

УДК: 616.379-008.64 ГРНТИ: 76.29.37

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЁРА 2 ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В. К. Байрашева^{1,2}, И. Ю. Пчелин³, А. Н. Арефьева¹, П. А. Андоскин²,
О. Н. Василькова⁴, Д. А. Лебедев², С. Г. Чефу^{1,2}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Россия, 197022 г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

² Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Россия, 194156 г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 15

³ Санкт-Петербургский государственный университет
Россия, 193003 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

⁴ Гомельский государственный медицинский университет
Республика Беларусь, 24600, г. Гомель, ул. Ланге 5

✉ Байрашева Валентина Кузьминична – bayrasheva_med@mail.ru

Целью лечения сахарного диабета (СД) как 2 типа, так и 1 типа является безопасное достижение длительного оптимального контроля гликемии с низкой частотой гипогликемий. При этом назначаемая терапия должна быть безопасной, в том числе с позиции кардиоваскулярных рисков, а в идеале – оказывать благоприятные макро- и микрососудистые эффекты. В отличие от СД 1 типа, при СД 2 типа может применяться широкий спектр сахароснижающих препаратов (ССП). Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (НГЛТ-2) являются новой эффективной группой ССП, уменьшающей почечную реабсорбцию глюкозы. В обзорной статье обсуждаются механизмы наблюдаемых в исследованиях позитивных негликемических эффектов ингибитора НГЛТ-2 дапаглифлозина при СД 2 типа (снижение массы тела, уменьшение системной и внутриклубочковой гипертензии, альбуминурии; нефропротективные свойства), вопросы кардио- и онкобезопасности, неблагоприятные эффекты (риск кетоацидоза, дегидратации, урогенитальных инфекций, переломов). Кроме того, приводятся данные зарубежных клинических исследований по оценке безопасности и эффективности добавления терапии дапаглифлозином при СД 1 типа, который в настоящее время, согласно официальной инструкции, является противопоказанием для его назначения в Российской Федерации.

Ключевые слова: ингибитор натрий-глюкозного котранспортёра 2, SGLT2, дапаглифлозин, сахарный диабет 2 тип, сахарный диабет 1 тип, негликемические эффекты, безопасность.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках научного проекта №17-54-04080.

NEW PERSPECTIVE FOR THE USE OF SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 INHIBITORS IN DIABETES MELLITUS

V. K. Bayrasheva^{1,2}, I. Yu. Pchelin³, A. N. Arefjeva¹, P. A. Andoskin²,
O. N. Vasilkova⁴, D. A. Lebedev², S. G. Chifu^{1,2}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
6/8 Lev Tolstoy St., 197022 Saint Petersburg, Russia

² Federal Almazov North-West medical research centre
15 Parkhomenko St., 194156 Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State University
7-9 Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

⁴ Gomel State Medical University
5 Lange, Gomel, 24600, Belarus

✉ Bayrasheva Valentina – bayrasheva_med@mail.ru

The main goal of both type 1 and type 2 diabetes treatment is reaching long-term and stable glycemic control with low frequency of hypoglycemic episodes. All antiabetic drugs have been tested for their cardiovascular safety. Beneficial micro- and macrovascular effects of some drugs have become an important factor for treatment choice. However, most oral hypoglycemic agents have been registered for the treatment of type 2 diabetes only. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors represent a novel group of antidiabetic drugs that acts by reducing renal reabsorption of glucose. In this review we discuss the mechanisms underlying non-glycemic effects of SGLT2 inhibitor dapagliflozin (reduction in body weight, systemic blood pressure, glomerular hypertension and albuminuria; nephroprotective properties). Clinical data on the dapagliflozin safety in terms of cardiovascular and cancer risks are analyzed. The problem of adverse effects (ketocidosis, dehydration, urogenital infections, fractures) and their prevention is discussed. In this article we also summarize limited foreign data on the use of dapagliflozin in type 1 diabetes that is currently considered to be a contraindication for the use of SGLT2 inhibitors in Russian Federation.

Keywords: sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2 inhibitor, dapagliflozin, diabetes mellitus type 2, diabetes mellitus type 1, non-glycemic effects, safety.

Funding: The reported study was funded by Russian foundation of basic research (RFBR) according to the research project №17-54-04080.

Актуальность проблемы сахарного диабета (СД) определяется широкой распространённостью заболевания, ранней инвалидизацией и высокой смертностью [1]. Около 90 % случаев приходится на СД 2 типа, причём к 2035 году ожидается

ся увеличение числа пациентов до 592 миллионов [1, 2]. Тем не менее, СД 1 типа является не менее значимой социальной проблемой, поскольку затрагивает молодую трудоспособную часть населения [1].

Ингибиторы натрий-глюкозных котранспортёров 2 типа при сахарном диабете.

За последние 2 десятилетия фармакотерапия СД 2 типа пополнилась сразу несколькими новыми классами неинсулиновых сахароснижающих препаратов (ССП) с различными механизмами действия. Эти классы препаратов, помимо положительного влияния на углеводный обмен, обладают способностью корректировать и другие метаболические нарушения, являющиеся факторами риска развития и прогрессии СД 2 типа [3-5]. Среди них ингибиторы натрий-глюкозных котранспортёров (SGLT, НГЛТ), или глифлозины, привлекательны не только своими выраженными положительными метаболическими эффектами, но и способностью корректировать гемодинамические расстройства, уменьшая внутриклубочковую гипертензию и системное артериальное давление, что в потенциале может оказать нефропротективный эффект [3, 6, 7]. Вместе с тем, лекарственная терапия СД 1 типа по-прежнему ограничивается назначением инсулина как ключевого фактора патогенетической коррекции заболевания. При этом значительная часть пациентов с СД 1 типа не достигают длительной оптимальной компенсации заболевания как при многократных инъекциях инсулина [8-10], так и при непрерывном подкожном введении инсулина [8, 9, 11]. При этом увеличение дозы инсулина, зачастую требуемое для коррекции гипергликемии, ассоциировано с увеличением частоты гипогликемий и набором веса [12, 13]. В последние несколько лет стали появляться результаты клинических исследований, в которых проблему побочных метаболических эффектов инсулинотерапии у пациентов с СД 1 типа также пытаются решать дополнительным назначением к инсулинотерапии ССП для лечения СД 2 типа, в том числе глифлозинов [14, 15].

