

## КАНАГЛИФЛОЗИН: ОТ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ДО УЛУЧШЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО И ПОЧЕЧНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ



© М.В. Шестакова<sup>1\*</sup>, А.С. Аметов<sup>2</sup>, М.Б. Анциферов<sup>3</sup>, Т.П. Бардымова<sup>4</sup>, Ф.В. Валеева<sup>5</sup>, Г.Р. Галстян<sup>1</sup>, Т.Ю. Демидова<sup>6</sup>, И.А. Карпова<sup>7</sup>, Т.П. Киселева<sup>8</sup>, А.Ю. Майоров<sup>1</sup>, А.М. Мкртумян<sup>9</sup>, С.В. Недогода<sup>10</sup>, Н.А. Петунина<sup>11</sup>, Л.А. Рюаткина<sup>12</sup>, Л.А. Суплотова<sup>13</sup>, О.Ю. Сухарева<sup>1</sup>, В.В. Фадеев<sup>11</sup>, М.Ш. Шамхалова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

<sup>2</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

<sup>3</sup>Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

<sup>4</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Иркутск

<sup>5</sup>Казанский государственный медицинский университет, Казань

<sup>6</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>7</sup>Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр в составе СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1», Санкт-Петербург

<sup>8</sup>Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

<sup>9</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

<sup>11</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

<sup>12</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

<sup>13</sup>Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) — современный класс сахароснижающих препаратов с инсулиннезависимым механизмом действия. Благодаря своей способности эффективно снижать уровень глюкозы крови, улучшать целый ряд других кардиометаболических параметров (масса тела, артериальное давление (АД), уровень мочевой кислоты), а также уменьшать сердечно-сосудистые и почечные риски, иНГЛТ-2 стали препаратами выбора для многих пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Между тем, наряду с общепризнанными класс-эффектами данной группы препаратов, существуют внутригрупповые особенности, в том числе связанные с их различной селективностью в отношении натрий-глюкозных котранспортеров 1 и 2 типа (НГЛТ-1 и НГЛТ-2). К примеру, один из наиболее изученных иНГЛТ-2 — канаглифлозин, помимо ингибирующей активности в отношении НГЛТ-2, может проявлять также умеренное блокирующее действие на НГЛТ-1 в кишечнике и почках, что позволяет добиваться максимальной эффективности в контроле гликемии и других кардиометаболических параметров. Кроме того, канаглифлозин доказанно улучшает не только сердечно-сосудистый, но и почечный прогноз, что получило свое отражение в соответствующих зарегистрированных показаниях в инструкции по применению препарата. Данный документ суммирует уже известные и новые данные в отношении эффективности и безопасности канаглифлозина, а также определяет его место в терапии СД2.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** канаглифлозин; иНГЛТ-2; НГЛТ-1; сахарный диабет 2 типа; сердечно-сосудистые риски; почечные риски; безопасность

## CANAGLIFLOZIN: FROM GLYCEMIC CONTROL TO IMPROVEMENT OF CARDIOVASCULAR AND RENAL PROGNOSIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. RESOLUTION OF ADVISORY BOARD

© Marina V. Shestakova<sup>1\*</sup>, Alexander S. Ametov<sup>2</sup>, Mikhail B. Antsiferov<sup>3</sup>, Tatyana P. Bardymova<sup>4</sup>, Farida V. Valeeva<sup>5</sup>, Gagik R. Galstyan<sup>1</sup>, Tatyana Yu. Demidova<sup>6</sup>, Irina A. Karpova<sup>7</sup>, Tatyana P. Kiseleva<sup>8</sup>, Alexander Yu. Mayorov<sup>1</sup>, Ashot M. Mkrtyumyan<sup>9</sup>, Sergey V. Nedogoda<sup>10</sup>, Nina A. Petunina<sup>11</sup>, Ludmila A. Ruyatkina<sup>12</sup>, Lyudmila A. Suplotova<sup>13</sup>, Olga Yu. Sukhareva<sup>1</sup>, Valentin V. Fadeev<sup>11</sup>, Minara S. Shamkhalova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

<sup>3</sup>Endocrinological Dispensary of the Department of Health, Moscow, Moscow

<sup>4</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education.

<sup>5</sup>Kazan State Medical University, Kazan

<sup>6</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>7</sup>St. Petersburg Territorial Diabetes Center as part of the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution

«City Consultative and Diagnostic Center No. 1», St. Petersburg

<sup>8</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg

<sup>9</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimova, Moscow

<sup>11</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>12</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>13</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2i) are a modern class of antihyperglycemic drugs with an insulin-independent mechanism of action. Due to its ability to effectively lower blood glucose levels, improve a number of other cardiometabolic parameters (body weight, blood pressure, uric acid), as well as reduce cardiovascular and renal risks, SGLT2i have become drugs of choice for many of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Meanwhile, along with the generally recognized classes-effects of this group of drugs, there are intragroup features, including those associated with their different selectivity in sodium-glucose cotransporters of types 1 and 2 (SGLT1 and SGLT 2). For example, one of the most studied SGLT2i, canagliflozin, in addition to its inhibitory activity against SGLT2, can also moderately block SGLT1 in the intestine and kidneys that could give a maximum efficiency in the control glycemia and others cardiometabolic parameters. In addition, canagliflozin improves not only cardiovascular, but also renal prognosis in patients with T2DM, which is reflected in the corresponding indications in the summary of product characteristics of the drug. This document summarize the established and new data regarding the efficacy and safety of canagliflozin, as well as its place in the treatment of T2DM.

