

# КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИНГИБИТОРОВ SGLT-2 В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

УДК 616.379-008.64-085

Азимбегова С.Н.

Ассистент кафедры клинической фармакологии

Самаркандский Государственный Медицинский Университет

Узбекистан, Самарканд

## *Аннотация.*

*В статье представлен анализ клинико-фармакологических аспектов применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Рассмотрены механизмы действия, фармакокинетика, результаты крупных рандомизированных исследований, кардиопротективные и нефропротективные эффекты. Эффекты действия ингибиторов SGLT2 весьма разнообразны: это и диуретический, и гипотензивный, и метаболический, и антиремодулирующий эффекты, уменьшение инсулинорезистентности, улучшение энергетического метаболизма миокарда. Дальнейшие исследования подтвердили кардио- и нефропротективные эффекты ингибиторов SGLT2 и позволили зарегистрировать новые показания для их применения при сердечной недостаточности. Показано, что препараты класса снижают риск сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.*

*Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, SGLT-2, эмпаглифлозин, дапаглифлозин, кардиопротекция, нефропротекция.*

## **CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF SGLT-2 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Azimbegova S.N.

Assistant

Samarkand State Medical University

Uzbekistan, Samarkand

### ***Abstract.***

*The article presents an analysis of clinical and pharmacological aspects of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus. Mechanisms of action, pharmacokinetics, cardiovascular and renal outcomes are discussed. The effects of SGLT2 inhibitors are quite diverse: they include diuretic, antihypertensive, metabolic, and anti-remodeling effects, as well as reduction of insulin resistance and improvement of myocardial energy metabolism.*

*Further studies have confirmed the cardio- and nephroprotective effects of SGLT2 inhibitors and have made it possible to register new indications for their use in heart failure. SGLT-2 inhibitors significantly reduce cardiovascular mortality and hospitalization for heart failure.*

***Keywords:***

*type 2 diabetes mellitus, SGLT-2 inhibitors, empagliflozin, dapagliflozin, cardioprotection.*

## **Введение**

Сахарный диабет 2 типа (СД2) остается одной из ведущих причин инвалидизации и смертности. Современные рекомендации подчеркивают необходимость выбора терапии с доказанным влиянием на сердечно-сосудистый прогноз [American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024, Cosentino F., Grant P. et al. 2023 ESC Guidelines on diabetes. Eur Heart J. 2023 ].

В современной терапии сахарного диабета 2 типа (СД2) ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) закономерно заняли достойное место благодаря как своим позитивным сахароснижающим свойствам, так и выдающимся кардиоренометаболическим эффектам. Данные последних рандомизированных клинических исследований, таких как DAPA-HF, EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved, показавших пользу их применения при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью без учета наличия или отсутствия СД2, значительно расширяют ареал применения SGLT2 в практике врачей различных специальностей.

## **Механизм действия**

Ингибиторы SGLT-2 блокируют реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек, вызывая глюкозурию и снижение гликемии независимо от инсулина. Реабсорбция глюкозы идёт против градиента концентрации (так же, как и реабсорбция натрия). Ингибиторы SGLT2 реабсорбируют одну молекулу глюкозы и одну молекулу натрия, ингибиторы SGLT1 – одну

молекулу глюкозы и две молекулы натрия. Только при концентрации глюкозы в плазме примерно 9 ммоль/л, она начинает экскретироваться с мочой. При диабете развивается адаптивная реакция, направленная на сохранение энергетических ресурсов, которая заключается в повышении порогового уровня экскреции глюкозы – порог уходит выше 9 ммоль/л. При блокировании натрий-глюкозных ко-транспортёров глюкоза начинает экскретироваться в больших объёмах. Также соответственно повышается и экскреция натрия. Сердце в качестве энергетического субстрата использует свободные жирные кислоты, в то время как мышцы – преимущественно глюкозу. При развитии сердечной недостаточности баланс потребления кардиомиоцитов смещается в сторону увеличения потребления глюкозы. При ингибировании SGLT2 мы наблюдаем повышение уровня бета-гидроксибутирата, являющегося энергетически более выгодным субстратом, что восстанавливает баланс кардиоренального метаболизма, устраняя сдвиг от окисления жирных кислот и глюкозы в сторону использования кетоновых тел [Ferrannini E. Mechanisms of SGLT2 inhibitors. Nat Rev Endocrinol. 2017].

Препараты характеризуются высокой биодоступностью, применяются 1 раз в сутки, метаболизируются в печени и выводятся почками [Scheen A.J. Pharmacokinetics of SGLT2 inhibitors. Clin Pharmacokinet. 2019].

### **Клиническая эффективность**

Снижение HbA1c составляет 0,6–1,0%. В исследованиях EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 показано достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. [Zinman B. et al. Empagliflozin and cardiovascular outcomes. N Engl J Med. 2015].

В исследованиях CREDENCE и DAPA-СКД отмечено замедление прогрессирования ХБП и снижение альбуминурии [Packer M. et al. EMPEROR-Reduced. N Engl J Med. 2020].

### **Профиль безопасности**

Чаще всего регистрируются генитальные инфекции и полиурия. Редким осложнением является эугликемический кетоацидоз [Cannon C.P. et al. Ertugliflozin trial. N Engl J Med. 2020].

### **Заключение**

Ингибиторы SGLT-2 занимают важное место в терапии СД2 благодаря доказанному влиянию на кардиоренальный прогноз и хорошему профилю безопасности. Ингибиторы SGLT2 снижают уровень глюкозы и глюкозотоксичность, опосредованно улучшая функцию бета-клеток и чувствительность к инсулину.

Ингибиторы SGLT2 имеют впечатляющие результаты применения при уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваниях и достоверно снижают риск смертности от сердечно-сосудистых событий. Наиболее выраженные положительные эффекты данный класс препаратов демонстрирует при применении их при сердечной недостаточности, позволяя продлить жизнь пациентов, улучшить её качество и значительно сократить частоту госпитализаций. Ингибиторы SGLT2 продемонстрировали высокий профиль безопасности и переносимости.

Необходимо преодоление клинической инертности в назначении данного класса сахароснижающих препаратов, обеспечивающих сердечно-почечную защиту.

## Список литературы

1. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl.1):S1–S350. DOI:10.2337/dc24-Sint.
2. Cosentino F., Grant P. et al. 2023 ESC Guidelines on diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. DOI:10.1093/eurheartj/ehad192.
3. Ferrannini E. Mechanisms of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(8):495-507. DOI:10.1038/nrendo.2017.86.
4. Scheen A.J. Pharmacokinetics of SGLT2 inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(6):675-692. DOI:10.1007/s40262-018-0720-y.
5. Zinman B. et al. Empagliflozin and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128. DOI:10.1056/NEJMoa1504720.
6. Neal B. et al. Canagliflozin and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657. DOI:10.1056/NEJMoa1611925.
7. Wiviott S.D. et al. Dapagliflozin and CV outcomes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-357. DOI:10.1056/NEJMoa1812389.
8. McMurray J. et al. DAPA-HF Trial. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303.
9. Packer M. et al. EMPEROR-Reduced. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-1424. DOI:10.1056/NEJMoa2022190.
10. Cannon C.P. et al. Ertugliflozin trial. *N Engl J Med*. 2020;383:1425-1435. DOI:10.1056/NEJMoa2004967.