

# Аспекты безопасности сахароснижающих препаратов по результатам клинических исследований

Хохлов А. Л.<sup>1</sup> , Горелов К. В.<sup>2</sup> , Рыбачкова Ю. В.<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> – ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

<sup>2</sup> – Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор), Москва, Российская Федерация

## Аннотация

Представлены результаты и степень безопасности различных групп сахароснижающих препаратов. Цель работы — анализ безопасности применения агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), инсулинов и ингибиторов натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) по данным клинических исследований, опубликованных в научной литературе. Макрососудистые осложнения при сахарном диабете (СД) развиваются гораздо раньше, чем микрососудистые, и являются причиной смерти у 75–80% больных. Безопасность проводимой сахароснижающей терапии базируется на стабилизации её кардиоваскулярного эффекта. аГПП-1 (ликсисенатид) и иДПП-4 (алоглиптин) продемонстрировали положительное влияние на прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В качестве препаратов первой линии с позиции кардиоваскулярной безопасности при лечении пациентов СД 2-го типа с очень высоким сердечно-сосудистым риском выступают, наряду с метформином, селективные иНГЛТ-2, в частности эмпаглифлозин и аГПП-1 (лираглутид). Действие иНГЛТ-2 является глюкозозависимым, что обуславливает меньший риск развития гипогликемии и, соответственно, кардиоваскулярную безопасность для данного класса препаратов. Эмпаглифлозин предотвращает прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2-го типа, с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса независимо от наличия СД, обеспечивая целостный подход к лечению пациентов кардиологического профиля.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; сахароснижающие препараты; гипогликемия; безопасность; клинические исследования; сердечно-сосудистые осложнения

**Для цитирования:** Хохлов А. Л., Горелов К. В., Рыбачкова Ю. В. Аспекты безопасности сахароснижающих препаратов по результатам клинических исследований. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(2):63–74. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0016>

Поступила: 08 апреля 2023 г. Принята: 10 апреля 2023 г. Опубликовано: 20 мая 2023 г.

## Aspects of the safety of hypoglycemic drugs according to the results of clinical trials

Khokhlov A. L.<sup>1</sup> , Gorelov K. V.<sup>2</sup> , Rybachkova J. V.<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

<sup>2</sup> – Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor), Moscow, Russian Federation

## Abstract

The results and the degree of safety of various groups of hypoglycemic drugs are presented. The current work analyzes the safety of the use of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists, dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4) inhibitors, insulins, and inhibitors of sodium glucose cotransporter type 2 (iSGLT-2) according to clinical studies published in the scientific literature. Macrovascular complications in diabetes mellitus (DM) develop much earlier than microvascular complications and are the cause of death in 75–80% of patients. The safety of ongoing hypoglycemic therapy is based on the stabilization of its cardiovascular effect. GLP type 1 receptor agonists (lixisenatide) and DPP-4 idiopathic agonists (alogliptin) demonstrated a positive effect on the prognosis of patients with cardiovascular diseases. In addition to metformin, selective sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, in particular empagliflozin and GLP type 1 analogs, act as first-line drugs from the position of cardiovascular safety in the treatment of patients with type 2 diabetes with a very high cardiovascular risk (liraglutide). The action of iSGLT-2 is glucose-dependent, which leads to a lower risk of hypoglycemia and, accordingly, cardiovascular safety for this class of drugs. Empagliflozin prevents the progression of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes, with heart failure with reduced ejection fraction, regardless of the presence of diabetes, providing a holistic approach to the management of patients with a cardiac profile.

**Keywords:** diabetes mellitus; hypoglycemic drugs; hypoglycemia; safety; clinical researches; cardiovascular complications

**For citation:** Khokhlov AL, Gorelov KV, Rybachkova JV. Aspects of the safety of hypoglycemic drugs according to the results of clinical trials. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(2):63–74. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0016>

Received: April 08, 2023. Accepted: April 10, 2023. Published: May 20, 2023.

## Введение

Сахарный диабет (СД) 2-го типа, независимо от других факторов риска, ассоциирован с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Имеются убедительные данные о взаимосвязи гипергликемии и высокой частоты кардиоваскулярных осложнений. Несмотря на большой спектр существующих в настоящее время групп сахароснижающих препаратов, каждая из них в той или иной степени связана с неблагоприятными событиями со стороны сердечно-сосудистой системы. Согласно результатам проведённых клинических исследований, были продемонстрированы кардиопротекторные свойства некоторых препаратов. Их применение, по-видимому, должно базироваться на учёте конкретной клинической ситуации.

**Цель работы** — анализ безопасности применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и ингибиторов натрийглюкозного котранспортера 2-го типа по данным клинических исследований, опубликованных в научной литературе.

## Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1)

Согласно современным алгоритмам терапии СД, возможно использовать для лечения этого заболевания аГПП-1, являющиеся стимулятором  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

Одним из первых представителей класса аГПП-1 является эксенатид. Препарат не вызывает гипогликемию, однако его применение ограничено вследствие имеющихся нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — в 30–45% случаев отмечались диспептические явления (тошнота, рвота, диарея), хотя со временем их выраженность уменьшалась. В плацебо-контролируемой части исследования AMIGO на фоне применения эксенатида выявлено двукратное увеличение случаев возникновения тошноты после того, как пациенты узнали, что они достоверно получают инъекции эксенатида [1].

