

УДК 615.015:616-08.379-008.64

¹ Хантакова Е.А., ¹ Хамнуева Л.Ю., ¹ Андреева Л.С., ² Токарева Н.П.

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА – РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ПРИМЕНЕНИЕ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ *Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России», 664003, г. Иркутск, улица Красного Восстания, 1;*

² *Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская орден «Знак почета» областная клиническая больница», 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100*

Резюме. В статье обсуждаются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа - инновационный класс сахароснижающих препаратов, используемых в терапии сахарного диабета 2 типа. Рассматривается широкий спектр фармакологического действия данной группы гипогликемизирующих препаратов – инсулиннезависимый механизм сахароснижающего действия, а также различные негликемические эффекты, в частности, кардиопротекция и нефропротекция. Приводится собственное наблюдение ведения пациента с сахарным диабетом 2 типа, получающего терапию дапаглифлозином в составе комбинированной сахароснижающей терапии; анализ гликемического контроля проведен на основании использования непрерывного суточного мониторинга глюкозы с использованием системы Medtronic MiniMed iPro2. Динамическое наблюдение за пациентом в течение 5 месяцев показало эффективность комбинированного применения дапаглифлозина в дозе 10 мг в сутки в сочетании с сахароснижающими препаратами - метформином и глимепиридом. На фоне отсутствия значимой вариабельности гликемии у пациента наблюдалось снижение уровня гликированного гемоглобина, снижение экскреции альбуминурии, уровней триглицеридов и липопротеидов низкой плотности в крови. Фильтрационная функция почек не изменилась.

Таким образом, новый класс сахароснижающих препаратов - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа демонстрируют эффективность и безопасность терапии сахарного диабета 2 типа. Наличие органопротективных свойств у данной группы лекарственных средств - перспективное направление в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа с микро- и макрососудистыми осложнениями.

Ключевые слова. Сахарный диабет 2 типа, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, дапаглифлозин, непрерывное суточное мониторирование глюкозы

¹ Khantakova E.A., ¹ Khamnueva L.Yu., ¹ Andreeva L.S., ² Tokareva N.P.

SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 INHIBITORS - STUDY RESULTS AND APPLICATION IN REAL CLINICAL PRACTICE

¹ *Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 664003, Russian Federation, Irkutsk, 1 Krasnogo Vosstaniya str.*

² *Irkutsk order "Badge of Honor" Regional Clinical Hospital, 664049, Russian Federation, Irkutsk, Yubileiny, 100*

Summary: The article discusses sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, which represent an innovative class of hypoglycemic drugs used in the treatment of type 2 diabetes mellitus. A wide range of pharmacological action of this group of hypoglycemic drugs is considered - an insulin-independent mechanism of hypoglycemic action, as well as various non-glycemic effects, in particular, cardioprotection and nephroprotection. An own observation of the management of a patient with type 2 diabetes mellitus receiving dapagliflozin therapy as part of a combined hypoglycemic therapy is presented; glycemic control analysis was performed using continuous daily glucose monitoring using the Medtronic MiniMed iPro2 system. Dynamic monitoring of the patient for 5 months showed the effectiveness of the combined use of dapagliflozin at a dose of 10 mg per day and hypoglycemic drugs - metformin and glimepiride. Against the background of the absence of significant glycemia variability, the patient experienced a decrease in the level of glycated hemoglobin, in albuminuria excretion, in levels of triglycerides and lipoproteins of low-density in the blood. Renal filtration function has not changed. Thus, a new class of hypoglycemic drugs - sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors demonstrate the effectiveness and safety of therapy for type 2 diabetes mellitus. The

presence of organoprotective properties in this group of drugs is a promising direction in the complex therapy of type 2 diabetes mellitus with micro-and macrovascular complications.

Keywords: *type 2 diabetes mellitus, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, dapagliflozin, continuous daily glucose monitoring*

В настоящее время в арсенале врачей-клиницистов имеется спектр различных по механизму действия эффективных сахароснижающих препаратов для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа. Последние тенденции в лечении СД предъявляют более жесткие требования к новым противодиабетическим препаратам. Сахароснижающие препараты должны не только эффективно контролировать углеводный обмен у пациентов, но также быть безопасными в отношении увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины) сегодня рассматриваются как одно из важнейших событий в терапевтической стратегии ведения СД 2 типа [1]. Этот новый класс сахароснижающих препаратов привлекает большое внимание благодаря своим гликемическим и негликемическим эффектам.

