению с плацебо у пациентов с СД2, с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена на фоне немедикаментозной терапии [17]. Продemonстрировано, что через 26 нед. терапии уровень HbA_{1c} снизился в группах рандомизированных для плацебо на 0,4%. В группе, где пациенты получали комбинацию эртуглифлозина 5 мг и ситаглиптина 100 мг, снижение значения HbA_{1c} составило 1,6%. В то же время на фоне приема эртуглифлозина 15 мг и ситаглиптина 100 мг – уровень HbA_{1c} снизился на 1,7%. Кроме того, показатели ГПН и постпрандиальной гликемии были значительно снижены в группах, где пациенты принимали эртуглифлозин в добавлении к ситаглиптину по сравнению с плацебо [17].

В другом 52-нед. исследовании (VERTIS SU) оценивали безопасность и эффективность эртуглифлозина по сравнению с глимепиридом у пациентов с СД2 в комбинации с метформином, при недостаточном контроле гликемии на фоне приема метформина. Продemonстрировано снижение значений HbA_{1c} на 0,6, 0,6 и 0,7% в группах пациентов, которые получали 5 мг эртуглифлозина, 15 мг эртуглифлозина и глимепирид соответственно [18].

Так, выявленное снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с исходными показателями (на 52-й нед. исследования) было сопоставимо в группе эртуглифлозина 5 мг (-0,6%; $n = 448$), в группах эртуглифлозина 15 мг (-0,6%; $n = 440$) и глимепирида, средняя доза которого составила 3,0 мг (-0,7%; $n = 437$). В данных исследуемых группах на 52-й нед. исследования уровень HbA_{1c} менее 7,0% был достигнут у 34,4, 38,0 и 43,5% пациентов соответственно, что сопровождалось снижением ГПН на 1,0, 1,3, и 0,9 ммоль/л относительно исходных показателей. Существенные различия были продемонстрированы в отношении влияния и на массу тела. Так, после 52 нед. лечения по сравнению с исходными данными масса тела снизилась на 3,0 кг в группе эртуглифлозина 5 мг и на 3,4 кг в группе пациентов, которые принимали 15 мг эртуглифлозина, и отмечено увеличение на 0,9 кг в группе пациентов на фоне терапии глимепирида. Подобная тенденция была выявлена в отношении влияния исследуемых препаратов на показатели систолического артериального давления (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. Кроме того, частота симптоматической гипогликемии была выше при применении глимепирида. Следовательно, эртуглифлозин не уступает глимепириду в отношении снижения уровня HbA_{1c} при добавлении к метформину у пациентов с СД2. Данные результаты были подтверждены и в другом исследовании [19].

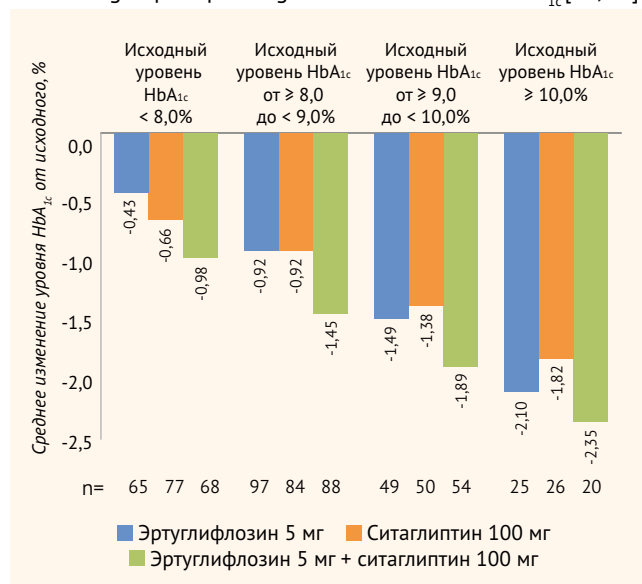
Таким образом, было продемонстрировано, что комбинация метформина и эртуглифлозина в дозе 15 мг не уступала схеме совместного применения глимепирида и метформина в отношении снижения уровня HbA_{1c} через 52 нед. лечения. Обе исследуемые дозы эртуглифлозина обеспечивали клинически значимый гликемический контроль и приводили к снижению как массы тела, так и показателей САД. По сравнению с глимепиридом эртуглифлозин имел более низкую частоту симптоматической гипогликемии, документально подтвержденной и тяжелой гипогликемии.