Глифлозины, воздействуя на НГЛТ 2 типа (НГЛТ-2) в проксимальных канальцах почек, ингибируют реабсорбцию глюкозы из первичного ультрафильтрата, увеличивая тем самым экскрецию глюкозы с мочой и снижая количество циркулирующей глюкозы в крови [3, 7, 16]. Суммарная потеря глюкозы на терапии ингибиторами НГЛТ-2 составляет около 75 граммов в сутки, что обеспечивает потерю в среднем 300 ккал в энергетическом эквиваленте и около 400 дополнительных миллилитров жидкости в сутки, что позитивным образом сказывается на снижении таких негликемических параметров, как масса тела и систолическое артериальное давление (САД) [17]. Согласно данным мета-анализов РКИ по оценке применения ингибиторов НГЛТ-2 в качестве монопрепарата при СД 2 типа, терапия глифлозинами была ассоциирована со снижением гликированного гемоглобина (HbA1c) на 0,5-1,0 %, снижением массы тела на 1,6-2,8 кг и снижением систолического артериального давления (САД) на 3,6-5,1 мм рт. ст. [3, 6, 18-21]. Кроме того, прогностически значимыми негликемическими эффектами ингибиторов НГЛТ-2 могут оказаться способность снижать концентрацию мочевой кислоты, альбуминурию, умеренно воздействовать на липидный спектр крови [6, 7]. Более того, снижение риска основных сердечно-сосудистых событий, продемонстрированное в исследовании EMPA-REG OUTCOME при применении ингибитора НГЛТ-2 эмпаглифлозина [22], позволяет надеяться, что данный эффект может оказаться классовым [23]. Тем не менее, особой тщательности требует мониторинг нежелательных эффектов при назначении ингибиторов НГЛТ-2, среди которых относительно часто развиваются инфек-

ции мочеполового тракта [3, 6, 7, 18-21], а одними из самых опасных являются риск развития эугликемического диабетического кетоацидоза (ДКА) и обезвоживания за счёт диуретического эффекта ингибиторов НГЛТ-2 [6, 7, 24, 25]. Кроме того, в литературе обсуждаются вопросы онкобезопасности и потенциальная способность глифлозинов неблагоприятно влиять на обмен костной ткани [6, 7, 26, 27].

Дапаглифлозин. Дапаглифлозин является первым зарегистрированным на российском рынке ингибитором НГЛТ-2, продемонстрировавшим при СД 2 типа эффективность в достижении компенсации при одновременном снижении избыточного веса без увеличения риска гипогликемий [18-20, 28, 29]. Данные мета-анализа 2016 г. продемонстрировали высокую эффективность дапаглифлозина, назначаемого в максимальной суточной дозе при СД 2 типа, в снижении уровня маркеров кардиометаболических нарушений (гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы крови натощак, массы тела), а также повышении холестерина липопротеидов высокой плотности [18]. В крупных клинических исследованиях установлены эффективность как монотерапии дапаглифлозином, так и комбинированной терапии со всеми основными группами сахароснижающих препаратов, включая инсулин, за счёт чего достигается ослабление набора веса и потребности в постепенном увеличении дозы на инсулинотерапии [5-7, 30]. Эффективность дапаглифлозина одинакова как у пациентов с СД 2 типа с длительностью заболевания менее одного года, так и при длительном течении СД 2 типа (более десяти лет) [20, 31]. Сообщается о высокой эффективности препарата в устранении глюкозо- и липотоксичности у тучных молодых пациентов с СД2 типа [32]. Устранение глюкозотоксичности за счёт выведения избытка глюкозы с мочой может являться одним из возможных механизмов улучшения функции бета-клеток поджелудочной железы и снижения инсулинорезистентности, наблюдаемых в исследованиях на терапии дапаглифлозином [28]. Кроме того, имеются данные о способности дапаглифлозина уменьшать вариабельность гликемии [33]. Известно, что выраженное колебание уровня глюкозы индуцирует окислительный стресс и вызывает развитие эндотелиальной дисфункции, что ассоциировано с развитием макро- и микро-сосудистой патологии при СД [33-37]. Не исключено, что благодаря своим позитивным гликемическим и метаболическим эффектам препарат в будущем может найти дополнительное применение при недостаточно компенсированном СД 1 типа, поскольку среди этой группы пациентов также широко распространены ожирение и инсулинорезистентность [12, 15, 34, 35], а изменения у 8-40 % из них соответствуют критериям метаболического синдрома [12].

В обзоре рассмотрены вопросы безопасности и эффективности применения дапаглифлозина в отношении негликемических факторов и исходов, а также приводятся данные клинических исследований по оценке безопасности и эффективности добавления к инсулинотерапии дапаглифлозина при СД 1 типа.

Негликемические эффекты дапаглифлозина у пациентов с СД 2 типа.

Снижение массы тела, изменение композитного состава тела и показателей липидограммы. Результаты долгосрочных исследований демонстрируют сохранение вес-снижающего эффекта дапаглифлозина после 4 лет наблюдения. Средние скорректированные значения снижения массы тела относительно исходных показателей составляют от -1,0 до -4,54 кг [28, 38]. Однако наблюдаемая потеря массы тела меньше, чем прогнозируемая из расчёта среднего значения глюкозурии и её калорического эквивалента [17], что позволяет предпола-

гать компенсаторное увеличение потребления энергии или снижение энерготрат [17]. Кроме того, некоторый вклад в снижение массы тела может вносить и диуретический эффект дапаглифлозина. Однако, основной механизм похудения связан с расходом липидов подкожно-жировой клетчатки и висцерального депо в качестве энергетического субстрата [7, 17, 28, 38, 40]. В отдельных исследованиях сообщалось о незначительном повышении общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, а также снижении дислипидемии на терапии дапаглифлозином по сравнению с группой плацебо [41, 42]. Значимость этих изменений в отношении сердечно-сосудистых рисков к настоящему моменту не ясна [6, 28].