**KEYWORDS:** *canagliflozin; SGLT2i; SGLT1; type 2 diabetes mellitus; cardiovascular risks; renal risks; safety*

### **КАНАГЛИФЛОЗИН — ИНГИБИТОР НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА С ДВОЙНЫМ ИНСУЛИНЕЗАВИСИМЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ**

Канаглифлозин — препарат класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), ингибируя НГЛТ-2 в проксимальных S1/S2 почечных канальцах, способствует уменьшению реабсорбции отфильтрованной глюкозы в почках, тем самым увеличивая выведение глюкозы с мочой в количестве 77 и 119 г/сут для дозировок 100 мг и 300 мг соответственно [1].

Отличительной особенностью канаглифлозина по сравнению с другими представителями класса иНГЛТ-2 является его способность умеренно ингибировать НГЛТ-1 (отношение констант ингибирования НГЛТ-2/НГЛТ-1  $\approx 1:200$  [2]) в тонком кишечнике и почках [1].

В тонком кишечнике НГЛТ-1 локализованы на апикальной мембране энтероцитов тонкого кишечника и принимают участие в реабсорбции поступающей с пищей глюкозы. Было показано, что назначение канаглифлозина перед приемом пищи, особенно в дозе 300 мг, вызывает уже через 1 ч после еды значимое снижение уровня постпрандиальной гликемии, обусловленное транзитным ингибированием НГЛТ-1 в кишечнике [2] как у здоровых лиц [3], так и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [4]. В дальнейшем, через 2–4 ч после еды, имеет место отсроченное постепенное увеличение всасывания глюкозы, в результате чего не происходит ее мальабсорбции [3]. В сравнительном исследовании с перекрестным дизайном у 54 здоровых добровольцев показано значимое снижение постпрандиальной гликемии на фоне приема 300 мг канаглифлозина на 0,47 ммоль/л в отличие от 10 мг дапаглифлозина, практически не оказывающего на нее влияние (-0,04 ммоль/л) [5].

В почках НГЛТ-1 локализованы на апикальной мембране эндотелия сегмента S3 проксимальных почечных канальцев. В норме НГЛТ-1 отвечают только за 10%, тогда как находящиеся проксимально в сегментах S1/S2 НГЛТ-2 — за 90% реабсорбции глюкозы из мочи [6]. Показано, что роль почечных НГЛТ-2 и НГЛТ-1 в реабсорб-

ции глюкозы возрастает у пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми лицами [7]. При этом прием иНГЛТ-2 приводит к увеличению содержания глюкозы в моче и повышению ее реабсорбции через НГЛТ-1 в сегменте S3 [8].

Поэтому наличие у канаглифлозина, в отличие от дапа- и эмпаглифлозина, активности в отношении ингибирования почечных НГЛТ-1 позволяет добиться дополнительной 10% экскреции глюкозы с мочой [9].

#### **Мнение экспертов**

Таким образом, канаглифлозин, особенно в дозе 300 мг, является иНГЛТ-2 с особым по отношению к другим представителям этого класса двойным инсулиннезависимым механизмом действия, связанным с ингибированием не только НГЛТ-2 почек, но также и НГЛТ-1. Ингибирование НГЛТ-1, локализованных в кишечнике и почках, обуславливает снижение пиков постпрандиальной гликемии и дополнительный эффект в отношении контроля гликемии за счет большего выведения глюкозы с мочой.

Влияние канаглифлозина, особенно в дозе 300 мг, на уровень глюкозы в первые 2 ч после еды, без влияния на дополнительную секрецию инсулина, имеет важное клиническое значение, т. к.:

1. постпрандиальная гликемия, по сравнению с гликемией натощак, вносит больший вклад в значение гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) при умеренно выраженном нарушении гликемического контроля ( $HbA_{1c} < 8,5\%$ ) [10], соответственно, ее снижение может повысить эффективность достижения целевого уровня  $HbA_{1c}$ ;
2. высокая постпрандиальная гликемия, по сравнению с гликемией натощак, является более мощным предиктором смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти [11], соответственно, ее снижение может способствовать улучшению прогноза у пациентов с СД2.

#### **Гликемические и негликемические эффекты канаглифлозина по данным рандомизированных клинических исследований и реальной клинической практики**

Программа по изучению эффективности и безопасности канаглифлозина включала рандомизированные

клинические исследования, в которых прежде всего оценивалось влияние канаглифлозина в дозах 100 и 300 мг на уровень  $HbA_{1c}$ . Кроме того, изучалось действие препарата на массу тела, АД, уровни липидов и другие параметры. Был проведен широкий спектр исследований для изучения применения канаглифлозина как в режиме монотерапии, так и в составе двойной или тройной комбинированной терапии с различными сахароснижающими препаратами (ССП), включая инсулин. Канаглифлозин в обеих дозировках был эффективен в снижении  $HbA_{1c}$  вне зависимости от длительности СД2, исходного  $HbA_{1c}$  [12] и возраста пациента [13]. Дозировка 300 мг позволяла добиться лучшего результата в контроле не только гликемии, но и массы тела и АД по сравнению с дозировкой 100 мг [14].