Действие этой группы лекарственных средств основано на инсулиннезависимом механизме снижения уровня гликемии: ингибирование реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почки и индукция глюкозурического эффекта. Совокупность этих механизмов снижает глюкозотоксичность среды [2], что повышает, в свою очередь, чувствительность периферических тканей к инсулину и способствует улучшению инсулинпродуцирующей функции β -клеток поджелудочной железы [3].

Результаты многих клинических исследований последних лет свидетельствуют о различных негликемических эффектах действия глифлозинов в организме больного помимо эффективного снижения глюкозы в крови. Так, глифлозины рассматриваются как препараты, оказывающие не связанные напрямую со снижением гликемии эффекты: снижение массы тела и артериального давления (АД) [4, 5], обеспечение защиты от сердечно-сосудистых катастроф [6]. У пациентов, принимающих глифлозины, обсуждается улучшение метаболизма митохондриального аппарата кардиомиоцитов [7]. За счет развития осмотического диуреза на фоне приема препаратов этой группы снижается преднагрузка и постнагрузка на сердечную мышцу [8]. Установлено, что одним из многочисленных эффектов действия глифлозинов является снижение концентрации в крови предсердного натрийуретического пептида. Положительное влияние на АД связано со снижением систолического и диастолического давления, снижением массы тела, развитием осмотического диуреза, повышением экскреции натрия, снижением коэффициента жесткости стенки артерий [9]. На сегодняшний день доказано, что эффективность действия глифлозинов зависит от скорости клубочковой фильтрации и снижается на фоне ее снижения [10, 11].

Практический интерес для практикующих врачей в настоящее время представляет дапаглифлозин, который является обратимым и высокоселективным ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Об эффективности гликемического контроля на фоне терапии дапаглифлозином свидетельствуют результаты проведенных нескольких рандомизированных клинических исследований. Так, в исследовании С. Bailey, N. Iqbal с соавт. (2012) в III фазе клинического исследования (плацебо-контролируемое, двойной метод «ослепления») в течение 24 недель наблюдали 282 пациента с СД 2 типа. Уровень гликированного гемоглобина у обследуемых находился в диапазоне от 7 до 10%. В группах, принимавших препарат в дозах 1 мг, 2,5 мг и 5 мг в сутки снижение уровня гликированного гемоглобина составило -0,68%; 0,72% и -0,82% соответственно. Кроме этого, у обследуемых на фоне приема препарата наблюдалось статистически значимое снижение массы тела [12].

Аналогичные данные получены в другом крупном рандомизированном исследовании, где на протяжении 24 недель наблюдались пациенты с СД 2 типа. Применение дапаглифлозина в дозах 2,5 мг, 5 мг и 10 мг в сутки привело к значимому снижению уровня гликированного гемоглобина (0,58%; 0,77% и 0,89% соответственно). Более высокий темп снижения

гликированного гемоглобина наблюдался в группе с изначально более худшими показателями гликемического контроля [13].

В 2018 году были опубликованы результаты крупнейшего исследования DECLARE – TIMI 58, в которое было включено 17160 пациентов, страдающих СД 2 типа и имеющих факторы риска развития заболеваний, атеросклеротического генеза; в то же время из них 10186 на момент включения не имели клинически значимого атеросклероза. Пациенты были рандомизированы по приему дапаглифлозина в дозе 10 мг или плацебо, медиана длительности наблюдения - 4,2 года. В исследовании продемонстрировано значимое снижение риска развития событий одной из двух первичных конечных точек (конечной точки, включающей случаи госпитализации по причине сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистого события) по сравнению с плацебо. Так, частота госпитализаций в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых событий была достоверно ниже в группе дапаглифлозина (4,9% vs. 5,8%; ОШ 0,83; 95% ДИ 0,73–0,95; $P=0.005$), что было достигнуто за счет частоты госпитализаций (ОШ 0,73; 95% ДИ 0,61–0,88), в то время как различий по частоте сердечно-сосудистых событий выявлено не было (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,82–1,17); группы не различались по смертности от всех причин (отношение риска 0,98 при 95% ДИ от 0,82 до 1,17).