Оценка эффективности комбинации эртуглифлозина с ситаглиптином при добавлении каждого из препаратов к метформину проводилась в исследовании VERTIS FACTORIAL [19]. На фоне проведенной 26-нед. терапии отмечено значительное снижение уровня HbA_{1c} в группах, которые получали комбинацию эртуглифлозина 5 мг или 15 мг с ситаглиптином 100 мг/сут (-1,5% для обоих; $n = 243$ и 244).

В группах, где добавляли к метформину эртуглифлозин 5 мг (1,0%; $n = 250$), или эртуглифлозин 15 мг (1,1%; $n = 248$), или ситаглиптин 100 мг (1,1%; $n = 247$), показатели эффективности были менее значимыми. Так, на 26-й нед. терапии доля пациентов, достигших уровня HbA_{1c} менее 7,0%, была существенно выше в группах совместного применения эртуглифлозина с ситаглиптином (рис. 1), чем в группах, где только добавлялся эртуглифлозин (5 или 15 мг) или ситаглиптин к метформину ($p < 0,001$ для всех сравнений) [20, 21].

В то же время исследование сердечно-сосудистой безопасности было продемонстрировано в протоколе

● **Рисунок 1.** Анализ сахароснижающей эффективности в подгруппах в зависимости от исходного уровня HbA_{1c} [20, 21]
 ● **Figure 1.** Analysis of the blood glucose lowering efficacy in the subgroups depending on the initial level of HbA_{1c} [20, 21]



VERTIS CV (Cardiovascular outcomes following ertugliflozin treatment in type 2 diabetes mellitus participants with vascular disease), оценивающего сердечно-сосудистые исходы эртуглифлозина у пациентов с СД2, результаты которого впервые были представлены на конгрессе ADA в июне 2020 г.

Исследование VERTIS CV – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое управляемое событиями исследование фазы III в параллельных группах, которое включало основное исследование сердечно-сосудистых исходов и 3 дополнительных исследования гликемии. Включено было 8 246 пациентов с СД2 и АССЗ, которые были рандомизированы в группы плацебо или эртуглифлозина 5 или 15 мг. Так, средний возраст составил 64 года, средняя продолжительность СД2 – 12,9 года, средние значения индекса массы тела – 32,0 кг/м² и уровень HbA_{1c} в интервале между 7,0 и 10,5% (среднее значение 8,2%) [22].

Отличительной особенностью исследования VERTIS CV послужило включение больных только с АССЗ (99,9% пациентов), что сопоставимо с характеристикой пациентов в исследовании EMPA-REG OUTCOME, а также наибольший процент больных с СН (23,7% пациентов) по сравнению с предыдущими протоколами (EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI-58 и CANVAS). Характерной чертой результатов исследований EMPA-REG OUTCOME и CANVAS в исследовании VERTIS CV стало то, что не было зафиксировано преимущество назначения эртуглифлозина в отношении снижения частоты наступления первичной конечной точки – неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) (относительный риск (ОР) 0,97; 95% ДИ 0,85–1,11; $p < 0,001$). Анализ данных комбинированной конечной точки, включающей в себя наступление сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН, также не продемонстрировал превосход-

ства эртуглифлозина по сравнению с плацебо (ОР 0,88; 95% ДИ 0,75–1,03; $p = 0,11$ для доказательства «превосходства»). Так, частота наступления сердечно-сосудистой смерти достоверно не снизилась на фоне применения данного препарата (ОР 0,92; 95% ДИ 0,77–1,11; $p = 0,39$). Примечательно, что частота госпитализации по поводу СН в исследовании VERTIS CV уменьшилась на 30% (ОР 0,7; 95% ДИ 0,54–0,9; $p = 0,006$ для доказательства «превосходства») в основной группе по сравнению с группой контроля. Следовательно, результаты исследования, оценивающего сердечно-сосудистые исходы эртуглифлозина, продемонстрировали, что снижение частоты госпитализации по поводу СН является уникальным эффектом группы иНГЛТ-2 [22].