Снижение системного артериального давления. Проведённый Baker W.L. et al. мета-анализ рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ), включавший 5280 пациентов с СД 2 типа, которым назначался дапаглифлозин, продемонстрировал среднее снижение систолического АД на 3,78 мм рт. ст. (от -4,49 до -3,07) и менее выраженное снижение диастолического АД на 1,41 мм рт. ст. (от -1,86 до -0,96), при этом не было выявлено значимой зависимости изменения диастолического АД от дозы дапаглифлозина [38]. Гипотензивный эффект глифлозинов связывают с ингибированием НГЛТ-2 в проксимальных канальцах почек, что приводит к диуретическому и слабому натрийуретическому эффектам. Кроме того, снижение АД может быть связано со снижением массы тела [3, 7, 38]. Повышение диуреза на терапии дапаглифлозином, согласно исследованию List J.F. et al., напрямую зависело от уровня гликемии и доходило до 470 мл/сутки [43]. Тем не менее, согласно результату мета-анализа, суммарно у ингибиторов НГЛТ-2, в том числе отдельно у дапаглифлозина, не было выявлено значимого влияния на частоту развития ортостатической гипотензии [38]. При этом терапия всеми глифлозинами приводила к значимому повышению гематокрита, достигая максимальных значений для эмпаглифлозина (3,22 %), а в случае назначения дапаглифлозина составив +2,27 % (от 2,03 до 2,53 %). Во избежание неблагоприятных гидратационных эффектов необходимо особенно тщательное сопоставление потенциальной пользы и риска у тех категорий пациентов, которые имеют высокие шансы снижения объёма циркулирующей крови (пожилые; с низким систолическим АД; с почечной недостаточностью; получающие диуретики и/или блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) [3, 6, 7].

Влияние на почечную функцию. Согласно результатам мета-анализа двойных слепых РКИ, проведённого Storgaard H. et al., терапия дапаглифлозином была ассоциирована с незначительным повышением уровня креатинина сыворотки на 1,8 мкмоль/л (0,7; 2,9) при сравнении с плацебо (от 0,1 до 1,1 мкмоль/л) [42]. В этом году должны появиться первые результаты клинического исследования DERIVE, в котором изучается влияние дапаглифлозина на уровень гликемии и безопасность в отношении почечной функции у пациентов с СД 2 типа и умеренной почечной недостаточностью (ХБП, стадия 3А) [6]. Тем не менее, экспериментальные и ряд клинических исследований демонстрируют потенциальные нефропротективные возможности дапаглифлозина в отношении регрессии почечных морфологических изменений и уменьшения альбуминурии [3, 6, 7, 28, 29, 44, 45]. Положительное влияние ингибиторов НГЛТ-2 на почки может быть связано с уменьшением реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, что вызывает увеличение доставки натрия в плотное пятно, стимуляцию юкстагломерулярного аппарата и вазоконстрикцию приносящей

артериолы, снижая тем самым гиперфильтрацию [3, 6, 7, 29]. Немаловажную роль также может играть снижение жесткости и сосудистого сопротивления, понижение уровня мочевой кислоты в крови и модуляция местных и системных нейрогуморальных стимулов [3, 6, 7, 29].

Урогенитальные инфекции. Повышение частоты инфекций мочевого тракта, вызванных условно патогенными микроорганизмами при приёме ингибиторов НГЛТ-2, непосредственно связано с глюкозурическим эффектом препаратов. Глюкоза является благоприятной питательной средой для размножения микрофлоры, в основном, грибкового происхождения [7, 18]. Мета-анализ РКИ Li D. et al. продемонстрировал высокий риск развития мочеполювых инфекций на терапии всеми включёнными в исследование глифлозинами, причём в случае применения дапаглифлозина эффект являлся дозозависимым [46]. По нашим наблюдениям, тщательный отбор пациентов для назначения глифлозинов (приверженность к регулярным гигиеническим процедурам, отсутствие анамнеза кандидозных вульвовагинитов и уретритов), а также назначение пациентам в первые 2 недели терапии растительных уросептиков позволяет минимизировать риск развития инфекционной урогенитальной патологии.

Риск кетоацидоза. Несмотря на то, что вероятность развития этого осложнения крайне низка (1/1000 в РКИ), эугликемический диабетический кетоацидоз (ДКА), ассоциированный с приёмом ингибиторов НГЛТ-2, коварен возможными трудностями его выявления [25, 47, 48]. Согласно данным мета-анализа Burke K.R. et al., к январю 2016 г. было известно о 36 случаях развития ДКА на приёме ингибиторов НГЛТ-2, большинство из которых (73,5 %) приходилось на СД 2 типа при назначении канаглифлозина [47].