Представляют безусловный интерес исследования, в которых канаглифлозин сравнивался с другими ССП при их добавлении к подобранной терапии метформином, поскольку комбинация ССП с метформином является рекомендованным стандартом лечения СД2 [15].

Так, было выполнено исследование пациентов с СД2 ( $n=1450$ ) по оценке длительности гликемического контроля, снижения массы тела и безопасности на терапии канаглифлозином 100 мг или 300 мг или препаратом класса сульфонилмочевины (СМ) — глимепиридом (титрование дозы до 6 или 8 мг / день) при их добавлении к метформину. Основной период наблюдения составил 52 нед с последующим продлением наблюдения до 104 нед. Через 52 нед терапии канаглифлозин 100 мг не уступал, а канаглифлозин 300 мг превосходил глимепирид (средняя доза 5,6 мг, медиана 6,0 мг) в снижении  $HbA_{1c}$  ( $\Delta HbA_{1c}$  (95% ДИ) -0,12% (-0,22--0,02)) [16], а уже через 104 нед обе дозировки канаглифлозина превосходили глимепирид по влиянию на этот параметр, прежде всего за счет ускользания эффекта контроля гликемии на препарате СМ при увеличении продолжительности терапии [17].

В другом исследовании, длившемся 52 нед, канаглифлозин 100 мг был столь же, а 300 мг значительно более эффективен, чем ситаглиптин 100 мг, в снижении  $HbA_{1c}$  ( $\Delta HbA_{1c}$  (95% ДИ) -0,15% (-0,27--0,03)) при их добавлении к метформину у пациентов с СД2 [18]. Эти данные нашли подтверждение в исследовании реальной клинической практики ( $n \approx 25\ 000$ ), в котором показано, что канаглифлозин обеспечивал лучший контроль  $HbA_{1c}$  по сравнению с ситаглиптином в течение 2,5 года наблюдения, что дало важнейшие клинические преимущества: вероятность достижения целевого  $HbA_{1c} < 7,0\%$  была достоверно на 15% выше, а риск необходимости интенсификации сахароснижающей терапии на 31% ниже при назначении канаглифлозина по сравнению с ситаглиптином [19].

Помимо высокой эффективности в контроле гликемии при добавлении к метформину, канаглифлозин, в отличие от препаратов СМ и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа (идПП-4), обеспечивал значимое снижение массы тела (-3,3 кг и -3,6 кг для дозировок 100 и 300 мг соответственно) и АД (-3,5 мм рт. ст. и 4,7 мм рт. ст. для дозировок 100 и 300 мг соответственно) [18], тем самым решая задачу комплексного воздействия на кардиометаболические риски, постулированную в действующих рекомендациях МЗ РФ [15].

Канаглифлозин не сравнивался напрямую в рамках рандомизированных клинических исследований с другими иНГЛТ-2. Тем не менее есть данные observational исследования, показавшего преимущества канаглифлозина 300 мг перед дапаглифлозином 10 мг в контроле гликемии у пациентов с СД2. Так, вероятность достижения целевого  $HbA_{1c} < 7,0\%$  была на 75% выше (ОР (95% ДИ) 1,75 (1,34–2,27);  $p < 0,0001$ ) у пациентов на канаглифлозине, чем дапаглифлозине [20]. Кроме того, результаты частотного сетевого метаанализа, включившего 38 исследований (~24 000 пациентов с СД2), продемонстрировали, что канаглифлозин 100 мг не уступал, а 300 мг был эффективнее дапа- (5 и 10 мг) и эмпаглифлозина (10 и 25 мг) в снижении глюкозы плазмы натощак (ГПН) и уровня  $HbA_{1c}$  [21]. Однако однозначные выводы об эффективности различных иНГЛТ-2 по контролю гликемии можно будет делать только по результатам прямых рандомизированных сравнительных исследований.

### **Мнение экспертов**

Канаглифлозин обладает клинически значимым дозозависимым эффектом в снижении  $HbA_{1c}$ , массы тела и АД. Дозировка канаглифлозина 100 мг может иметь сопоставимую, а 300 мг — вероятно большую эффективность в контроле гликемии по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами. Это, наряду с широким спектром плейотропных эффектов, включающих не только положительное влияние на массу тела и АД, но и снижение уровня мочевой кислоты, риска развития и обострения подагры [22], печеночной инсулинорезистентности [23], позволяет обоснованно использовать канаглифлозин при лечении широкого круга больных с СД2.