При приеме дапаглифлозина наблюдалось снижение частоты развития больших сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт, инсульт) в рамках первичной конечной точки эффективности, у 8,8% - в группе дапаглифлозина и 9,4% - в группе плацебо соответственно; отношение риска 0,93 при 95% ДИ от 0,84 до 1,03; $p=0,17$, однако различия не были статистически значимыми.

В значительной степени дапаглифлозин снижал частоту комбинированной конечной точки, отражающей прогрессирование почечной недостаточности (развитие терминальной почечной недостаточности, смерть от осложнений хронической болезни почек, снижение СКФ на $\geq 40\%$ с достижением значений менее 60 мл/мин/1,73 м²): ОШ 0,53, 95% ДИ 0,43–0,66 [14].

В 2019 году были опубликованы результаты исследования A. Norhammar и соавт., ими были изучены показатели безопасности и частоты сердечно-сосудистых событий в реальной популяции больных с СД 2 типа в Швеции. В основную группу были включены 7102 пациента, которым впервые был назначен дапаглифлозин, в контрольную – 21 306 пациентов, получавшие другие сахароснижающие препараты. Пациенты включались в исследование, если они соответствовали основным критериям включения DECLARE-TIMI 58. Результаты исследования показали, что прием дапаглифлозина был связан со снижением риска смерти от сердечной недостаточности или сердечно-сосудистых заболеваний на 21% (HR 0,79, доверительный интервал 95% [CI] 0,69–0,92) и не имел значительной связи с первичной конечной точкой MACE (частота сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта) (HR 0,90, 95% ДИ 0,79–1,03). Риски смертности от сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых заболеваний отдельно были ниже при ЧСС 0,79 (95% ДИ 0,67–0,93) и ЧСС 0,75 (95% ДИ 0,57–0,97), соответственно. Результаты исследования в значительной степени совпали с выводами DECLARE-TIMI 58 [15].

Таким образом, в настоящее время применение глифлозинов в комплексном лечении СД, несомненно, набирает мощную доказательную базу и требует дальнейшего наблюдения в реальной клинической практике.

Приводим собственное клиническое наблюдение пациента, получавшего дапаглифлозин в комбинации с другими сахароснижающими препаратами.

Пациент М., 43 лет, в декабре 2018 года проходил лечение в отделении эндокринологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Иркутская ордена "Знак почета" областная клиническая больница», с диагнозом: Сахарный диабет 2 тип, целевой уровень гликированного гемоглобина < 6,5%. Диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия с преимущественным поражением ног. Диабетическая нефропатия, ХБП С1А2. Алиментарно-конституциональное ожирение I степени (ИМТ – 31,5 кг/м²).

На момент госпитализации пациента беспокоили общая слабость, сухость во рту, умеренная жажда, онемение в руках и ногах.

Болеет СД 2 типа в течение 13 лет. На амбулаторном этапе получал комбинированную следующую сахароснижающую терапию: глимепирид 4 мг утром до завтрака, метформин 2500 мг в сутки, гларгин 300 ЕД в 22 часа 18 ЕД (инсулин длительного действия был назначен пациенту 12 месяцев назад). При сборе анамнеза было выяснено, что после достигнутого улучшения контроля гликемии на фоне инсулина, пациент пропускал его введение до нескольких дней, в то же время значимого ухудшения контроля гликемии не фиксировалось. С учетом вышеуказанных данных анамнеза, показателя гликированного гемоглобина 7,3% принято решение об отмене инсулина и добавлении перорального препарата дапаглифлозин, как инновационного препарата с инсулиннезависимым механизмом действия.

Объективно: пациент гиперстенического телосложения, рост – 178 см, вес – 100 кг ИМТ=31,5 кг/м², окружность талии – 100 см.