В литературе обсуждаются следующие причины развития диабетического кетоацидоза при применении ингибиторов НГЛТ-2: 1) снижение гликемии, что уменьшает выделение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы или способствует снижению потребности в экзогенном инсулине, сопровождающееся активацией бета-окисления длинноцепочечных жирных кислот в печени; 2) ингибиторы НГЛТ-2 могут увеличивать уровень глюкагона как в ответ на снижение уровня инсулина и глюкозы крови, так и вследствие прямого влияния на глюкагон-продуцирующие панкреатические альфа-клетки, тем самым стимулируя липолиз и синтез из образующихся окисленных жирных кислот кетоновых тел; 3) изменение почечного клиренса кетонов. Так, предполагается, что глифлозины, ингибируя реабсорбцию положительно заряженных ионов натрия в канальцах почек, приводят к изменению электрического равновесия этих клеток, что сопровождается повышением абсорбции отрицательно заряженных кетоновых тел [24, 47-49]. Таким образом, наибольшая частота развития ДКА на терапии канаглифлозином может быть связана с его более выраженным сахароснижающим действием в сравнении с дапаглифлозином и эмпаглифлозином [18]. За счёт способности транзитивно ингибировать НГЛТ-1 в кишечнике канаглифлозин дополнительно уменьшает постпрандиальную гликемию, снижая абсорбцию глюкозы в ЖКТ [7]. Наиболее частыми причинами, ассоциированными с развитием диабетического кетоацидоза при приёме ингибиторов НГЛТ-2, являются такие состояния, как сниженный бета-клеточный резерв или неадекватно низкие дозы инсулина, обезвоживание, голодание или низкоуглеводная диета, панкреатит, злоупотребление алкоголем, а также стрессовые состояния, сопровождающиеся повышенной потребностью в инсулине, такие как острые инфекции и хирургические вмешательства [24, 29, 49]. Поскольку период

полувыведения дапаглифлозина составляет около 12,9 часов, рекомендуется отмена препарата за 48 часов до планирующейся операции для практически полного удаления препарата из организма [47]. Для быстрой диагностики риска развития ДКА не рекомендуется определение кетонурии, в связи с тем что этот показатель будет отставать по времени от повышения кетоновых тел в крови. Более надёжным считается определение уровня pH артериальной крови или 3-гидроксibuтирата в крови, в том числе с использованием глюкометров для домашнего использования с функцией определения кетонов (FreeStyle Optium или др.). При этом уровень кетонов в крови ниже 0,6 ммоль/л считается безопасным и не ассоциирован с повышением риска развития ДКА [47, 50].

Кардиобезопасность. Поскольку ингибиторы НГЛТ-2 улучшают различные метаболические показатели, ассоциированные с развитием сердечно-сосудистой патологии, озвученные в 2015 г. результаты исследования EMPA-REG, продемонстрировавшие кардио- и вазопротективные свойства эмпаглифлозина, не явились неожиданностью и позволили надеяться на возможный класс-эффект у препаратов этой группы [22]. Одной из теорий, объясняющих положительное влияние ингибиторов НГЛТ-2 на функцию сердца, является так называемый эффект «Робина Гуда», связанный с кетогенными свойствами глифлозинов [51]. Кетоновые тела являются более энергоёмким источником АТФ для сердечной мышцы по сравнению с глюкозой и препятствуют поглощению и окислению свободных жирных кислот в миокарде, тем самым ослабляя вызванное свободными радикалами повреждение [51]. Однако, последний мета-анализ 81 РКИ, включавший более 37 тысяч пациентов с СД 2 типа, продемонстрировал тенденцию к увеличению сердечно-сосудистой смертности на терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо (ОР 2,15, 95% ДИ 0,92-5,04, $p=0,08$). При этом терапия всеми включёнными в анализ ингибиторами НГЛТ-2 по сравнению с плацебо была ассоциирована со снижением смертности от всех причин (ОР 0,72; 95% ДИ 0,59-0,86; $P<0,001$), сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,67; 95% ДИ 0,53-0,84; $P=0,001$) и сердечной недостаточности (ОР 0,67; 95% ДИ 0,51-0,87; $P=0,003$) [67]. В 2019 году должно будет завершиться исследование DECLARE-TIMI58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events), которое однозначно позволит ответить на вопрос о влиянии дапаглифлозина на смертность и сердечно-сосудистые исходы [42].

Влияние на костный обмен. Ингибиторы НГЛТ-2 могут отрицательно влиять на минеральный обмен костной ткани за счёт увеличения канальцевой реабсорбции фосфатов и повышения секреции паратгормона, а также за счёт уменьшения количества витамина 1,25(OH)D в крови [42]. Согласно результатам мета-анализа Tang H. L. et al., терапия дапаглифлозином не увеличивала риск переломов костей [52]. Кроме того, не было выявлено значимого влияния дапаглифлозина на маркеры костной резорбции и костеобразования [6, 7].

Онкобезопасность. На фоне назначения дапаглифлозина отмечалось увеличение частоты выявления рака мочевого пузыря и молочных желёз. Однако, доказать причинно-следственные связи с приёмом дапаглифлозина не удалось. Наблюдаемые эффекты не подтверждались в исследованиях на животных или *in vitro* [7, 26].

Перспективы применения дапаглифлозина при СД 1 типа.

По данным Devries J.H. et al., суммарно около 25% пациентов с СД 1 типа имеют плохой гликемический контроль, падая тем самым в группу особо высокого риска развития микрососудистых осложнений [8]. При этом повышение дозы инсулина, зачастую требуемое для коррекции гипергликемии,

ассоциировано с увеличением частоты гипогликемий и набором веса [12, 13]. По данным эпидемиологических исследований, среди больных СД 1 типа широко распространены такие метаболические нарушения, как ожирение и инсулинорезистентность [12, 15, 34, 35]. По результатам анализа шведской популяции взрослых пациентов с СД 1 типа, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности, Vestberg et al. сообщают о наличии избыточного веса у 35,1 % из 20985 пациентов и различных степеней ожирения у 8,9 % [34]. В подисследовании DCCT/EDIC, включавшем около 650 американцев с СД 1 типа и урологической патологией, избыточный вес и ожирение встречались ещё чаще – в 42,2 % и 35,9 %, соответственно [53]. Схожие цифры получены при исследовании взрослых пациентов с СД 1 типа в российской популяции [35].