### **Сердечно-сосудистые эффекты канаглифлозина**

Влияние канаглифлозина на сердечно-сосудистые (СС) исходы оценивалось в специально спланированной программе CANVAS (The Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), состоявшей из двух последовательных исследований: CANVAS, оценивавшей главным образом СС-исходы (МАСЕ: нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть), и CANVAS-Renal (CANVAS-R). Результаты этих исследований затем были объединены в один анализ. Популяция пациентов с СД2, включенных в программу CANVAS ( $n=10\ 142$ ), состояла из 65% лиц с имеющимися СС-заболеваниями (ССЗ) и 35% пациентов с факторами их развития. Критерии включения были одинаковыми для обоих исследований программы CANVAS: наличие СД2,  $HbA_{1c}$  от  $\geq 7,0\%$  до  $\leq 10,5\%$ , расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ)  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, возраст  $\geq 30$  лет для лиц с ССЗ в анамнезе или  $\geq 50$  лет — с  $\geq 2$  факторами риска ССЗ. Пациенты были рандомизированы в исследовании CANVAS в группы приема канаглифлозина 100 мг, канаглифлозина 300 мг и плацебо, а в исследовании CANVAS-R — канаглифлозина 100 мг (с возможностью повышения до 300 мг) и плацебо. Длительность наблюдения составила около 7 лет. Исследовательские центры в количестве 667 находились в 30 странах мира, в том числе в России.

Первичной конечной точкой программы CANVAS была частота МАСЕ. Показано, что канаглифлозин, по сравнению с плацебо, значительно снижал риск ее развития на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75–0,97). Среди

пациентов с ССЗ эффективность канаглифлозина была еще выше и снижение MACE составило 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,72–0,95). Заранее невозможно предсказать, какое СС-событие произойдет у пациента, поэтому важно подчеркнуть, что канаглифлозин продемонстрировал тенденцию к снижению каждого из компонентов MACE: нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, СС-смертности. В рамках анализа вторичных конечных точек было показано снижение риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,87), а также госпитализации по поводу СН и СС-смертности на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,67–0,91) на фоне терапии канаглифлозином по сравнению с плацебо. Были получены интересные результаты в отношении влияния на почечные исходы. Популяция пациентов «почечной» ветви программы CANVAS имела в целом сохраненную почечную функцию (средняя рСКФ=77 мл/мин/м<sup>2</sup>) с минимальной альбуминурией (медиана альбумин/креатинин 12,4 мг/г). Было показано, что канаглифлозин, по сравнению с плацебо, способствовал не только снижению риска прогрессирования альбуминурии на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,67–0,79), но и повышению вероятности регресса альбуминурии на 70% (ОР 1,70; 95% ДИ 1,51–1,91), что свидетельствует о значимом нефропротективном эффекте препарата при его назначении на ранней стадии диабетической нефропатии [24].

#### **Мнение экспертов**

Канаглифлозин — препарат с доказанной эффективностью в отношении улучшения СС-прогноза у пациентов с СД2 и ССЗ или факторами риска их развития.

Канаглифлозин снижал риск MACE в смешанной популяции пациентов с СД2 как с установленными ССЗ, так и факторами риска их развития — более репрезентативной популяции с точки зрения реальной клинической практики.

В отношении снижения риска госпитализаций по поводу СН эффективность канаглифлозина сопоставима с дапа- и эмпаглифлозином, что подтверждается результатами анализа базы данных реальной клинической практики, включающей более 700 000 пациентов с СД2 [25].

Нефропротективный эффект канаглифлозина, продемонстрированный при начальном поражении почек у пациентов с СД2, имел важное значение для дальнейшего изучения эффекта препарата на более поздних стадиях хронической болезни почек (ХБП).

#### **Почечные эффекты канаглифлозина**

Согласно эпидемиологическим данным, ХБП встречается у 40% пациентов с СД2 [26]. У лиц с рСКФ=30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> быстрое прогрессирование ХБП чаще отмечалось при наличии СД [27]. В результате СД, по сравнению с другими причинами ХПБ, имеет наибольший вклад в количество потенциальных лет жизни, утраченных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности [28]. До последнего времени у пациентов с ХБП и СД2 почти 20 лет не было препаратов с доказанным влиянием на почечные исходы. Принимавшиеся с этой целью ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС), несмотря на свою эффективность в снижении почечных рисков на 16–20%, не по-

зволяли в полной мере контролировать заболевание, и остаточный риск прогрессирования ХБП оставался высоким [29, 30]. Поэтому выявленные в рамках анализа вторичных конечных точек исследований по СС-безопасности ренопротективные эффекты канаглифлозина и других иНГЛТ-2 [31] были восприняты медицинским сообществом с энтузиазмом. Однако данные эффекты иНГЛТ-2 должны были быть еще подтверждены в специально спланированных исследованиях с первичной конечной точкой, оценивающей именно почечные исходы.