Также представляет интерес 18-нед. субисследование (VERTIS CV substudy) пациентов, которым добавляли эртуглифлозин к инсулинотерапии (≥ 20 ЕД/сут).

Из 8 246 пациентов, рандомизированных в VERTIS CV, 1 065 были включены в субстадию: 68,2% мужчин, средние значения возраста 64,8 года, длительность заболевания СД2) 16,7 года, HbA_{1c} 8,4%. Основная цель субисследования состояла в том, чтобы оценить влияние эртуглифлозина по сравнению с группой плацебо на HbA_{1c} , а также оценить безопасность и переносимость эртуглифлозина. Вторичной целью была оценка влияния эртуглифлозина на уровень глюкозы в ГПН, массу тела, уровень HbA_{1c} , САД, диастолическое артериальное давление (ДАД), также учитывали дозу получаемого инсулина.

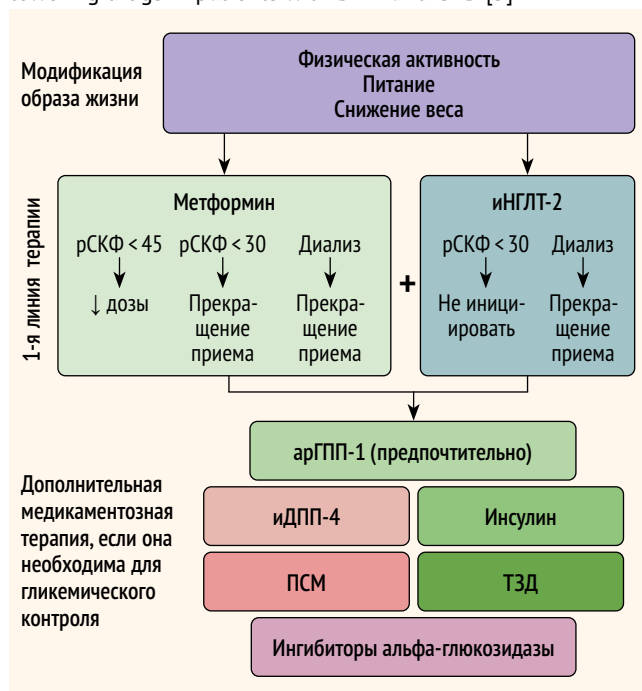
Продemonстрировано то, что добавление эртуглифлозина к инсулину (≥ 20 ЕД/сут) у пациентов с СД2 и АССЗ обеспечило клинически значимое улучшение гликемического контроля, а также способствовало снижению массы тела и САД по сравнению с группой плацебо у пациентов с СД2 и ССЗ. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ), связанными с лечением, были генитальные кандидозные инфекции у женщин (3,5%). Частота симптоматической гипогликемии была одинаковой в разных группах лечения [23].

ПРИМЕНЕНИЕ ЭРТУГЛИФЛОЗИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХБП

Долгое время основой профилактики и лечения АССЗ и ХБП являлась коррекция таких модифицируемых параметров, как контроль липидов, артериального давления, глюкозы, модификация образа жизни и питания, отказ от курения. В дополнение к указанным стратегиям профилактики и лечения СД и его осложнений за последние годы появились новые препараты и технологии. Среди них следует отметить особую роль иНГЛТ-2 в профилактике и лечении ХБП у пациентов с СД.

Общество KDIGO (Болезнь почек: улучшение глобальных результатов, Kidney Disease: Improving Global Outcomes) в 2020 г. на основании имеющихся данных обновило клиническое руководство по ведению диабета при ХБП и внесло рекомендации по приоритетам иНГЛТ-2 как препаратов 1-й линии терапии наряду с препаратами метформина (рис. 2) [5].

- **Рисунок 2.** Лечебный алгоритм подбора сахароснижающих препаратов у больных СД2 и ХБП [5]
 ● **Figure 2.** Therapeutic algorithm for selecting blood glucose lowering drugs in patients with DM2 and CKD [5]



Примечание. арГПП-1 – агонисты рецепторов ГПП-1; ТЗД – тиазолидиндионы; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ПСМ – производные сульфонилмочевины.