Лабораторные данные: уровень гликированного гемоглобина – 7,3%. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ (СКД-ЕРІ)) - 105 мл/мин/1,73 м². Тест на альбуминурию: креатинин – 10,22 ммоль/л (2,5-17,7), альбумин – 30,71 мг/л (0-25,0), отношение альбумина к креатинину – 3,0 (0-2,5). В общем анализе мочи отклонения от нормы отсутствовали. Липидограмма: общий холестерин – 4,2 ммоль/л, триглицериды – 2,8 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – 1,0 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – 1,9 ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) – 1,3 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 3,2. Средние показатели АД за время госпитализации составили 125/85 мм рт. ст.

Контроль и вариабельность гликемии у пациента осуществляли при помощи непрерывного суточного мониторинга глюкозы с использованием системы MedtronicMiniMed iPro2 (цифровой рекордер iPro™ 2, ММТ-7741) с датчиком Enlite™ (ММТ-7008). Пациенту было предложено вести дневник самоконтроля, в котором отражались питание, физическая нагрузка и лекарственные препараты. Через 5 дней CGMiPro2 был удален. После загрузки показания счетчика и любые другие записанные события вручную вводили в CareLink iPro для калибровки данных датчика. Далее данные CGM экспортировали из онлайн-системы CareLinkiPro и обрабатывали. Общее число измерений сенсора за весь период наблюдения пациента составило 1057.

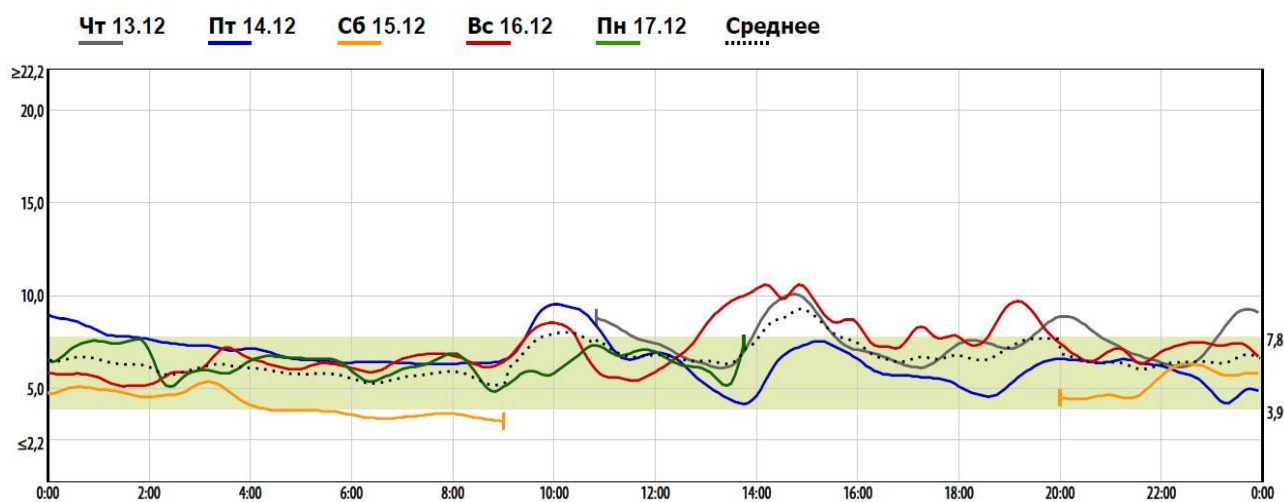


Рис 1. Мониторинг гликемии в дневное время. Совмещение ежедневных графиков (начало наблюдения)