Исследование с канаглифлозином CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) стало первым среди иНГЛТ-2, в котором было убедительно показано снижение риска почечных и сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2 и ХБП. В это исследование был включен 4401 пациент с СД2 и ХБП (средняя рСКФ 56,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и альбуминурией (медиана отношения альбумин/креатинин — 927 мг/г), рандомизированных в группу канаглифлозина 100 мг или плацебо. Все пациенты получали терапию иРААС. Исследование было прекращено досрочно через 2,5 года (планируемая длительность 5,5 года) из-за значимого преимущества канаглифлозина в отношении снижения риска развития комбинированной почечно-сердечной конечной точки (терминальная ХБП, двукратное повышение концентрации креатинина в плазме крови, смерти вследствие почечных и сердечно-сосудистых заболеваний) на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,59–0,82). Кроме того, канаглифлозин уменьшал значимо на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53–0,81) риск почечных (терминальная ХБП, удвоение креатинина и смерти от почечных причин) и на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,67–0,95) сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, СС-смерть) осложнений. Также вновь было продемонстрировано снижение на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,47–0,80) риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности [32].

В исследовании CREDENCE ежегодное снижение рСКФ на канаглифлозине (-1,85 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год) было в 2,5 раза меньше, чем на плацебо (-4,59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год) [32]. Используя данные изменения рСКФ из исследования CREDENCE, была построена математическая модель, показавшая, что при условии длительного приема канаглифлозин позволяет на 13 лет отсрочить наступление терминальной стадии ХБП (рСКФ 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), требующей проведения гемодиализа [33].

Благодаря результатам, полученным в исследовании CREDENCE, канаглифлозин стал первым в мире [34] и в РФ [1] препаратом из класса иНГЛТ-2 с официально одобренным почечным показателем, включающим снижение риска развития терминальной стадии ХБП, двукратного повышения концентрации креатинина в плазме крови, смерти вследствие ССЗ и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов с СД2 и ХБП с альбуминурией. Необходимо подчеркнуть, что в случае своевременной инициации терапии канаглифлозином (рСКФ ≥30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), лечение препаратом в дозе 100 мг может быть продолжено вплоть до начала диализа или пересадки почки [1].

#### **Мнение экспертов**

Доказанное в исследовании CREDENCE нефропротективное действие канаглифлозина и последовавшее

за ним изменение в инструкции позволяет уже сегодня использовать препарат для решения широкого круга задач в лечении СД2 в условиях реальной клинической практики. Важно помнить, что снижение СС- и почечных рисков возможно только при длительном (годы) приеме препарата, что возможно только при условии регулярного информирования врачом пациента о заболевании, подходах к его лечению, особенностях различных ССП, в том числе в контексте баланса их эффективности и безопасности.

#### Безопасность канаглифлозина

Безопасность терапии является важнейшим фактором приверженности пациента лечению. В свою очередь, высокая приверженность, постоянство и длительность терапии — необходимые условия для улучшения прогноза. В случае СД2 только длительный (в течение нескольких лет) прием современных классов ССП (иНГЛТ-2, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП-1)) в клинических исследованиях позволял добиваться снижения риска СС- и почечных осложнений и сделал эти классы ключевым компонентом лечения во многих клинических ситуациях [15].

Объединенный анализ безопасности 4 26-недельных плацебо-контролируемых исследований 3-й фазы (n=2113) [35] показал, что наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями (НЯ) при применении канаглифлозина были:

- со стороны желудочно-кишечного тракта: запор, жажда, тошнота, возникавшие с частотой 1,8–2,3%;
- со стороны мочевыделительной системы: полиурия/поллакиурия, инфекции мочевыводящих путей, частота — 4,3–5,9%;
- генитальные инфекции у мужчин (3,7–4,2%) и женщин (10,4–11,4%).

Наиболее часто возникающими НЯ были генитальные инфекции, что было ожидаемым с точки зрения глюкуролического механизма действия препарата и является класс-специфичным осложнением для всех иНГЛТ-2. Риск генитальных инфекций на фоне применения канаглифлозина соответствует таковому у других представителей класса [36].

Необходимо отметить, что частота развития мочевой инфекции была сопоставимой при приеме канаглифлозина 100 и 300 мг и плацебо и составляла 5,9, 4,3 и 4,0% соответственно [1].

Благодаря инсулиннезависимому механизму действия канаглифлозин имеет низкий риск развития гипогликемии при назначении в монотерапии или в комбинации с ССП, отличный от СМ и инсулина [1].

Важно подчеркнуть, что в целом профили безопасности были сопоставимыми у обеих дозировок (100 и 300 мг) канаглифлозина [35].

Большой объем ценных данных по безопасности был получен в программе CANVAS и исследовании CREDENCE, в которых пациенты принимали канаглифлозин в течение нескольких лет. Очень важно, что в ходе длительного периода наблюдения частота всех НЯ, серьезных НЯ и НЯ, приведших к отмене препарата, была сопоставима между группами канаглифлозина и плацебо. Канаглифлозин ожидаемо чаще вызывал развитие генитальных грибковых инфекций и осмотического диуреза, что