Данные недавно завершившихся исследований, которые легли в основу современных клинических рекомендаций, свидетельствуют о том, что иНГЛТ-2 способны оказывать долгосрочное положительное влияние на почечные исходы [5, 7, 24–26]. В ранее упомянутое исследование VERTIS CV были включены пациенты с СД2 и установленным АССЗ с исходной рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Помимо сердечно-сосудистых событий в исследовании VERTIS CV были проанализированы почечные исходы.

В данном исследовании отношение рисков смерти от почечных причин составило 0,92, а заместительная почечная терапия или удвоение уровня креатинина в сыворотке крови – 0,81 (95,8% ДИ от 0,63 до 1,04). Таким образом, значительного преимущества эртуглифлозина в отношении почечного комбинированного исхода (смерть от почечных причин, заместительная почечная терапия или удвоение уровня креатинина в сыворотке) не наблюдалось. В то же время предыдущие исследования других ингибиторов НГЛТ-2 показали последовательное снижение риска как альбуминурии, так и клинических почечных комбинированных исходов. Однако следует учесть тот момент, что определения почечных конечных точек различаются в разных исследованиях, следовательно оправдан дальнейший анализ исследования VERTIS CV с учетом этих особенностей [24, 25, 27–29].

Безопасность и эффективность эртуглифлозина также оценивали в двойном слепом рандомизированном исследовании VERTIS RENAL в течение 52 нед. у пациентов

с ХБП. В данном исследовании приняли участие 468 пациентов с исходным средним значением гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 8,2% и 3-й стадией ХБП (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) составила ≥ 30 , но < 60 мл/мин/1,73 м²).

Умеренное снижение средней рСКФ по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в группах, получавших эртуглифлозин на 6-й нед. (первое посещение после рандомизации), за которым последовало небольшое увеличение по сравнению с исходным уровнем с последующим сохранением ниже начальных значений до 52-й нед. лечения. Анализ через 2 нед. после завершения периода лечения по сравнению с начальными значениями показал, что рСКФ вернулась к исходному уровню. Аналогичные результаты были получены в дополнительном анализе, включавшем пациентов, досрочно прекративших прием исследуемого препарата. При анализе общей когорты пациентов доля по снижению рСКФ более чем на 30% по сравнению с исходным уровнем на 26-й и 52-й нед. была выше в группах, принимавших эртуглифлозин 5 мг и эртуглифлозин 15 мг (на 26-й нед. 10,3 и 8,7% соответственно; на 52-й нед. 13,5 и 14,0% соответственно), чем в группе плацебо (на 26-й нед. 2,6%, на 52-й нед. 7,3%). Снижение рСКФ $> 50\%$ не наблюдалось ни у одного пациента в группе 5 мг эртуглифлозина, у одного (0,7%) в группе эртуглифлозина 15 мг и у 2 пациентов (1,3%) в группе плацебо. Наблюдаемые в данном исследовании после прекращения лечения обратимые изменения рСКФ подтверждают фармакологическую активность эртуглифлозина в данной популяции пациентов, а также гипотезу о том, что снижение рСКФ, наблюдаемое при применении иНГЛТ-2, не является результатом повреждения почек и гемодинамически опосредовано. Связанные с почками НЯ (определяемые как острое повреждение почек, острая преренальная недостаточность или почечная недостаточность) были зарегистрированы в 0,6, 2,5 и 1,3% случаев соответственно. В целом в исследовании VERTIS RENAL эртуглифлозин показал хорошую переносимость, а профиль безопасности в значительной степени соответствовал таковому, наблюдаемому в клинических исследованиях 3-й фазы у пациентов с СД2 и нормальной функцией почек. Наблюдаемая более высокая частота гиповолемии в исследовании в том числе свидетельствует о фармакологической активности препарата у пациентов с ХБП 3-й стадии. Стоит отметить, что большая часть пациентов с гиповолемией принимали диуретики [30].

Механизмы иНГЛТ-2, способствующие нефропротекции, продолжают активно изучаться. Среди протекторных факторов называют усиление проксимального канальцевого натрийуреза, восстановление тубулогломерулярной связи и, как следствие, сокращение объема плазмы, а также снижение системной и канальцевой гипертензии. Использование иНГЛТ-2 также продемонстрировало способность ослабления оксидативного стресса и воспаления при ХБП на моделях.