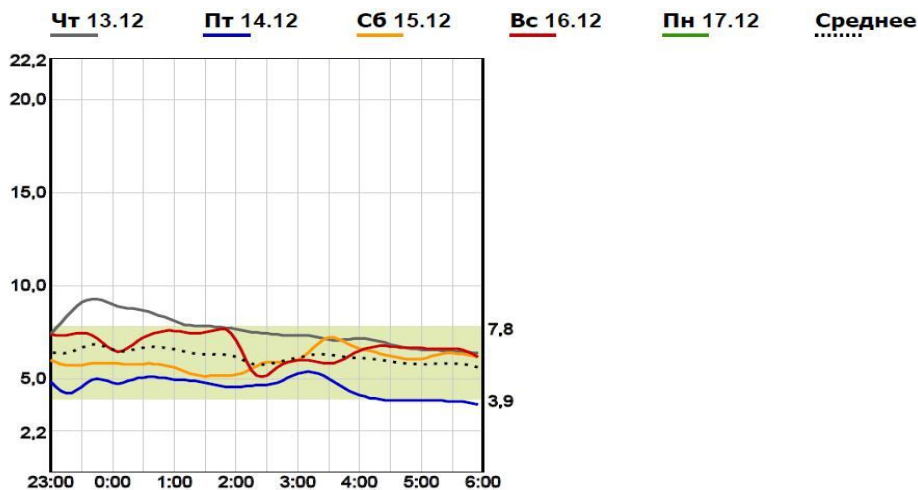


Рис 2. Мониторинг гликемии в ночное время.
Совмещение ежедневных графиков (начало наблюдения)

Анализ показал, что *Me* гликемии натощак у данного пациента в 1 сутки наблюдения составила 7,4 ммоль/л, снижение гликемии зафиксировано уже на 2 сутки наблюдения – *Me* составила 5,3 [5,0; 5,6] ммоль/л; на 4 сутки – *Me* 7,3 [6,7; 7,5] ммоль/л соответственно (рис. 3). Постпрандиальная гликемия также претерпела изменения уже на 2 сутки наблюдения. Так, в 1 сутки *Me* гликемии составила 7,8 [6,3; 8,4] ммоль/л, на 2 и 3 сутки: 6,8 [6,0; 7,7] и 7,3 [5,5; 11,5] ммоль/л (рис. 3). Анализ гликемии в ночное время показал, что уровень гликемии на 4 сутки наблюдения снизился и составил 6,8 [6,4; 7,2] ммоль/л, на 2 сутки наблюдения – 7,4 [6,9; 7,9] ммоль/л соответственно (рис. 4).

По данным CGMiPro2, за период наблюдения 16% временного диапазона уровень гликемии у пациента находился в пределах более 7,8 ммоль/л, 79% времени наблюдения – уровень гликемии находился в пределах целевых значений. 5% всего времени зафиксировано снижение гликемии менее 3,9 ммоль/л. Средний уровень гликемии в течение суток составил 6,5 ммоль/л. Зафиксированы два эпизода снижения гликемии менее 3,9 ммоль/л - 1 эпизод в вечернее время и 1 эпизод – ночью (3,8 и 3,7 ммоль/л соответственно) без проявления клинической симптоматики. Проведена коррекция в питании пациента в последующие дни снижение гликемии ниже 3,9 ммоль/л не фиксировалось.

Динамический контроль состояния углеводного обмена на фоне скорректированной сахароснижающей терапии у данного пациента проведен через 5 месяцев: метформин 1000 мг 2 раза в день; глимепирид 4 мг в сутки, прием препарата до завтрака; дапаглифлозин 10 мг в сутки, прием препарата до завтрака. За период наблюдения снижения массы тела пациентом не достигнуто: рост – 178 см, вес – 102 кг, ИМТ – 32,2 кг/м², ОТ – 102 см. Среднесуточный показатель АД составил 127/83 мм рт. ст. Электрокардиограмма (ЭКГ): синусовый ритм с частотой 65 в мин., горизонтальное положение электрической оси сердца.

В лабораторных исследованиях: общий анализ мочи: цвет – желтый, мутная, относительная плотность – 1034, белок – нет, глюкоза >55 ммоль/л, кетоны – отрицательно, эритроциты – 1 в поле зрения, лейкоциты – 2 в поле зрения, плоский эпителий – 4 в поле зрения, слизь – отриц. Проба по Нечипоренко: лейкоциты – 3000, эритроциты – 0, цилиндры – 0, белок – нет. Тест на альбуминурию: креатинин – 10,06 ммоль/л (2,5-17,7), альбумин – 26,7 мг/л (0-25,0), отношение альбумина к креатинину – 2,7 (0-2,5).

Показатели липидного обмена: общий холестерин – 5,3 ммоль/л, триглицериды – 2,1 ммоль/л, ЛПВП – 1,1 ммоль/л, ЛПНП – 3,2 ммоль/л, ЛПОНП – 1,0 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 3,82.