В 30-недельном открытом рандомизированном контролируемом исследовании ( $n=627$ ), проведённом в 108 центрах в 17 странах, риск гипогликемии на фоне терапии эксенатидом был крайне низок и составлял около 11% по сравнению с 7% в группе плацебо [2].

В опубликованных исследованиях отмечалась способность эксенатида уменьшать массу тела на 2–3 кг в течение 6 месяцев терапии, что, возможно, связано именно с влиянием на состояние ЖКТ. В настоящее время эксенатид разрешён к применению в комбинации с производными сульфонилмочевины (ПСМ), метформином и тиазолидиндионом (ТЗД).

## Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4)

Во многих клинических исследованиях наиболее частыми нежелательными реакциями при применении иДПП-4 являлись симптомы со стороны ЖКТ, такие как рвота и диарея, которые обычно купировались со временем [3, 4].

За последние годы иДПП-4 наряду с метформином рассматриваются как препараты первой линии в терапии СД. Хорошая переносимость, отсутствие прибавки массы тела и низкий риск развития гипогликемий при применении иДПП-4 обуславливают их значительное терапевтическое преимущество.

В настоящее время проведено три крупных исследований по оценке влияния иДПП-4 на кардиоваскулярную безопасность: SAVOR-TIMI (саксаглиптин), EXAMINE (алоглиптин) и TECOS (ситаглиптин).

В исследовании SAVOR, включившем 16492 пациента, продолжительностью 2,5 года, риск смерти от ССЗ составил 7,3% в группе саксаглиптина и 7,2% в группе плацебо; риск всех нефатальных сердечно-сосудистых событий — 12,8 и 12,4% соответственно. Применение саксаглиптина увеличивало риск госпитализаций из-за декомпенсации сердечной недостаточности на 27% ( $p=0,007$ ) через 6 месяцев приёма препарата [5].

В рандомизированном клиническом исследовании EXAMINE, включающем 5380 больных с СД 2-го типа, перенёсших острый коронарный синдром, алоглиптин в сравнении с плацебо в комбинации с терапией в течение 18 месяцев наблюдения продемонстрировал нейтральный эффект по отношению к первичной конечной точке (сердечно-сосудистой смертности, нефатальному инфаркту миокарда (ИМ) и нефатальному инсульту). Частота развития событий первичной конечной точки в группе алоглиптина составила 305 (11,3%) эпизодов и была сопоставима с группой плацебо — 316 (11,8%) эпизодов [6].

В исследовании TECOS у больных с СД 2-го типа ( $n=14671$ ) с сердечно-сосудистой патологией на протяжении 3 лет ситаглиптин проявил нейтральный эффект в отношении первичной конечной точки (11,4% пациентов в группе ситаглиптина и 11,6% пациентов в группе плацебо). Аналогичный результат получен и в отношении вторичной комбинированной конечной точки [7].

Согласно проведённым исследованиям, ситаглиптин обладает самым высоким профилем безопасности по сравнению с саксаглиптином и алоглиптином. Отмечены его преимущества в отношении сердечно-сосудистой безопасности, снижения риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), улучшения гликемического контроля и снижения частоты эпизодов гипогликемии,

а также в отношении сокращения дозы инсулина и риска развития панкреатита, рака поджелудочной железы.

Результаты метаанализов и рандомизированных клинических исследований не позволяют использовать иДПП-4 у больных СД 2-го типа при наличии ХСН или факторов риска её развития, и прежде всего у лиц с ишемической болезнью сердца и перенесённым ИМ.

В марте 2022 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих алоглиптин, информацией о риске развития следующих нежелательных реакций: обстипации, кишечной непроходимости, острой печёночной недостаточности, повышения уровня печёночных ферментов, тяжёлой и инвалидизирующей артралгии, рабдомиолиза, тубулоинтерстициального нефрита [8–10].

### Ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2)

Одними из самых перспективных и современных классов сахароснижающих препаратов в настоящее время являются иНГЛТ-2. Благодаря уникальному механизму действия в виде развития лекарственно-индуцированной глюкозурии и снижения почечного порога глюкозы, данный класс препаратов обладает множеством преимуществ в лечении СД, а именно приводит к снижению уровня  $HbA_{1c}$ , мочевой кислоты, массы тела и артериального давления.

Наиболее важными осложнениями терапии иНГЛТ-2 являются урогенитальные инфекции, которые встречаются у 30% женщин и в меньшей степени у мужчин [11]. По данным метаанализа, инфекции мочевыводящих путей (ИМП) и инфекции половых органов были более распространены среди пациентов, получающих иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получающими плацебо (отношение шансов (ОШ) для ИМП: 1,34 (95% ДИ: 1,03–1,74) и для половых инфекций: 3,50 (95% ДИ: 2,46–4,99)) [12]. Заболеваемость половыми инфекциями была выше у женщин (вульвовагинит), чем у мужчин (баланит) [13, 14].

Анализ клинических исследований безопасности иНГЛТ-2 показал повышенный риск генитальных инфекций [15]. Действительно, все препараты данного класса (канаглифлозин, эмпаглифлозин, дапаглифлозин) продемонстрировали увеличение риска развития инфекций мочеполового тракта [13].