согласуется с данными предшествующих исследований. Однако привлекло внимание не это, а зарегистрированное в программе CANVAS повышение частоты ампутаций на канаглифлозине (6,3 на 1000 пациенто-лет) по сравнению с плацебо (3,4 на 1000 пациенто-лет). Выявленные прогностические факторы риска ампутации были аналогичны в обеих группах: предшествующий анамнез ампутаций, периферическая нейропатия, заболевания периферических артерий и др. Дозировка канаглифлозина 100 мг или 300 мг не влияла на риск ампутаций. При этом пациенты с факторами риска ампутаций получали максимальную пользу от применения канаглифлозина — снижение риска MACE на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,66–0,99) [24]. Проведенный дополнительный анализ не выявил увеличения числа провоцирующих ампутации событий при приеме канаглифлозина по сравнению с плацебо, также не обнаружено специфического для канаглифлозина фактора риска ампутаций [37]. В дальнейшем важнейшие данные в отношении риска ампутации были получены в исследовании CREDENCE, куда были включены пациенты с ХБП, альбуминурией, другими сопутствующими заболеваниями, которые априори имели очень высокий риск ампутаций. Было показано, что в этой тяжелой группе пациентов канаглифлозин не повышал риск развития этого нежелательного явления (ОР 1,11; 95% ДИ 0,79–1,56) [32]. В дополнение к этому были получены результаты анализа из реальной клинической практики, в который вошли более 700 000 пациентов с СД2 и который показал отсутствие повышения риска ампутаций у пациентов, получавших канаглифлозин по сравнению с другими иНГЛТ-2 и другими классами ССП [25]. В результате сначала в августе 2020 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) [38], а затем в 2021 г. Американская диабетическая ассоциация (ADA) [39] и Российская ассоциация эндокринологов [15] удалили из своих регламентирующих документов специальное предостережение о повышении риска ампутаций на канаглифлозине.

Нужно отметить, что частота ампутаций 6,3 на 1000 пациенто-лет в программе CANVAS у пациентов, получавших канаглифлозин, очень близка к таковой в целом в популяции пациентов с СД2 — 5,6 на 1000 пациенто-лет [40], а также к аналогичной частоте, выявленной в исследованиях EMPA-REG-OUTCOME с эмпаглифлозином (6,5 на 1000 пациенто-лет) [41] и VERTIS-CV с эртуглифлозином (6,3 на 1000 пациенто-лет) [42]. В исследовании DECLARE-TIMI-58 с дапаглифлозином частота ампутаций была ниже (3,6 на 1000 пациенто-лет), что, вероятно, связано с более легкой в отношении ССЗ популяцией пациентов в этом исследовании [43].

Таким образом, в обширной программе клинических исследований канаглифлозин продемонстрировал сбалансированный профиль безопасности, что находит свое отражение в достаточно высокой приверженности к лечению. Так, при ретроспективном анализе данных реальной клинической практики (n= 23 702) было показано, что в течение 1 года приверженность и постоянство терапии были значительно выше на фоне приема канаглифлозина 100 мг или 300 мг по сравнению с дапаглифлозином, арГПП-1 и иДПП-4. При сравнении двух дозировок канаглифлозина оказалось, что пациенты на канаглифлозине 300 мг были более привержены терапии

по сравнению с пациентами, получавшими канаглифлозин 100 мг [44].

### Мнение экспертов

Канаглифлозин имеет сбалансированный для обеих дозировок (100 и 300 мг) профиль безопасности, сопоставимый с таковыми для других иНГЛТ-2.

Наибольший риск, связанный с приемом препарата, представляют грибковые генитальные инфекции, частота развития которых была небольшой: 3,7–4,2% у мужчин и 10,4–11,4% у женщин. Стоит отметить, что в 98% случаев имело место лишь однократное развитие генитального кандидоза, и в >99% не требовалось отмены препарата [33]. Данный риск является управляемым и предотвращаемым. Для этого важно объяснить пациенту механизм действия препарата, дать рекомендации по личной гигиене. При появлении первых признаков генитальных инфекций рекомендовано использование противогрибковых препаратов [36].

Канаглифлозин не отличается от других иНГЛТ-2 и остальных ССП по риску ампутаций. Важен регулярный осмотр стоп, который, согласно клиническим рекомендациям, должен проводиться не реже 1 раза в год всем пациентам с СД2 вне зависимости от факта приема иНГЛТ-2, поскольку вероятность ампутации зависит не только от предрасполагающих факторов риска, но и своевременности и уровня оказания помощи.

Назначение канаглифлозина не требует проведения какого-то специального предварительного обследования по сравнению с другими иНГЛТ-2.

Высокая приверженность к лечению канаглифлозином в реальной клинической практике является следствием баланса эффективности, безопасности и удобства приема препарата.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обширная доказательная база и опыт клинического применения делают канаглифлозин одним из наи-

более изученных иНГЛТ-2. Канаглифлозин является иНГЛТ-2 с дополнительным по отношению к другим представителям этого класса двойным инсулиннезависимым механизмом действия, связанным с ингибированием не только НГЛТ-2 почек, но также и НГЛТ-1 в кишечнике и почках, что может способствовать лучшему контролю гликемии. Канаглифлозин в дозе 300 мг показывает максимальные эффекты в контроле гликемии и в отношении других кардиометаболических параметров. Канаглифлозин обладает доказанной эффективностью в отношении улучшения СС-прогноза у пациентов с СД2 как с установленными ССЗ, так и факторами риска их развития. Кроме того, канаглифлозин имеет зарегистрированное показание по снижению риска прогрессирования почечных и СС-исходов у пациентов с СД2 и ХБП и может применяться вплоть до терминальной стадии ХБП. Помимо высокой эффективности, канаглифлозин обладает сбалансированным профилем безопасности и переносимости, что делает его препаратом выбора в лечении широкого круга пациентов с СД2.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Совет экспертов, результаты которого легли в основу этой статьи, проводился при поддержке ООО «Мерк».