Динамическое наблюдение за пациентом по истечении 5 месяцев показало, что у него имелось снижение уровня гликированного гемоглобина до 6,7% (предыдущий показатель гликированного гемоглобина составил 7,3%), снижение экскреции альбуминурии (30,71 мг/л

и 26,7 мг/л соответственно), уровней триглицеридов и ЛПОНП. Фильтрационная функция почек не изменилась.

За время наблюдения *Me* гликемии натощак у пациента составила 4,6 [4,0; 5,2] ммоль/л, в течение госпитализации показатели постпрандиальной гликемии в течение суток ежедневно значимо не различались: *Me* гликемии составили 7,3 [6,9; 7,7]; 8,3 [8,3; 8,4] и 7,4 [7,2; 8,1] ммоль/л.

Контроль и вариабельность гликемии у пациента проанализированы в течение 4 суток. Общее число измерений сенсора за весь период наблюдения пациента составило 843.

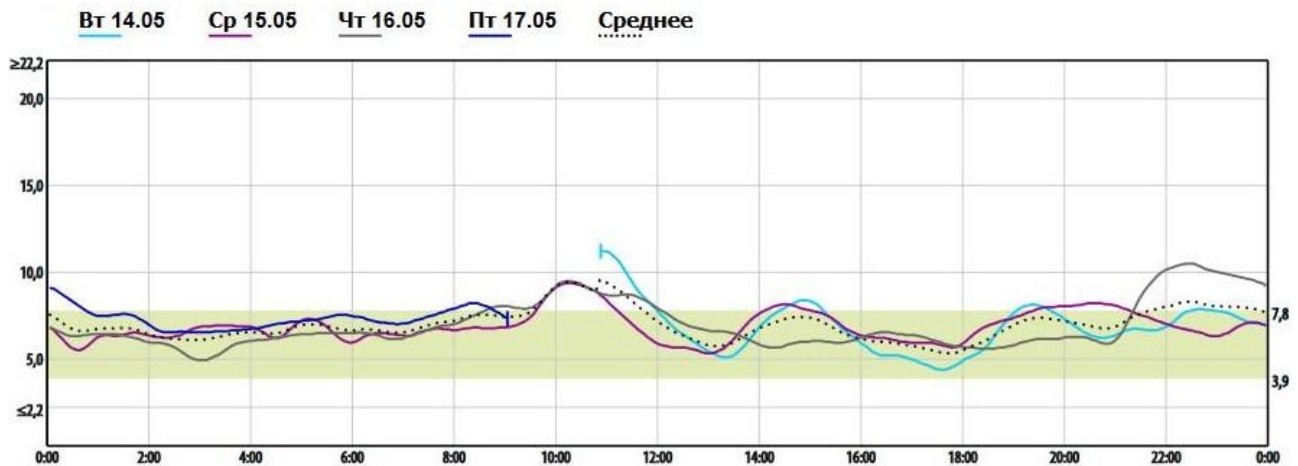


Рис 3. Мониторинг гликемии в дневное время.
Совмещение ежедневных графиков (через 5 месяцев наблюдения)