Частота гипогликемических эпизодов изучалась в трёх исследованиях [16–18]. По сравнению с пла-

цебо лечение иНГЛТ-2 приводило к незначительным различиям в частоте гипогликемии.

В одной из работ выявлен более высокий риск развития гипотонии на фоне терапии иНГЛТ-2 в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [19].

По результатам пострегистрационного применения иНГЛТ-2 сообщалось о серьёзных случаях диабетического кетоацидоза [20].

Следует отметить, что большинство зарегистрированных случаев эугликемического кетоацидоза, связанных с приёмом иНГЛТ-2, имели место у пациентов с СД 1-го типа и редко наблюдались у пациентов с СД 2-го типа [21].

Off-label использование иНГЛТ-2 у пациентов с СД 1-го типа постепенно растёт, поскольку иНГЛТ-2 эффективны у этих пациентов, улучшая средние значения гликемии, постпрандиальную гипергликемию, снижают вариабельность гликемии и позволяют снизить дозы инсулина [22].

Метаанализ 18 рандомизированных контролируемых исследований ( $n > 15000$ ) продемонстрировал увеличение уровня магния в сыворотке крови у пациентов без хронической болезни почек на фоне приёма иНГЛТ-2 (канаглифлозин, эмпаглифлозин, дапаглифлозин и ипраглифлозин) [23].

Также отмечено, что иНГЛТ-2 могут изменять гомеостаз кальция и фосфора с развитием вторичного гиперпаратиреоза, вызванного повышенной реабсорбцией фосфора, тем самым потенциально влияя на костную ткань и повышая риск переломов [24]. Увеличение частоты переломов наблюдалось при применении канаглифлозина через 12 недель после начала терапии в исследовании CANVAS [25]. В объединённом анализе частота переломов была выше при приёме канаглифлозина (2,7%) по сравнению с группами, не принимавшими канаглифлозин (1,9%), в общей популяции (9 рандомизированных клинических исследований,  $n = 10194$ ) [25].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME частота переломов костей в течение 3-летнего наблюдения была схожей при применении эмпаглифлозина в дозах 10 и 25 мг/сутки (3,9% и 3,7%) и плацебо [26].

Ампутации чаще встречались у пациентов с наличием в анамнезе облитерирующих заболеваний периферических сосудов, а также ампутаций [27].

При объединённом анализе данных 22 рандомизированных клинических исследований впервые случаи рака мочевого пузыря были зарегистрированы у большей доли пациентов, получавших дапаглифлозин (10/6045; 0,17%), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо или препарат сравнения (1/3512; 0,03%) [28].

В другом исследовании — DECLARE-TIMI 58 — наблюдалась более низкая частота рака мочевого пузыря при применении дапаглифлозина

по сравнению с плацебо [29]. Метаанализ 46 рандомизированных клинических исследований показал, что иНГЛТ-2 не были значимо связаны с повышенным риском развития рака по сравнению с препаратами сравнения [30].

Повышенный риск развития рака мочевого пузыря или молочной железы не отмечен ни для канаглифлозина, ни для эмпаглифлозина [31].

В последнее время появились опасения относительно повышенного риска острого почечного повреждения (ОПП). В исследовании EMPA-REG OUTCOME терапия эмпаглифлозином не увеличивала риск ОПП (1% для объединённой группы эмпаглифлозина против 1,6% для группы плацебо) или почечных нежелательных явлений по сравнению с плацебо (5,2% для объединённой группы эмпаглифлозина против 6,6% для группы плацебо).

Ассоциированное с иНГЛТ-2 увеличение гематокрита связано с возможным увеличением рисков инсульта [32]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME различия между группой эмпаглифлозина и группой плацебо не достигли статистической значимости (для группы эмпаглифлозина  $p=0,26$  для фатального инсульта;  $p=0,16$  для нефатального инсульта). Также не было различий в риске повторных, фатальных инсультов или транзиторных ишемических атак при применении эмпаглифлозина по сравнению с плацебо. Пациенты с наибольшим увеличением гематокрита или наибольшим снижением систолического артериального давления не имели повышенного риска развития инсульта [33].

Что касается кардиоваскулярной безопасности, в настоящее время эмпаглифлозин является единственным препаратом для лечения СД 2-го типа, который продемонстрировал способность снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и уровень смертности от них [34, 35].

Результаты проведённых исследований показывают, что эмпаглифлозин предотвращает прогрессирование ССЗ у пациентов с СД 2-го типа, с ХСН со сниженной фракцией выброса независимо от наличия СД, обеспечивая целостный подход к лечению пациентов с ССЗ [36].

По результатам EMPEROR-Reduced, не было зафиксировано ни одного случая кетоацидоза, а частота гипогликемий была сопоставима с плацебо. Кроме того, отсутствовали клинически значимые различия с группой плацебо по частоте возникновения гиповолемии, гипотонии, нарушения функции почек и гиперкалиемии [36].

Согласно исследованию EMPA-RESPONSE-AHF частота побочных эффектов между группами значимо не различалась, но частота сердечно-сосудистых неблагоприятных событий значимо меньше среди пациентов, принимавших эмпаглифлозин (23% против 44%;  $p=0,046$ ) [37].