В предварительном ретроспективном анализе исследования VERTIS RENAL была оценена связь между эртуглифлозином и циркулирующими биомаркерами повреж-

дения почечных канальцев, воспаления, фиброза, окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции у участников с СД2 и ХБП 3-й стадии. В данный анализ был включен 231 участник исследования VERTIS RENAL, который дал согласие на забор образцов для дополнительного анализа. Участники ретроспективного анализа с СД2 и ХБП 3-й стадии (рСКФ 30–60 мл/мин на 1,73 м²) были рандомизированы в группы эртуглифлозина (5 или 15 мг 1 раз в день) или плацебо. В нем изучалась связь между эртуглифлозином и циркулирующими биомаркерами повреждения почечных канальцев, воспаления, фиброза, окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции. Наиболее значимое наблюдение данного исследования было ассоциировано со снижением циркулирующих уровней KIM-1 (молекула повреждения почек 1, Kidney Injury Molecule-1) при лечении эртуглифлозином по сравнению с плацебо через 26 и 52 нед. (рис. 3), независимо от исходной функции почек, что дает предположение о канальцевых защитных эффектах молекулы. KIM-1 является биомаркером острого и хронического повреждения почечных канальцев. Таким образом, эртуглифлозин ассоциировался с устойчивым снижением KIM-1 у пациентов с СД2 и 3-й стадией ХБП независимо от исходной функции почек [31].

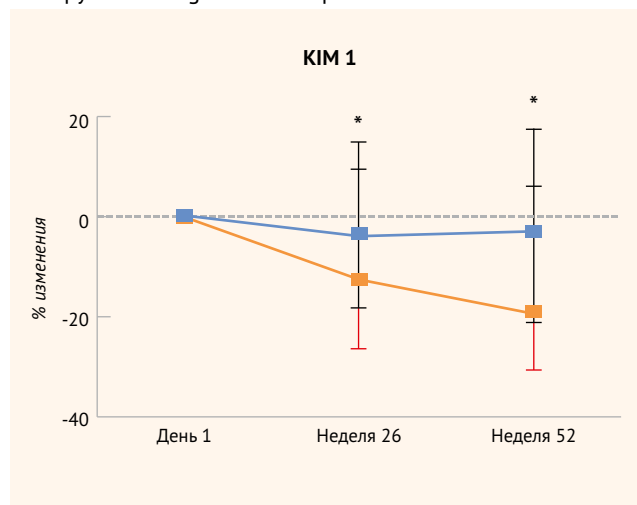
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты иНГЛТ-2 представляют собой современную группу сахароснижающей терапии, которые приводят к глюкозурии, снижению веса и значений HbA_{1c}.

Эртуглифлозин показал хороший профиль эффективности и безопасности, в том числе со стороны сердечно-сосудистых и почечных событий.

● **Рисунок 3.** Изменение молекулы-1 повреждения почек (KIM-1) после лечения эртуглифлозином и плацебо

● **Figure 3.** Change in kidney injury molecule-1 (KIM-1) after therapy with ertugliflozin and placebo



* $p < 0,05$

Эти данные были продемонстрированы в 7 рандомизированных исследованиях III фазы, включая VERTIS CV с участием пациентов с СД2 и установленным АССЗ и VERTIS RENAL с участием пациентов с СД2 и ХБП 3-й стадии.

Благодаря хорошему профилю эффективности и безопасности эртуглифлозин представляет собой еще один важный инструмент в управлении углеводного обмена у пациентов с СД2.

Поступила / Received 28.05.2022
Поступила после рецензирования / Revised 17.06.2022
Принята в печать / Accepted 22.12.2022