Наличие ожирения при СД 1 типа является пусковым механизмом развития артериальной гипертензии [35] и увеличивает риск развития макро- и микрососудистых осложнений заболевания [12, 15, 35]. Предикторами набора веса при СД 1 типа, по данным австрийского эпидемиологического исследования, проведённого Frohlich-Reiterer E. et al., являлись начало СД 1 типа в период пубертата, низкая масса тела при манифестации СД, интенсивная инсулинотерапия, более высокая доза инсулина, большая продолжительность заболевания, раннее начало диабета (у девочек) и женский пол [54]. В немецком мультицентровом исследовании, оценивавшем на протяжении 3 лет показатели компенсации СД 1 типа у 697 пациентов, женский пол также являлся предиктором плохого гликемического контроля [55]. Женщины с точки зрения достижения компенсации СД не случайно находятся в группе риска неудовлетворительных результатов. Потребность в инсулине у женщин зависит не только от репродуктивного периода жизни, но и от фазы менструального цикла, что сопровождается повышением риска гипогликемий в первые несколько дней менструации и увеличением инсулинорезистентности во вторую фазу цикла [56, 57].

В последние несколько лет стали появляться результаты клинических исследований, в которых проблему побочных метаболических эффектов инсулинотерапии у пациентов с СД 1 типа пытаются решать дополнительным (к инсулинотерапии) назначением ССП для лечения СД 2 типа, обладающих позитивными метаболическими свойствами [14, 15]. К настоящему моменту единственным неинсулиновым препаратом, одобренным U.S. Food and Drug Administration (FDA) при обоих типах СД для дополнительного применения на фоне инсулинотерапии, является синтетический аналог гормона амилина (прамлинтид) [49, 58]. Тем не менее, поиск оптимального дополнительного препарата для лечения пациентов с СД 1 типа остаётся в центре внимания многих клинических испытаний и исследований с назначением неинсулиновых препаратов «off-label», в том числе и ингибитора НГЛТ-2 дапаглифлозина [14, 15, 59-63].

Эффективность дапаглифлозина была продемонстрирована в ряде экспериментальных исследований на моделях СД 1 типа у грызунов [44, 64]. Выполненное Tang W. et al. сравнение фармакокинетики и фармакодинамики дапаглифлозина у 90 пациентов с СД 2 типа и 70 пациентов с СД 1 типа показало, что дозировки дапаглифлозина, используемые в настоящее время для лечения СД 2 типа (5 и 10 мг), являются высокоэффективными и могут быть применены в качестве дополнения к инсулинотерапии у пациентов с СД 1 типа [61]. Несколько клинических исследований с участием пациентов с СД 1 типа, проведённых зарубежными коллегами, продемонстрировали хорошую переносимость, безопасность и высокую эффективность добавления этих доз дапаглифлозина к текущей инсули-

нотерапии как при кратковременном назначении [60-62], так и использовании более 6 месяцев [59, 63]. Тем не менее, особой тщательности требует мониторинг побочных эффектов при назначении ингибиторов НГЛТ-2 в этой группе пациентов. Поскольку сниженный бета-клеточный резерв является одним из предрасполагающих факторов усиленного кетогенеза [29, 49], вероятнее всего, пациенты с СД 1 типа с неадекватно подобранной дозой инсулина могут находиться в особой группе риска по его развитию. В литературе уже описаны клинические случаи развития ДКА у пациентов с СД 1 типа, которым были добавлены ингибиторы НГЛТ-2. Большинство эпизодов, как и в случае с СД 2 типа, было связано с применением канаглифлозина [47, 48, 65-66]. По данным мета-анализа Burke K.R. et al., все случаи развития ДКА при СД 1 типа возникали на фоне предрасполагающих факторов, описанных выше [47].

В 2-недельном РКИ Henry R.R. et al. оценивался эффект добавления различных дозировок дапаглифлозина (1; 2,5; 5 и 10 мг) 62 пациентам с СД 1 типа с неудовлетворительным контролем гликемии (HbA_{1c} 7,0-10,0 %) [62]. В исследование включались молодые пациенты вне зависимости от пола, в том числе с нормальным ИМТ: средний ИМТ в группах колебался от $23,4 \pm 2,4$ кг/м² (в группе добавления 5 мг дапаглифлозина) до $25,8 \pm 4,8$ кг/м² (в группе добавления 10 мг), причём более трети пациентов имели ИМТ < 23,0 кг/м² [62]. Глюкозурический эффект увеличивался по мере увеличения дозы дапаглифлозина и доходил до потери 71,8 граммов глюкозы за сутки [46,5;97,0] при дозе 5 мг и до 88,0 граммов за 24 часа [54,7;121,4] – в группе, получавшей 10 мг дапаглифлозина. При оценке динамики суточной дозы инсулина на 7-й день исследования отмечалось значимое снижение этого показателя, которое в группе 5 мг составило 19,3 % [-30,1;-6,8], а в группе 10 мг – 16,2 % [-29,4;-0,5]. Кроме того, отмечалось снижение среднесуточной гликемии по результатам оценки в 7 точках и 24-часового непрерывного мониторингирования, в том числе глюкозы крови натощак (в группе 5 мг – в среднем на 2,34 ммоль/л; в группе 10 мг – в среднем на 1,98 ммоль/л), что по сравнению с первоначальным уровнем составило -31,6 % и -23,0 %, соответственно [62]. Оценивалось также влияние добавления различных доз дапаглифлозина на среднесуточную амплитуду колебаний гликемии (MAGE). Важно отметить, что снижение вариабельности гликемии по сравнению с контрольной группой отмечалось при добавлении всех исследуемых доз дапаглифлозина, однако максимальным было изменение в группах 5 мг (в среднем, на -3,34 ммоль/л) и 10 мг (-3,77 ммоль/л) [62]. Добавление к терапии дапаглифлозина было ассоциировано с развитием как минимум одного эпизода лёгкой гипогликемии за время наблюдения вне зависимости от дозы назначаемого препарата. Кроме того, один эпизод снижения глюкозы крови ниже 3 ммоль/л был зафиксирован в группе 10 мг, что исследователи связали с несоблюдением пациентом рекомендаций по снижению дозы инсулина [62]. Как минимум 1 эпизод развития кандидозного вульвовагинита и урогенитальных инфекций фиксировался в каждой из сравниваемых групп, получавших дапаглифлозин. Кроме того, в начале комбинированного лечения дапаглифлозином и инсулином, вне зависимости от дозы исследуемого препарата, развивалась преходящая кетонурия, однако случаев развития ДКА зафиксировано не было [62].