В марте 2022 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих эмпаглифлозин, информацией о риске развития обстипации [38].

Исходя из обширного клинического опыта применения эмпаглифлозина, можно утверждать, что препарат зарекомендовал себя как лекарственное средство с доказанной эффективностью и известным профилем безопасности.

Учитывая убедительные аргументы благоприятного влияния на сердечно-сосудистые события, в том числе ХСН, селективных иНГЛТ-2, прежде всего эмпаглифлозина, следует рассматривать эту группу сахароснижающих препаратов как первую линию, наряду с метформином, в лечении больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе при наличии ХСН.

При анализе результатов клинических исследований применения иНГЛТ-2 основной причиной для прекращения терапии отмечалось развитие нежелательных реакций. Так, в крупном метаанализе рандомизированных клинических исследований иНГЛТ-2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин), включающем 23 000 пациентов, у 15,4% развились побочные эффекты, которые потребовали прекращения дальнейшей терапии иНГЛТ-2 [39]. Краткое изложение результатов исследований применения иНГЛТ-2 (канаглифлозина, дапаглифлозина и эмпаглифлозина) в отношении снижения уровня  $HbA_{1c}$  и их безопасности представлено в табл. 1.

По данным Росздравнадзора, за 2020–2021 гг. всего зафиксировано на территории Российской Федерации и поступило в базу данных фармаконадзора в общей сложности 95758 сообщений о нежелательных реакциях (2021 г. — 35384 сообщения, 2022 г. — 60374 сообщения).

На группу гипогликемических препаратов, за исключением инсулинов, поступили 504 сообщения о развитии нежелательных реакций: в 2020 г. — 299 сообщений о развитии нежелательных реакций, в 2021 г. — 205 сообщений о развитии нежелательных реакций.

Наибольшее количество нежелательных реакций было зарегистрировано на метформин. 212 реакций поступило при применении препарата в виде монотерапии. Реакции выражались в основном в виде диареи, тошноты, рвоты, местных аллергических реакций, головокружения и возможной неэффективности лекарственного препарата. Полученные данные согласуются с данными в клинических исследованиях, поскольку нежелательные реакции со стороны ЖКТ встречаются достаточно часто при применении данного класса препаратов.





**Таблица 1. Краткое изложение результатов исследований применения ИНГЛТ-2 (канаглифлозина, дапаглифлозина и эмпаглифлозина) в отношении снижения уровня HbA<sub>1c</sub> и их безопасности**

Препарат, характеристика исследования	Применяемое лечение	Первичные конечные точки	Полученные результаты	
			Снижение HbA <sub>1c</sub>	Безопасность
Канаглифлозин				
<i>Inagaki N, et al., 2016 [40]</i>  Рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах	— канаглифлозин 100 мг — плацебо	Изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA <sub>1c</sub> ) от исходного уровня до 16-й недели	16-я неделя: — 0,97% (100 мг)	НЯ: 64,8%. Основные НЯ: снижение уровня глюкозы в крови, гипогликемия, поллакиурия и полиурия. Гипогликемия: 40%
<i>Rodbard HW, et al., 2016 [41]</i>  Рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование в параллельных группах (проводилось в 47 исследовательских центрах пяти стран)	— канаглифлозин 100 мг (увеличение дозы до 300 мг через 6 недель) — плацебо	Изменение HbA <sub>1c</sub> по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе	Неделя 26: — 0,91% (объединённые данные при дозах 100 мг и 300 мг)	НЯ: 39,8%. Основные НЯ: генитальные микотические инфекции. Гипогликемия: 3,7%
<i>Forst T, et al., 2014 [42]</i>  Рандомизированное двойное слепое плацебо- и активно-контролируемое исследование фазы III (проводилось в 74 центрах в 11 странах)	— канаглифлозин 100 мг — канаглифлозин 300 мг — плацебо	HbA <sub>1c</sub> , масса тела натощак, глюкоза плазмы и систолическое артериальное давление	Неделя 26: — 0,89% (100 мг) — 1,03% (300 мг)	НЯ: 69,9% (100 мг); 76,5% (300 мг). Основные НЯ: генитальные грибковые инфекции, НЯ, связанные с осмотическим диурезом и снижением объёма жидкости. Гипогликемия: 4,4% (100 мг); 6,1% (30,0 мг)
<i>Wilding JPH, et al., 2013 [43]</i>  Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III (проводилось в 85 исследовательских центрах в 11 странах)	— канаглифлозин 100 мг — канаглифлозин 300 мг — плацебо	Изменение HbA <sub>1c</sub> через 26 недель	26-я неделя: — 0,85% (100 мг) — 1,06% (300 мг)  52-я неделя: — 0,74% (100 мг) — 0,96% (300 мг)	НЯ: <4%. Основные НЯ: генитальные грибковые инфекции, НЯ, связанные с осмотическим диурезом. Гипогликемия: 33,8% (100 мг); 36,5% (300 мг)
<i>Lavalle-Gonzalez FJ, et al., 2013 [44]</i>  Рандомизированное двойное слепое плацебо- и активно-контролируемое исследование фазы III (проводилось в 169 центрах в 22 странах)	— канаглифлозин 100 мг — канаглифлозин 300 мг — ситаглиптин 100 мг — плацебо	Изменение HbA <sub>1c</sub> по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе	Неделя 26: — 0,79% (100 мг) — 0,94% (300 мг) Неделя 52: — 0,73% (100 мг) — 0,88% (300 мг)	НЯ: 72,3% (100 мг); 62,7% (300 мг). Основные НЯ: генитальная грибковая инфекция, НЯ, связанные с осмотическим диурезом. Гипогликемия: 6,8%
Дапаглифлозин				
<i>Eiichi Araki et al., 2016 [45]</i>  Многоцентровое рандомизированное двойное слепое, параллельные группы, плацебо-контролируемое исследование	— дапаглифлозин 5 мг в комбинации с метформином — плацебо в комбинации с метформином	Изменение HbA <sub>1c</sub> по сравнению с исходным уровнем на 16-й неделе	Неделя 16: — 0,55%	НЯ: 48,8%. Основные НЯ: назофарингит, поллакиурия, жажда. Гипогликемия: 19,5%