**Конфликт интересов.** Все авторы статьи принимали участие в совете экспертов по оценке эффектов канаглифлозина в лечении пациентов с СД2, который проводился при поддержке ООО «Мерк», и результаты которого легли в основу этой статьи.

**Участие авторов.** Шестакова М.В. — концепция, редактирование и финальное утверждение рукописи; Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бардымова Т.П., Валеева Ф.В., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Карпова И.А., Киселева Т.П., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Недогода С.В., Петунина Н.А., Рюаткина Л.А., Суплотова, Л.А. Сухарева О.Ю., Фадеев В.В., Шамхалова М.Ш. — написание, редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в написание рукописи и подготовку к печати.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инвокана® ЛП-002977. Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=7e19c450-bd8a-4fa4-a9f1-f789b8515544&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7e19c450-bd8a-4fa4-a9f1-f789b8515544&t=)
2. Ohgaki R, Wei L, Yamada K, et al. Interaction of the Sodium/Glucose Cotransporter (SGLT) 2 inhibitor Canagliflozin with SGLT1 and SGLT2. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;358(1):94-102. doi: <https://doi.org/10.1124/jpet.116.232025>
3. Polidori D, Sha S, Mudaliar S, et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2154-2161. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2391>
4. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(4):372-382. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12054>
5. Sha S, Polidori D, Farrell K, et al. Pharmacodynamic differences between canagliflozin and dapagliflozin: results of a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(2):188-197. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12418>
6. Lee YJ, Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl*. 2007;(106):S27-S35. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002383>
7. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 2005;54(12):3427-3434. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.12.3427>
8. Yakovleva T, Sokolov V, Chu L, et al. Comparison of the urinary glucose excretion contributions of SGLT2 and SGLT1: A quantitative systems pharmacology analysis in healthy individuals and patients with type 2 diabetes treated with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(12):2684-2693. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13858>
9. Sokolov V, Yakovleva T, Chu L, et al. Differentiating the Sodium-Glucose Cotransporter 1 Inhibition Capacity of Canagliflozin vs. Dapagliflozin and Empagliflozin Using Quantitative Systems Pharmacology Modeling. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2020;9(4):222-229. doi: <https://doi.org/10.1002/psp4.12498>
10. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care*. 2003;26(3):881-885. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.881>

11. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med.* 2001;161(3):397-405. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.161.3.397>
12. Wilding JP, Blonde L, Leiter LA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin by baseline HbA1c and known duration of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2015;29(3):438-444. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.12.016>
13. Sinclair A, Bode B, Harris S, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:37. Published 2014 Apr 18. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-37>
14. Merton K, Davies MJ, Vijapurkar U, et al. Achieving the composite endpoint of HbA1c, body weight, and systolic blood pressure reduction with canagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(2):313-318. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1391759>
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — С1. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, et al. Standards of specialized diabetes care. 9th edition. *Diabetes mellitus.* 2019;22(151):1-144. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
16. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;382(9896):941-950. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60683-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60683-2)
17. Leiter LA, Yoon KH, Arias P, et al. Canagliflozin provides durable glycaemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care.* 2015;38(3):355-364. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2762>
18. 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;56(12):2582-2592. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3039-1>
19. Wysham CH, Lefebvre P, Pilon D, et al. An investigation into the durability of glycemic control in patients with type II diabetes initiated on canagliflozin or sitagliptin: A real-world analysis of electronic medical records. *J Diabetes Complications.* 2019;33(2):140-147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.10.016>
20. Blonde L, Patel C, Bookhart B, et al. A real-world analysis of glycemic control among patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin versus dapagliflozin. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(6):1143-1152. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1458709>
21. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, 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;18(8):783-794. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12670>
22. Li JW, Badve CV, Zhou Z, et al. The effects of canagliflozin on gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the CANVAS Program. *Lancet Rheumatol.* 2019;1:e220-228. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30078-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30078-5)
23. Cusi K, Bril F, Barb D, et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4):812-821. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13584>
24. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2099. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM1712572>
25. Ryan PB, Buse JB, Schuemie MJ, et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(11):2585-2597. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13424>
26. Bailey RA, Wang Y, Zhu V, Rupnow MF. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. *BMC Res Notes.* 2014;7:415. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-415>
27. Go AS, Yang J, Tan TC, et al. Contemporary rates and predictors of fast progression of chronic kidney disease in adults with and without diabetes mellitus. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):146. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0942-1>
28. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-733. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
29. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-869. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
30. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):851-860. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011303>
31. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(12):761-772. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0406-8>
32. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-2306. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
33. Durkin M, Blais J. Linear Projection of Estimated Glomerular Filtration Rate Decline with Canagliflozin and Implications for Dialysis Utilization and Cost in Diabetic Nephropathy. *Diabetes Ther.* 2021;12(2):499-508. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00953-4>
34. INVOKANA® prescribing information. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/204042s034lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/204042s034lbl.pdf)
35. Ussiskin K, Kline I, Fung A, et al. Safety and tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of phase 3 study results. *Postgrad Med.* 2014;126(3):16-34. doi: <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.05.2753>
36. Engelhardt K, Ferguson M, Rosselli JL. Prevention and Management of Genital Mycotic Infections in the Setting of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Ann Pharmacother.* 2021;55(4):543-548. doi: <https://doi.org/10.1177/1060028020951928>
37. Matthews DR, Li Q, Perkovic V, et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. *Diabetologia.* 2019;62(6):926-938. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4839-8>
38. FDA removes Boxed Warning about risk of leg and foot amputations for the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-removes-boxed-warning-about-risk-leg-and-foot-amputations-diabetes-medicine-canagliflozin>
39. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S111-S124. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
40. CDC. National Diabetes Statistics Report 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/library/features/diabetes-stat-report.html>
41. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(1):e4-e5. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1551>
42. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425-1435. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
43. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [published correction appears in *Lancet.* 2019 Jan 5;393(10166):30]. *Lancet.* 2019;393(10166):31-39. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)
44. Cai J, Divino V, Burudpakdee C. Adherence and persistence in patients with type 2 diabetes mellitus newly initiating canagliflozin, dapagliflozin, dpp-4s, or glp-1s in the United States. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(7):1317-1328. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1320277>