В другом длительном (24 недели) исследовании Tamez H.E. et al. по изучению добавления к инсулинотерапии 10 мг дапаглифлозина 12 пациентам с СД 1 типа в возрасте $27,7 \pm 14,0$ лет с неудовлетворительным контролем гликемии сообщалось о значимом снижении глюкозы крови натощак (на 21,0 %) и HbA_{1c} (на 12,0 %), близком к значимому снижению постпран-

диальной гликемии (-16,0 %, $p=0,08$) и незначимом снижении массы тела на 2,0 %. При этом средний ИМТ в работе не оценивался [63]. В этой же работе наблюдалось улучшение показателей липидограммы в виде снижения уровней общего холестерина (на 33,5 %) и холестерина липопротеидов низкой плотности (на 9,0 %), триглицеридов (на 13,1 %), а также умеренное повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (на 4,8 %) [63]. Добавление 10 мг дапаглифлозина хорошо переносилось участниками исследования: за время наблюдения не было зафиксировано эпизодов гипогликемий, урогенитальных инфекций, кетонурии или развития ДКА [63]. Группа контроля в цитируемой работе не вводилась.

В исследовании Biester T. et al. у молодых пациентов, в том числе педиатрической группы (старше 12 лет) с СД 1 типа на протяжении 24 часов оценивали безопасность и эффективность добавления 10 мг дапаглифлозина [60]. За период наблюдения произошло значимое снижение потребности в инсулине (на 13,6 %) и более чем 6-кратное повышение глюкозурии [60]. У 6 пациентов из 33 в основной группе и 1 больного в группе контроля выявлено пограничное повышение уровня бета-гидроксibuтирата в пределах 0,6-1,0 ммоль/л, что, однако, не сопровождалось развитием ДКА.

Выполненный Yingying Y. et al. мета-анализ РКИ добавления различных ингибиторов НГЛТ-2 при СД 1 типа продемонстрировал эффективность дапаглифлозина в улучшении показателей гликемического контроля за счёт выраженного глюкозурического эффекта, контроля массы тела на фоне снижения потребности в инсулине без увеличения риска развития ДКА, гипогликемий, а также инфекций мочевыводящих путей и половых органов по сравнению с группой контроля [59]. Полученные результаты были схожими для всех трёх анализируемых ингибиторов НГЛТ (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, ингибитор НГЛТ-1 и НГЛТ-2 сотаглифлозин), которые получали в общей сложности 178 пациентов с СД 1 типа [59]. По данным другого мета-анализа Chen J. et al., включавшего 581 пациента с СД 1 типа, улучшение показателей в целом для группы составило: в отношении снижения глюкозы крови натощак – в среднем на 0,69 ммоль/л [-1,32; -0,07]; гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) – на 0,37 % [0,54;0,20] (в абсолютном значении); массы тела – на 2,54 кг [3,48;1,6], а также суточной дозы инсулина – на 6,22 единицы [8,04;4,4] [49]. Ни в одном из включённых в мета-анализ Chen J. et al. исследований с добавлением дапаглифлозина не оценивалось влияние препарата на системное АД. Однако, в исследованиях с добавлением канаглифлозина, эмпаглифлозина и сотаглифлозина, в которых эта оценка выполнялась, было показано значимое снижение систолического АД [49]. В группе добавления глифлозинов общая частота развития неблагоприятных эффектов, гипогликемий и урогенитальных инфекций была сопоставима с группой плацебо-контроля. Тем не менее, применение ингибиторов НГЛТ-2 было ассоциировано с увеличением числа случаев развития ДКА, в связи с чем необходимо проведение тщательного мониторингирования риска развития этого осложнения терапии при проведении дальнейших клинических исследований [49].

Заключение. Таким образом, благодаря своему уникальному механизму действия, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа, помимо гликемических и метаболических эффектов, обладают способностью оказывать тормозящее влияние на различные аспекты патогенеза микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета. Дальнейшие крупномасштабные клинические исследования должны дать информацию о том, какие группы пациентов с сахарным диабетом 2 типа могут получить наибольшую пользу от назначе-

ния глифлозинов при минимальном риске нежелательных явлений. Перспективы применения ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров, включая дапаглифлозин, при СД 1 типа остаются под вопросом в связи с повышением риска развития диабетического кетоацидоза на фоне лечения препаратами данной группы. Возможность контроля над этим побочным эффектом остается ключевым вопросом, решение которого может открыть новую эру в терапии сахарного диабета 1 типа.

ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет – глобальная медико-социальная проблема современности // Consilium Medicum. **2009**. Т.11. №12. С. 5-8.
- Guariguata L., Whiting DR., Hambleton I. et al. *Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035* // Diabetes Res. Clin. Pract. **2014**. Vol. 103. № 2. Pp. 137–149.
- Бабенко А.Ю., Байрашева В.К. *Диабетическая нефропатия: зависит ли ренопротекция от выбора сахароснижающей терапии?* // Медицинский совет. **2015**. № 7. С. 32–43.
- Красильникова Е.И., Бабенко А.Ю., Остроухова Е.Н. и соавт. *Лечение сахарного диабета 2 типа*. Спб.: **2016**. 120 с.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 8-й выпуск, **2017** г. под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова.
- Trujillo J.M., Nuffer W.A. *Impact of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Nonglycemic Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes* // Pharmacotherapy. **2017**. Vol. 37. № 4. Pp. 481–491.
- Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. *Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и неглицемические эффекты нового класса препаратов* // Клиническая фармакология и терапия, **2016**. Т. 25. № 2. С. 65–71.
- Devries J., Snoek F., Heine R. *Persistent poor glycaemic control in adult Type 1 diabetes. A closer look at the problem* // Diabet. Med., **2004**. Vol. 21(12). Pp. 1263–1268.
- Carlsson B., Attvall S., Clements M., et al. *Insulin pump-long-term effects on glycemic control: an observational study at 10 diabetes clinics in Sweden* // Diabetes Technol. Ther., **2013**. Vol. 15(4). Pp. 302–307.
- Тиселько А.В. *Сравнительный анализ эффективности различных режимов инсулинотерапии сахарного диабета 1 типа во время беременности* // Журнал акушерства и женских болезней, **2012**. Т. LXI. № 1. С. 90–95.
- Дуничева М.Н., Патракеева Е.М., Залевская А.Г. *Проблемы, связанные с использованием инсулиновых помп, у пациентов с сахарным диабетом 1 типа*. В книге: Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий. **2015**. С. 214.
- Chillarón J., Flores Le-Roux J., Benaiges D., et al. *Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk* // Metabolism, **2014**. Vol. 63(2). Pp. 181–187.
- Russell-Jones D., Khan R. *Insulin-associated weight gain in diabetes: causes, effects and coping strategies* // Diabetes Obes. Metab., **2007**. Vol. 9. Pp. 799–812.
- Bode B., Garg S. *The emerging role of adjunctive noninsulin antihyperglycemic therapy in the management of type 1 diabetes* // Endocrine Practice, **2016**. Vol. 22(2). Pp. 220–230.
- Polsky S., Ellis S. *Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus* // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes., **2015**. Vol. 22(4). Pp. 277–282.
- Ушкалова Е.А. *Новый класс антидиабетических препаратов – ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров* // Фарматека. **2013**. №16 (269). С. 33–36.
- Rajeev S.P., Sprung V.S., Roberts C. et al. *Compensatory changes in energy balance during dapagliflozin treatment in type 2 diabetes mellitus: a randomised double-blind, placebo-controlled, cross-over trial (ENERGIZE)-study protocol* // BMJ Open. **2017**. № 27;7(1):e013539.
- Zaccardi F., Webb D., Htike Z., et al. *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**. Vol. 18(8). Pp. 783–794.
- Zhang M., Zhang L., Wu B. et al. *Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials* // Diabetes Metab Res Rev. **2014**. Vol.30. № 3. Pp. 204–221.
- Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. *Новый неинсулинзависимый подход к терапии сахарного диабета 2 типа. дапаглифлозин: результаты клинических исследований* // Эффективная фармакотерапия, **2015**. № 11. С. 17–25.
- Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Мищенко Н.К. *Влияние ингибиторов натрий-зависимых котранспортеров глюкозы 2 типа на уровень гликированного гемоглобина и массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа* // Доктор.Ру. **2016**. №3 (120). С. 55–58.
- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes* // N Engl J Med. **2015**. Vol. 373. № 22. Pp. 17–28.
- Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z., et al. *Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study* // Circulation. **2017**. Vol. 135. № 20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
- Rosenstock J., Ferrannini E. *Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors* // Diabetes Care, **2015**. Vol. 38. Pp. 1638–1642.
- Pfützner A., Klonoff D., Heinemann L., et al. *Euglycemic ketosis in patients with type 2 diabetes on SGLT2-inhibitor therapy-an emerging problem and solutions offered by diabetes technology* // Endocrine, **2017**. Vol. 56(1). Pp. 212–216.
- Lin H.W., Tseng C.H. *A Review on the relationship between SGLT2 inhibitors and cancer* // Int. J. Endocrinol. **2014**. Vol. 2014:719578.
- Ruanpeng D., Ungprasert P., Sangtian J., Harindhanavudhi T. *Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis* // Diabetes Metab Res Rev. **2017** Apr 25. doi: 10.1002/dmrr.2903.
- Fioretto P., Giaccari A., Sesti G. *Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus* // Cardiovasc. Diabetol., **2015**. Vol. 17(14). P.142.
- Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Кузьмич В.Г. *Роль и место дапаглифлозина в управлении сахарным диабетом 2-го типа: от теории к практике* // Медицинский совет. **2017**. № 3. С. 22–30.
- Конonenko И.В., Смирнова О.М. *SGLT2: новые подходы к комбинированной терапии сахарного диабета 2-го типа* // Медицинский совет. **2016**. № 3. С. 10–17.
- Zhang L., Feng Y., List J., et al. *Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight* // Diabetes Obes. Metab., **2010**. Vol. 12(6). Pp. 510–516.
- Литвиненко В.М., Камынина Л.Л. *Устранение глюкозо- и липотоксичности у молодых пациентов с сахарным диабетом типа 2 и висцеральным ожирением при использовании инновационной сахароснижающей терапии* // Эндокринология: новости, мнения, обучение, **2016**. № 2 (15). С. 98–101.
- Li F.F., Gao G., Li Q. et al. *Influence of dapagliflozin on glycemic variations in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus* // J. Diabetes Res. **2016**;2016:5347262.
- Vestberg D., Rosengren A., Olsson M., et al. *Relationship between overweight and obesity with hospitalization for heart failure in 20 985 patients with type 1 diabetes: a population-based study from the Swedish National Diabetes Registry* // Diabetes Care, **2013**. Vol. 36. Pp. 2857–2861.