Таблица 1. Краткое изложение результатов исследований применения иНГЛТ-2 (канаглифлозина, дапаглифлозина и эмпаглифлозина) в отношении снижения уровня HbA<sub>1c</sub> и их безопасности

Препарат, характеристика исследования	Применяемое лечение	Первичные конечные точки	Полученные результаты	
			Снижение HbA <sub>1c</sub>	Безопасность
Дапаглифлозин				
<i>William T Cefalu, et al., 2015 [46]</i>  Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное исследование III фазы	— дапаглифлозин 10 мг — плацебо	Изменение по сравнению с исходным уровнем HbA <sub>1c</sub> , доля пациентов, достигших комбинированного снижения HbA <sub>1c</sub> >0,5% (5,5 ммоль/моль), массы тела >3% и систолического артериального давления (САД) >3 мм рт. ст.	Неделя 24: — 0,38%	НЯ: 73,9%. Серьёзные НЯ: нарушения со стороны сердца, головокружение, назофарингит, гипогликемия: 25,2%
<i>Linong Ji, et al., 2014 [47]</i>  Фаза III, многоцентровое, параллельные группы, двойное слепое исследование	— плацебо — дапаглифлозин 5 мг — дапаглифлозин 10 мг	Изменение HbA <sub>1c</sub> на 24-й неделе	24-я неделя: — 1,04% (5 мг) — 1,11% (10 мг)	НЯ: 61,7% (5 мг); 60,9% (10 мг). Основные НЯ: назофарингит, инфекция мочевыводящих путей. Гипогликемия: 0,8% (5 мг); 0,8% (10 мг)
Эмпаглифлозин				
<i>Rosenstock J, et al., 2015 [48]</i>  Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование фазы IIb	— эмпаглифлозин 10 мг — эмпаглифлозин 25 мг — плацебо	Изменение по сравнению с исходным уровнем HbA <sub>1c</sub> на 18-й неделе	18-я неделя: — 0,6% (10 мг) — 0,7% (25 мг) 78-я неделя: — 0,5% (10 мг) — 0,6% (25 мг)	НЯ (на 78-й неделе): 85% (10 мг); 87% (25 мг). СНЯ: гипогликемия, назофарингит, инфекция мочевыводящих путей. Гипогликемия: на 18-й неделе: 20% (10 мг); 28% (25 мг), на 78-й неделе: 36% (10 мг); 36% (25 мг)
<i>Roden M, et al., 2015 [49]</i>  Фаза III, параллельные группы, рандомизированное двойное слепое исследование	— эмпаглифлозин 10 мг — эмпаглифлозин 25 мг — плацебо — ситаглиптин 100 мг	Изменение по сравнению с исходным уровнем HbA <sub>1c</sub> , массы тела и артериального давления на 76-й неделе	Неделя 76: — 0,65% (10 мг) — 0,76% (25 мг)	НЯ: 76,8% (10 мг); 78% (25 мг). Основные НЯ: гипергликемия, назофарингит, инфекция мочевыводящих путей. Гипогликемия: 0,9% (10 мг); 0,9% (25 мг)

На втором месте по частоте полученных нежелательных реакций выступает дапаглифлозин. При использовании препарата в виде монотерапии поступило 128 реакций. Реакции выражались в основном в виде кетоацидоза, гипер- и гипогликемии, повышения уровня трансаминаз. Согласно данным клинических исследований, случаи гипогликемии на фоне приёма дапаглифлозина возникали реже по сравнению с применением традиционных сахароснижающих препаратов с иным механизмом действия, таких как ПСМ. Частота возникновения диабетического кетоацидоза на фоне применения дапаглифлозина, согласно крупному международ-

ному рандомизированному плацебо-контролируемому исследованию DAPA-HF (n=2368), составила 0,1% случаев.

При назначении других представителей иНГЛТ-2, а именно эмпаглифлозина и ипраглифлозина, зарегистрировано 31 нежелательная реакция. 22 реакции поступили при использовании эмпаглифлозина в виде монотерапии. Реакции выражались в основном в виде крапивницы, отёков, головокружения и снижения массы тела.

В 9 случаях реакции на ипраглифлозин проявлялись в виде крапивницы, зуда и головокружения.