Список литературы / References

- Bommer C., Heesemann E., Sagalova V., Manne-Goeher J., Atun R., Barnighausen T. et al. The Global Economic burden of Diabetes in Adults Aged 20–79 Years: a Cost-Of-Illness Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):423–430. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30097-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30097-9).
- Chatterjee S., Khunti K., Davies M.J. Type 2 Diabetes. *Lancet.* 2017;389(10085):2239–2251. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2).
- Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2020;41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
- Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
- Eknoyan G., Lameire N., Wheeler D.C., Jadoul M., Winkelmayer W.C., Arici M. et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98(4S):S1–S115. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019>.
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Видулова О.К., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2021;24(1S):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R. et al. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(1S):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Markham A. Ertugliflozin: First Global Approval. *Drugs.* 2018;78(4):513–519. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0878-6>.
- Liu L., Shi F.H., Xu H., Wu Y., Gu Z.C., Lin H.W. Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2022;12:752440. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.752440>.
- Gerich J. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med.* 2010;27(2):136–142. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x>.
- Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., Rossing P., Mingrone G., Mathieu C. et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43(2):487–493. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>.
- 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. <https://doi.org/10.1111/dom.13116>.
- 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. <https://doi.org/10.1111/dom.12888>.
- Aronson R., Frias J., Goldman A., Darekar A., Laurant B., Terra S.G. Long-term efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in patients with inadequately controlled T2DM despite diet and exercise: VERTIS MONO extension study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(6):1453–1460. <https://doi.org/10.1111/dom.13251>.
- Kovacic N., Chavez B. Ertugliflozin (Steglatro): A New Option for SGLT2 Inhibition. *P. T.* 2018;43(12):736–742. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559584/>.

16. Rosenstock J., Frias J., Pall 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. <https://doi.org/10.1111/dom.13103>.
17. 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. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0358-0>.
18. 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. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0354-4>.
19. Hollander P., Hill J., Johnson J., Wei Jiang Z., Golm G., Huyck S. et al. Results of VERTIS SU extension study: Safety and efficacy of ertugliflozin treatment over 104 weeks compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(8):1335–1343. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1583450>.
20. Pratley R.E., Eldor R., Raji A., Golm G., Huyck S.B., Oiu 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. <https://doi.org/10.1111/dom.13194>.
21. 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. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-32-41>.
22. Salukhova V.V., Ilyinskaya T.A. New SGLT2 inhibitor ertugliflozin: safe and effective in the management of type 2 diabetes. *Meditinskiy Sovet.* 2020;(7):32–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-32-41>.
23. Cannon C.P., Pratley R., Dagogo-Jack S., Mancuso J., Huyck S., Masiukiewicz U. et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425–1435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>.
24. Lingvay I., Greenberg M., Gallo S., Shi H., Liu J., Gantz I. Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease using insulin: A VERTIS CV substudy. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(7):1640–1651. <https://doi.org/10.1111/dom.14385>.
25. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M., Fitchett D., Von Eynatten M., Matthews M. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323–334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>.
26. Neal B., Perkovic V., Matthews D.R. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2099. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1712572>.
27. The American Diabetes Association (ADA) "Standards of Medical Care in Diabetes" *Diabetes Care.* 2022;45(1):S1–S2. <https://doi.org/10.2337/dc22-SINT>.
28. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O., Kato E.T., Cahn A. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
29. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., Bompaint S., Heerspink H.J.L., Charytan D.M. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
30. Cherney D., Charbonnel B., Cosentino F., Dagogo-Jack S., McGuire D.K., Pratley R. et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia.* 2021;64(6):1256–1267. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05407-5>.
31. 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. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0337-5>.
32. Liu H., Sridhar V.S., Lovblom L.E., Lytvyn Y., Burger D., Burns K. et al. Markers of Kidney Injury, Inflammation, and Fibrosis Associated With Ertugliflozin in Patients With CKD and Diabetes. *Kidney Int Rep.* 2021;6(8):2095–2104. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.05.022>.

Информация об авторах:

Петунина Нина Александровна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; napetunina@mail.ru

Гончарова Екатерина Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; goncharova_ev@list.ru

Тельнова Милена Эдуардовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; milena.telnova@mail.ru

Кузина Ирина Александровна, ассистент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; mia986@mail.ru

Мартirosян Нарине Степановна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; narinarine@mail.ru

Сочнева Александра Юрьевна, ординатор кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1609-9645>; alexandrasochneva@gmail.com

Information about the authors:

Nina A. Petunina, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; napetunina@mail.ru

Ekaterina V. Goncharova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; goncharova_ev@list.ru

Milena E. Telnova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; milena.telnova@mail.ru

Irina A. Kuzina, Teaching Assistant of the Department of Endocrinology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; mia986@mail.ru

Narine S. Martirosyan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; narinarine@mail.ru

Alexandra Yu. Sochneva, Resident of the Department of Endocrinology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1609-9645>; alexandrasochneva@gmail.com