35. Рафф С.А. Клинико-эпидемиологические особенности сочетания артериальной гипертензии и ожирения у больных сахарным диабетом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Великий Новгород, **2008**. 24 с.
36. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. *Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений* // Сахарный диабет. **2014**. № 2. С. 76-82.
37. Бабенко А.Ю., Красильникова Е.И., Лихоносов Н.П. и соавт. *Влияние различных групп сахароснижающих препаратов на вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа* // Сахарный диабет. **2014**. № 4. С. 72-80.
38. Baker W.L., Smyth L.R., Riche D.M. et al. *Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis* // J. Am. Soc. Hypertens. **2014**. Vol. 8. №. 4. Pp. 62-75.
39. Bolinder J., Ljunggren Ö., Kullberg J. et al. *Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin* // J. Clin. Endocrinol. Metab. **2012** Vol. 97. № 3. Pp. 1020-1031.
40. Ferrannini E., Baldi S., Frascerra S., et al. *Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes* // Diabetes. **2016**. № 65 Pp. 1190-1195.
41. Ptaszynska A., Johnsson K.M., Parikh S.J. et al. *Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events* // Drug Saf. **2014**. № 37. Pp. 815-829.
42. Storgaard H., Gluud L.L., Bennett C. et al. *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**. № 11(11):e0166125.
43. List J.F., Woo V., Morales E. et al. *Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes* // Diabetes Care. **2009**. № 32(4). Pp. 650-657.
44. Лебедев Д.А., Лихоносов Н.П., Тучина Т.П., Бабенко А.Ю. *Оценка влияния ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа на морфологию почек у крыс с экспериментальным сахарным диабетом 1 типа* // Проблемы эндокринологии, **2016**. Т. 62. № 5. С. 12-13.
45. Fioretto P., Stefansson B. V., Johnsson E., et al. *Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment* // Diabetologia. **2016**. Vol. 59(9). Pp. 2036-2039.
46. Li D., Wang T., Shen S. et al. *Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials* // Diabetes Obes Metab. **2017**. Vol. 19. № 3. Pp. 348-355.
47. Burke K., Schumacher C., Harpe S. *SGLT2 Inhibitors: A Systematic review of diabetic ketoacidosis and related risk factors in the primary literature* // Pharmacotherapy, **2017**. Vol. 37(2). Pp.187-194.
48. Bonora B., Avogaro A., Fadini G.. *Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. An updated review of the literature* // Diabetes Obes. Metab., **2017**. doi: 10.1111/dom.13012.
49. Chen J., Fan F., Wang J., et al. *The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors for adjunctive treatment of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis* // Sci. Rep., **2017**. Vol. 9(7). Pp. 44128.
50. Laffel L.M., Wentzell K., Loughlin C., et al. *Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial* // Diabet. Med., **2006**. Vol. 23(3). Pp. 278-84.
51. Kalra S., Jain A., Ved J., Unnikrishnan AG. *Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and health benefits: The Robin Hood effect* // Indian J. Endocrinol. Metab. **2016** Vol. 20. № 5. Pp. 725-729.
52. Tang H. L., Li D. D., Zhang J. J., et al. *Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials* // Diabetes Obes. Metab. **2016**. Vol. 18(12). Pp. 1199-1206.
53. Holt S., Lopushnyan N., Hotaling J., et al. *Prevalence of low testosterone and predisposing risk factors in men with type 1 diabetes mellitus: findings from the DCCT/EDIC* // J. Clin. Endocrinol Metab., **2014**. Vol. 99. Pp. 1655 – 1660.
54. Frohlich-Reiterer E., Rosenbauer J., Bechtold-Dalla Pozza S., et al. *Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey* // Arch. Dis. Child., **2014**. Vol. 99. Pp. 738-743.
55. Bott U., Jorgens V., Grusser M., et al. *Predictors of glycaemic control in type 1 diabetic patients after participation in an intensified treatment and teaching programme* // Diabet. Med., **1994**. Vol. 11. Pp. 362–371.
56. Barata D., Adan L., Netto E., et al. *The effect of the menstrual cycle on glucose control in women with type 1 diabetes evaluated using a continuous glucose monitoring system* // Diabetes Care, **2013**. Vol. 36(5). P.70.
57. Polsky S., Giordano D., Voelml M., et al. *Using technology to advance type 1 diabetes care among women during the reproductive years and in pregnancy* // Postgrad. Med., **2016**. Vol. 128(4). Pp. 418-426.
58. Miller K., Foster N., Beck R., et al. *T1D Exchange Clinic Network. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry* // Diabetes Care, **2015**. Vol. 38. Pp. 971–978.
59. Yingying Y., Hui P., Bo W., et al. *Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials* // Chin. Med. Sci J., **2017**. Vol. 32(1). Pp. 22-27.
60. Biester T., Aschemeier B., Fath M., et al. *Effects of dapagliflozin on insulin-requirement, glucose excretion, and β -hydroxybutyrate levels are not related to baseline HbA1c in youth with type 1 diabetes* // Diabetes Obes. Metab., **2017**. doi: 10.1111/dom.12975.
61. Tang W, Leil TA, Johnsson E, et al. *Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin in patients with type 1 versus type 2 diabetes mellitus* // Diabetes Obes. Metab., **2016** Vol. 18(3). Pp. 236-240.
62. Henry R., Rosenstock J., Edelman S., et al. *Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study* // Diabetes Care, **2015**. Vol. 38(3). Pp. 412-419.
63. Tamez H., Tamez A., Garza, L., et al. *Dapagliflozin as an adjunct therapy to insulin in the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus* // J. Diabetes Metab. Disord., **2015**. Vol. 14. P. 78.
64. Terasaki M., Hiromura M., Mori Y., et al. *Amelioration of hyperglycemia with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor prevents macrophage-driven atherosclerosis through macrophage foam cell formation suppression in type 1 and type 2 diabetic mice.* // PLoS One, **2015**. Vol. 10(11):e0143396.
65. Bader N., Mirza L. *Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in a 27 year-old female patient with type-1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor canagliflozin* // Pak. J. Med. Sci., **2016**. Vol. 32(3). Pp. 786-788.
66. Harati H., Sharma V., Motazedi A. *Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-associated diabetic ketoacidosis: Report of two cases with hyperglycemic ketoacidosis in type 1 diabetes* // J. Diabetes, **2016**. Vol. 8(1). P. 165.
67. Saad M., Mahmoud A.N., Elgendy I.Y., et al. *Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials* // Int. J. Cardiol. **2017**. Vol. 228. Pp. 352-358

Поступила в редакцию 11.05.2017