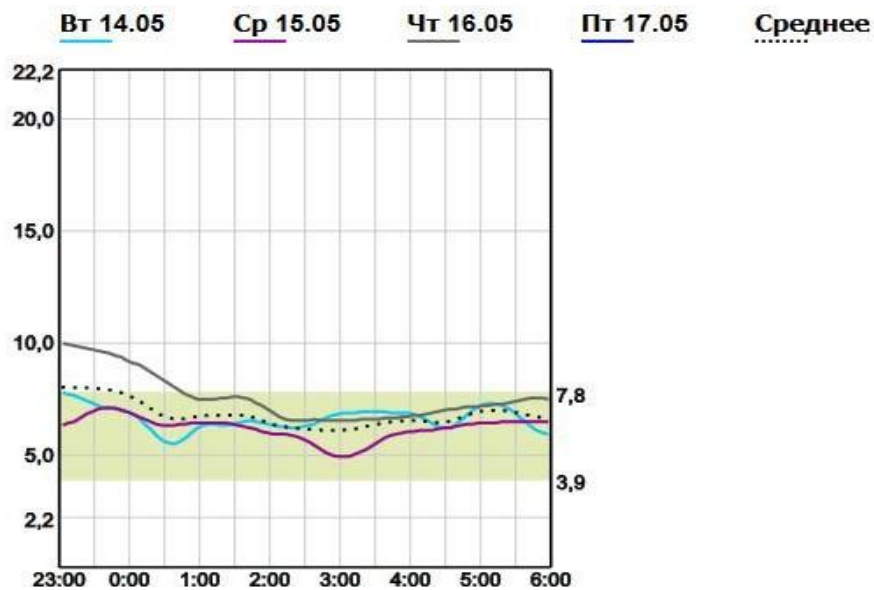


Рис 4. Мониторинг гликемии в ночное время.
Совмещение ежедневных графиков (через 5 месяцев наблюдения)

По данным записывающего устройства Medtronic iPro2, за период наблюдения 78% времени – уровень гликемии находился в пределах целевых значений, 22% времени уровень гликемии у пациента находился в пределах более 7,8 ммоль/л, связанных с нарушением в питании пациента. Гипогликемические состояния не зафиксированы. Средний уровень гликемии составил 7,0 ммоль/л. На момент второго наблюдения сохранялось, как проблема, избыточное потребление пищи в вечернее время, что, вероятно, обусловило отсутствие снижения массы тела у пациента. В ходе проводимого лечения проводилось коррекция пищевого поведения путем взаимодействия врач-пациент с разбором дневника питания, направленного на снижение калорийности вечернего приема пищи.

Заключение. Таким образом, собственное динамическое клиническое наблюдение пациента с СД 2 типа с использованием непрерывного мониторинга глюкозы показало эффективность комбинированного применения дапаглифлозина в дозе 10 мг в сутки в сочетании с сахароснижающими препаратами с иным механизмом действия в рамках гликемического контроля, отсутствие значимой вариабельности гликемии, отмечалось снижение альбуминурии на фоне стабильной фильтрационной функции почек, что является залогом успешного управления заболеванием.

Список литературы:

1. Fioretto P., Giaccari A., Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015. 17(14). 142. doi: 10.1186/s12933-015-0297-x.
2. Giaccari A., Sorice G., Muscogiuri G. Glucose toxicity: the leading actor in the pathogenesis and clinical history of type 2 diabetes – mechanisms and potentials for treatment. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009. 19(5). 365-377. doi: 10.1016/j.numecd.2009.03.018.
3. Scheen A.J., Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: a review of the clinical evidence. *Diabetes Metab.* 2014. 40(6 Suppl 1). 4-11. doi: 10.1016/S1262-3636(14)72689-8.
4. Ferrannini G., Hach T., Crowe S., Sanghvi A., Hall K.D., Ferrannini E. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care.* 2015. 38(9). 1730-1735. doi: 10.2337/dc15-0355.
5. Lambers Heerspink H.J., de Zeeuw D., Wie L., Leslie B., List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2013. 15. 853-862. doi: 10.1111/dom.12127
6. Rajagopalan S., Brook R. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017. 377(21). 2098-9. doi: 10.1056/NEJMc1712572.
7. Lopaschuk G.D., Verma S. Empagliflozin's fuel hypothesis: not so soon. *Cell. Metab.* 2016. 24(2). 200-202. doi: 10.1016/j.cmet.2016.07.018.
8. Saleem, F. Dapagliflozin: Cardiovascular Safety and Benefits in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2017. 9 (10). 1751. doi: 10.7759/cureus.1751
9. Baker W.L., Smyth L.R., Riche D.M., Bourret E.M., Chamberlin K.W., White W.B. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Am. Soc. Hypertens.* 2014. 8(4). 269-275. doi: 10.1016/j.jash.2014.01.007.
10. Hoeben E., De Winter W., Neyens M., Devineni D., Vermeulen A., Dunne A. Population Pharmacokinetic Modeling of Canagliflozin in Healthy Volunteers and Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin. Pharmacokinet.* 2016. 55(2). 209-223. doi: 10.1007/s40262-015-0307-x.
11. Sahasrabudhe V., Terra S.G., Hickman A., Saur D., Shi H., O'Gorman M., Zhou Z., Cutler D.L. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertugliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin Pharmacol.* 2017. 57(11). 1432-1443. doi: 10.1002/jcph.955.
12. Bailey C.J., Iqbal N., T'joen C., List J.F. Dapagliflozin monotherapy in drug-naive patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes Obes. Metab.* 2012. 14. 951-959. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01659.x.
13. Ferrannini E., Ramos S.J., Salsali A., Tang W., List J.F. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care.* 2010. 33. 2217-2224. doi: 10.2337/dc10-0612.
14. Wiviott S.D., Raz I., Sabatine M.S. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019. 380(19). 1881-1882. doi: 10.1056/NEJMoA1812389.
15. Norhammar A., Bodegard J., Nyström T., Thuresson M., Nathanson D., Eriksson J.W. Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in a population with type 2 diabetes similar to that of the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study. *Diabetes Obes. Metab.* 2019. 21. 1136-1145. doi: 10.1111/dom.13627.