Согласно результатам пострегистрационного наблюдательного исследования STELLA-LONG TERM по оценке безопасности и эффективности долгосрочного применения ипраглифлозина в Японии [50], препарат продемонстрировал хорошую пе-

реносимость у японских пациентов с СД 2-го типа в условиях реальной клинической практики за 2-летний период наблюдения (см. табл. 2). Кроме того, применение препарата у пациентов с нарушением функции почек ассоциировалось с её улучшением.

**Таблица 2. Безопасность ипраглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (n=11051): анализ 3-летнего пострегистрационного наблюдательного исследования (STELLA-LONG TERM) [50]**

Безопасность	Частота (%)
Всего, n (%)	11 051 (100,00)
Нежелательная реакция на препарат (НРП)	2 129 (19,27)
Серьёзные НРП	210 (1,90)
<b>НРП, представляющие особый интерес</b>	
Гипогликемия	57 (0,52)
Инфекции половых органов	161 (1,46)
Инфекции мочевыводящих путей	170 (1,54)
Полиурия/поллакиурия	612 (5,54)
События, связанные с гиповолемией, включая дегидратацию	243 (2,20)
Нарушения со стороны почек	191 (1,73)
Нарушения со стороны печени	133 (1,20)
Переломы	4 (0,04)
Злокачественные новообразования	51 (0,46)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	67 (0,61)
Цереброваскулярные заболевания	48 (0,43)
Осложнения со стороны кожи	198 (1,79)
Кетоацидоз, события, связанные с повышением уровня кетоновых тел	7 (0,06)

На канаглифлозин и эртуглифлозин в базу данных фармаконадзора за указанный временной интервал нежелательных реакций не поступало.

Сообщений о нежелательных реакциях указанных препаратов, достоверно связанных с их применением, оказывающих негативное влияние на соотношение «польза-риск» их использования и служащих основанием для отмены государственной регистрации или приостановления применения, в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения не поступало.

В настоящее время в распоряжении российских врачей есть пять препаратов из класса иНГЛТ-2: дапаглифлозин, ипраглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин и эртуглифлозин. На данные препараты зарегистрировано в общей сложности 159 нежелательных реакций.

### Заключение

При сахарном диабете 2-го типа сердечно-сосудистые заболевания являются важнейшей причиной высокой смертности пациентов. Кардиоваскулярная безопасность сахароснижающих средств

становится определяющей при выборе тактики лечения данной патологии.

При оценке результатов многочисленных клинических исследований различных групп сахароснижающих препаратов аГПП-1 (ликсисенатид) и иДПП-4 (алоглиптин) продемонстрировали положительное влияние на прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В качестве препаратов первой линии с позиции кардиоваскулярной безопасности при лечении пациентов СД 2-го типа с очень высоким сердечно-сосудистым риском выступают, наряду с метформином, селективные иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин) и аГПП-1 (лираглутид). Действие иНГЛТ-2 является глюкозозависимым, что обуславливает меньший риск гипогликемии, и соответственно кардиоваскулярную безопасность для данного класса препаратов. Эмпаглифлозин предотвращает прогрессирование ССЗ у пациентов с СД 2-го типа, с ХСН со сниженной фракцией выброса независимо от наличия СД, обеспечивая целостный подход к лечению пациентов с ССЗ. Эмпаглифлозин зарекомендовал себя как лекарственное средство с доказанной эффективностью и известным профилем безопасности.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Хохлов А. Л. — анализ и интерпретация результатов работы, критический пересмотр содержания текста рукописи, участие в редактировании текста рукописи; Горелов К. В. — участие в разработке концепции, участие в редактировании текста рукописи; Рыбачкова Ю. В. — сбор данных литературы, написание текста рукописи, работа с источниками литературы, анализ и интерпретация полученных данных.

## Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Хохлов Александр Леонидович** — д. м. н., проф., член-корр. РАН, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

**e-mail:** al460935@yandex.ru

 <http://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

**Горелов Кирилл Витальевич** — зам. начальника управления — начальник отдела организации фармаконадзора Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

**e-mail:** kirillgorelov@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-5751-3347>

**Рыбачкова Юлия Владимировна** — к. м. н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

*Автор, ответственный за переписку*

**e-mail:** julia3111@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-8041-8770>

## Литература/References

1. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fine-man MS, Baron AD. Effects of exenatide (exen-din-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 May;28(5):1092–100. doi: 10.2337/diacare.28.5.1092. PMID: 15855572.

## ADDITIONAL INFORMATION

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

**Authors' participation.** All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Khokhlov AL — analysis and interpretation of the results of the work, critical revision of the content of the text of the manuscript, participation in editing the text of the manuscript; Gorelov KV — participation in the development of the concept, participation in editing the text of the manuscript; Rybachkova YuV — collection of literature data, writing the text of the manuscript, work with literature sources, analysis and interpretation of the data obtained.

## Financing

The work was carried out without sponsorship.

## ABOUT THE AUTHORS

**Khokhlov A. L.** — Doctor of Medical Sciences, Prof., Corresponding Member of the RAS, academician of the RAS, head. Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rector of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

**e-mail:** al460935@yandex.ru

 <http://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

**Gorelov K. V.** — Deputy Head of Department — Head of the Department for the Organization of Pharmacovigilance of the Department for the Organization of State Control of the Quality of Medical Products of the Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor)

**e-mail:** kirillgorelov@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-5751-3347>

**Rybachkova J. V.** — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

*Corresponding author*

**e-mail:** julia3111@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-8041-8770>

2. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, de Vries D, Hoogwerf BJ, MacConell L, Wolffenbuttel BH; 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Oct;37(10):2763–73.