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

\***Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., проф., академик РАН [**Marina V. Shestakova**, MD, PhD, Professor]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

**Аметов Александр Сергеевич**, д.м.н., профессор [Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; eLibrary SPIN: 9511-1413; e-mail: alexander.ametov@gmail.com

**Анциферов Михаил Борисович**, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru

**Бардымова Татьяна Прокопьевна**, д.м.н., профессор [Tatiana P. Bardymova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4241-2217>; eLibrary SPIN: 6151-1430; e-mail: tpbardymova@mail.ru

**Валеева Фарид Вадатовна**, д.м.н., профессор [Farida V. Valeeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>; eLibrary SPIN: 2082-3980; e-mail: val-farida@yandex.ru

**Галстян Гагик Радикович**, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

**Демидова Татьяна Юльевна**, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor]; Researcher ID: D-3425-2018; Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

**Карпова Ирина Альбертовна**, к.м.н. [Irina A. Karpova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2390-8404>; eLibrary SPIN: 7691-6058; e-mail: iakar@mail.ru

**Киселева Татьяна Петровна**, д.м.н., профессор [Tatyana P. Kiseleva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0425-6567>; eLibrary SPIN: 3072-5384; e-mail: kistapet@mail.ru

**Майоров Александр Юрьевич**, д.м.н. [Aleksander Y. Mayorov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>; eLibrary SPIN: 4275-7779; e-mail: education@endocrincentr.ru

**Мкртумян Ашот Мусаелович**, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtyumyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; Author ID: 513441; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru

**Недогода Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор [Sergey V. Nedogoda, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5981-1754>; Researcher ID: O-4656-2014; eLibrary SPIN: 7005-7846; e-mail: nedogodasv@mail.ru

**Петунина Нина Александровна**, д.м.н., профессор [Nina A. Petunina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; eLibrary SPIN: 9784-3616; e-mail: napetunina@mail.ru

**Рюаткина Людмила Александровна**, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Ruyatkina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-5238>; eLibrary SPIN: 1895-7664; e-mail: larut@list.ru

**Суплотова Людмила Александровна**, д.м.н., профессор [Liudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: suplotovala@mail.ru

**Сухарева Ольга Юрьевна**, к.м.н. [Olga Y. Sukhareva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-7206>; eLibrary SPIN: 5650-4416; e-mail: olgasukhareva@mail.ru

**Фадеев Валентин Викторович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Valentin V. Fadeev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

**Шамхалова Минара Шамхаловна**, д.м.н. [Minara S. Shamhalova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бардымова Т.П., Валеева Ф.В., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Карпова И.А., Киселева Т.П., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Недогода С.В., Петунина Н.А., Рюаткина Л.А., Суплотова Л.А., Сухарева О.Ю., Фадеев В.В., Шамхалова М.Ш. Канаглифлозин: от гликемического контроля до улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Резолюция совета экспертов // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №5. — С. 479-486. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12848>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Shestakova MV, Ametov AS, Antsiferov MB, Bardymova TP, Valeeva FV, Galstyan GR, Demidova TYu, Karpova IA, Kiseleva TP, Mayorov AYu, Mkrtyumyan AM, Nedogoda SV, Petunina NA, Ruyatkina LA, Suplotova LA, Sukhareva OYu, Fadeev VV, Shamkhalova MS. Canagliflozin: from glycemic control to improvement of cardiovascular and renal prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Resolution of Advisory Board. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):479-486. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12848>