References:

1. Fioretto P., Giaccari A., Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015. 17(14). 142. doi: 10.1186/s12933-015-0297-x.
2. Giaccari A., Sorice G., Muscogiuri G. Glucose toxicity: the leading actor in the pathogenesis and clinical history of type 2 diabetes – mechanisms and potentials for treatment. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009. 19(5). 365-377. doi: 10.1016/j.numecd.2009.03.018.
3. Scheen A.J., Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: a review of the clinical evidence. *Diabetes Metab.* 2014. 40(6 Suppl 1). 4-11. doi: 10.1016/S1262-3636(14)72689-8.
4. Ferrannini G., Hach T., Crowe S., Sanghvi A., Hall K.D., Ferrannini E. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care.* 2015. 38(9). 1730-1735. doi: 10.2337/dc15-0355.
5. Lambers Heerspink H.J., de Zeeuw D., Wie L., Leslie B., List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2013. 15. 853-862. doi: 10.1111/dom.12127
6. Rajagopalan S., Brook R. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017. 377(21). 2098-9. doi: 10.1056/NEJMc1712572.
7. Lopaschuk G.D., Verma S. Empagliflozin's fuel hypothesis: not so soon. *Cell. Metab.* 2016. 24(2). 200-202. doi: 10.1016/j.cmet.2016.07.018.
8. Saleem, F. Dapagliflozin: Cardiovascular Safety and Benefits in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2017. 9 (10). 1751. doi: 10.7759/cureus.1751
9. Baker W.L., Smyth L.R., Riche D.M., Bourret E.M., Chamberlin K.W., White W.B. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Am. Soc. Hypertens.* 2014. 8(4). 269-275. doi: 10.1016/j.jash.2014.01.007.
10. Hoeben E., De Winter W., Neyens M., Devineni D., Vermeulen A., Dunne A. Population Pharmacokinetic Modeling of Canagliflozin in Healthy Volunteers and Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin. Pharmacokinet.* 2016. 55(2). 209-223. doi: 10.1007/s40262-015-0307-x.
11. Sahasrabudhe V., Terra S.G., Hickman A., Saur D., Shi H., O'Gorman M., Zhou Z., Cutler D.L. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertugliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin Pharmacol.* 2017. 57(11). 1432-1443. doi: 10.1002/jcph.955.
12. Bailey C.J., Iqbal N., T'joen C., List J.F. Dapagliflozin monotherapy in drug-naive patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes Obes. Metab.* 2012. 14. 951-959. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01659.x.
13. Ferrannini E., Ramos S.J., Salsali A., Tang W., List J.F. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care.* 2010. 33. 2217-2224. doi: 10.2337/dc10-0612.
14. Wiviott S.D., Raz I., Sabatine M.S. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019. 380(19). 1881-1882. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
15. Norhammar A., Bodegard J., Nyström T., Thuresson M., Nathanson D., Eriksson J.W. Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in a population with type 2 diabetes similar to that of the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study. *Diabetes Obes Metab.* 2019. 21. 1136-1145. doi: 10.1111/dom.13627.