- doi: 10.2337/dc14-0876. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25011946.
3. Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2012 Dec;14(12):1061–72. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01610.x. Epub 2012 May 17. PMID: 22519906.
  4. Gallwitz B. Emerging DPP-4 inhibitors: focus on linagliptin for type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2013;6:1–9. doi: 10.2147/DMSO.S23166. Epub 2013 Jan 4. PMID: 23319869; PMCID: PMC3540954.
  5. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2013 Oct 3;369(14):1317–26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684. Epub 2013 Sep 2. PMID: 23992601.
  6. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2013 Oct 3;369(14):1327–35. doi: 10.1056/NEJMoa1305889. Epub 2013 Sep 2. PMID: 23992602.
  7. Merck. Merck announces the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) met primary endpoint. Available at: [www.mercknewsroom.com/news-release/prescription-medicine-news/merck-announces-trial-evaluating-cardiovascular-outcomes-sit](http://www.mercknewsroom.com/news-release/prescription-medicine-news/merck-announces-trial-evaluating-cardiovascular-outcomes-sit). Дата обращения: 12.04.2023.
  8. NESINA (alogliptin benzoate). Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=160>. Дата обращения: 12.04.2023.
  9. KAZANO (alogliptin benzoate; metformin hydrochloride). Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=590>. Дата обращения: 12.04.2023.
  10. OSENI (alogliptin benzoate; pioglitazone hydrochloride). Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=589>. Дата обращения: 12.04.2023.
  11. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, Tamai I. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm. Drug Dispos.* 2014 Oct;35(7):391–404. doi: 10.1002/bdd.1909. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25044127; PMCID: PMC4223977.
  12. Carlson CJ, Santamarina ML. Update review of the safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin. Drug Saf.* 2016 Oct;15(10):1401–12. doi: 10.1080/14740338.2016.1216100. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27449721.
  13. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2014;16:984–93. doi: 10.1111/dom.12307
  14. Лебедев Д. А., Бабенко А. Ю. Применение ингибиторов натрийглюкозного ко-транспортера 2-го типа от результатов клинических исследований до практического применения в России. *Медицинский совет.* 2018; (16):100–8. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-100-108>. [Lebedev DA, Babenko AYU. Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors from clinical trial results to practical application in Russia. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2018; (16): 100–8. (In Russ.)].
  15. Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, Neal B. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 May;4(5):411–9. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00052-8. Epub 2016 Mar 18. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Sep;4(9):e9. PMID: 27009625.
  16. Henry RR, Thakkar P, Tong C, Polidori D, Alba M. Efficacy and Safety of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, as Add-on to Insulin in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015 Dec;38(12):2258–65. doi: 10.2337/dc15-1730. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26486192.
  17. Kuhadiya ND, Ghanim H, Mehta A, Garg M, Khan S, Hejna J, Torre B, Makdissi A, Chaudhuri A, Batra M, Dandona P. Dapagliflozin as Additional Treatment to Liraglutide and Insulin in Patients With Type 1 Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016 Sep;101(9):3506–15. doi: 10.1210/jc.2016-1451. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27490915.
  18. Pieber TR, Famulla S, Eilbracht J, Cescutti J, Soleymanlou N, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Kaspers S. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). *Diabetes Obes. Metab.* 2015 Oct;17(10):928–35.

- doi: 10.1111/dom.12494. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26080652; PMCID: PMC4745028.
19. Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr. Disord.* 2013 Dec 17;13:58. doi: 10.1186/1472-6823-13-58. PMID: 24341330; PMCID: PMC3883465.
  20. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015 Aug;100(8):2849–52. doi: 10.1210/jc.2015–1884. Epub 2015 Jun 18. PMID: 26086329; PMCID: PMC4525004.
  21. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2015 Sep;38(9):1687–93. doi: 10.2337/dc15–0843. Epub 2015 Jun 15. PMID: 26078479; PMCID: PMC4542270.
  22. Hine J, Paterson H, Abrol E, Russell-Jones D, Herring R. SGLT inhibition and euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jul;3(7):503–4. doi: 10.1016/S2213–8587(15)00204–1. Epub 2015 May 27. PMID: 26025388.
  23. Tang H, Zhang X, Zhang J, Li Y, Del Gobbo LC, Zhai S, Song Y. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia.* 2016 Dec;59(12):2546–51. doi: 10.1007/s00125-016-4101-6. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27628105.
  24. Meier C, Schwartz AV, Egger A, Lecka-Czernik B. Effects of diabetes drugs on the skeleton. *Bone.* 2016 Jan;82:93–100. doi: 10.1016/j.bone.2015.04.026. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25913633.
  25. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016 Jan;101(1):157–66. doi: 10.1210/jc.2015–3167. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26580237; PMCID: PMC4701850.
  26. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26378978.
  27. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016 Jan;101(1):157–66. doi: 10.1210/jc.2015–3167. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26580237; PMCID: PMC4701850.
  28. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Prescribing information: FARXIGA (dapagliflozin) tablets, for oral use. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/202293s017lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202293s017lbl.pdf). Дата обращения: 12.04.2023.
  29. Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Reply. *N. Engl. J. Med.* 2019 May 9;380(19):1881–2. doi: 10.1056/NEJMc1902837. PMID: 31067395.
  30. Tang H, Dai Q, Shi W, Zhai S, Song Y, Han J. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia.* 2017 Oct;60(10):1862–72. doi: 10.1007/s00125-017-4370-8. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28725912.
  31. Lin HW, Tseng CH. A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer. *Int. J. Endocrinol.* 2014;2014:719578. doi: 10.1155/2014/719578. Epub 2014 Aug 31. PMID: 25254045; PMCID: PMC4164126.
  32. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK, Vilsbøll T. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Nov 11;11(11):e0166125. doi: 10.1371/journal.pone.0166125. PMID: 27835680; PMCID: PMC5106000.
  33. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Fitchett D, Kohler S, Mattheus M, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE, Albers GW, Diener HC; EMPA-REG OUTCOME Investigators (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients). Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. *Stroke.* 2017 May;48(5):1218–25. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015756. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28386035; PMCID: PMC5404404.
  34. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. 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 May 14;37(19):1526–34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv728. Epub 2016 Jan 26. Erratum for: Eur. Heart J. 2016 May 14;37(19):1535–7. PMID: 26819227; PMCID: PMC4872285.
  35. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, Woerle HJ, Broedl UC, von Eynatten M, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Clinical Outcomes



- in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018 Jan 9;137(2):119–29. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28904068.
36. Батюшин М. М. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Роль эмпаглифлозина. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1S): 4349. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4349>. [Batyushin MM. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure and chronic kidney disease: the role of empagliflozin. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1S): 4349. (In Russ.)].
37. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, van Eck JWM, Heerspink HJL, Voors AA. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur. J. Heart Fail*. 2020 Apr;22(4):713–22. doi: 10.1002/ejhf.1713. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31912605.
38. JARDIANCE (empagliflozin). Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=323>. Дата обращения: 12.04.2023.
39. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab*. 2016 Aug;18(8):783–94. doi: 10.1111/dom.12670. Epub 2016 May 13. PMID: 27059700.
40. Inagaki N, Goda M, Yokota S, Maruyama N, Iijima H. Safety and efficacy of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: post hoc subgroup analyses according to body mass index in a 52-week open-label study. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2015;16(11):1577–91. doi: 10.1517/14656566.2015.1055250. PMID: 26104600.
41. Rodbard HW, Seufert J, Aggarwal N, Cao A, Fung A, Pfeifer M, Alba M. Efficacy and safety of titrated canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and sitagliptin. *Diabetes Obes. Metab*. 2016 Aug;18(8):812–9. doi: 10.1111/dom.12684. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27160639; PMCID: PMC5089595.
42. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, Stein P. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes. Metab*. 2014 May;16(5): 467–77. doi: 10.1111/dom.12273. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24528605; PMCID: PMC4237547.
43. Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruysse F, Usiskin K, Law G, Black S, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int. J. Clin. Pract*. 2013 Dec;67(12): 1267–82. doi: 10.1111/ijcp.12322. Epub 2013 Oct 13. PMID: 24118688; PMCID: PMC4282288.
44. Lavallo-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*. 2013 Dec;56(12):2582–92. doi: 10.1007/s00125-013-3039-1. PMID: 24026211; PMCID: PMC3825495.
45. Araki E, Onishi Y, Asano M, Kim H, Ekholm E, Johnsson E, Yajima T. Efficacy and safety of dapagliflozin in addition to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: Results of the interim analysis of 16-week double-blind treatment period. *J. Diabetes Investig*. 2016 Jul;7(4): 555–64. doi: 10.1111/jdi.12453. Epub 2016 Jan 22. PMID: 27181422; PMCID: PMC4931206.
46. Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, Gause- Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin's Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-Week Extension. *Diabetes Care*. 2015 Jul;38(7): 1218–27. doi: 10.2337/dc14-0315. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25852208; PMCID: PMC4831907.
47. Ji L, Ma J, Li H, Mansfield TA, T'joen CL, Iqbal N, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study. *Clin. Ther*. 2014 Jan 1;36(1):84–100. e9. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.11.002. Epub 2013 Dec 28. PMID: 24378206.
48. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ; EMPA-REG BASAL™ trial investigators. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes. Metab*. 2015 Oct;17(10):936–48. doi: 10.1111/dom.12503. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26040302; PMCID: PMC5034797.
49. Roden M, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Stella P, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG EXTEND™ MONO investigators. Safety, tolerability and effects on cardiomet-



abolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015 Dec 23;14:154. doi: 10.1186/s12933-015-0314-0. PMID: 26701110; PMCID: PMC4690334.

50. Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, Uno S. Real-World Evidence for Long-Term Safety and

Effectiveness of Ipragliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: final Results of a 3-Year Post-Marketing Surveillance Study (STELLA-LONG TERM). *Expert Opin. Pharmacother.* 2021 Feb;22(3):373–87. doi: 10.1080/14656566.2020.1817388. Epub 2020 Oct 3. Erratum in: *Expert Opin. Pharmacother.* 2021 Jul;22(10):i. PMID: 33012212.