

Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом 2-го типа с фармакологической глюкозурией

Н.В. Стуров¹, С.В. Попов^{1,2}, Н.К. Мампория², А.А. Магер¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²АНО «Центральная клиническая больница Святителя Алексия» Московской патриархии, Москва, Россия

Аннотация

Селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера относят к новому классу препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2). Механизм их действия основан на инсулиннезависимом снижении реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах, что ведет к стимуляции экскреции ее с мочой и, соответственно, к снижению концентрации глюкозы в плазме крови. Препараты данной группы демонстрируют эффективность при лечении СД2, однако их применение может быть сопряжено с повышенной частотой развития инфекций мочевых путей. Фармакологическая глюкозурия, приводящая к снижению концентрации глюкозы в крови, создает предпосылки для возникновения инфекций мочевых путей. Инфекции мочевых путей и половых органов являются наиболее часто встречающимся нежелательным явлением, ассоциированным с применением ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера. В представленном обзоре литературы за 2016–2019 гг. проанализирована взаимосвязь инфекций мочевых путей у больных СД2 с терапией ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера.

Ключевые слова: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, сахарный диабет 2-го типа, инфекции мочевых путей.

Для цитирования: Стуров Н.В., Попов С.В., Мампория Н.К., Магер А.А. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом 2-го типа с фармакологической глюкозурией. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11): 106–109. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000581

Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus with pharmacological glucosuria

N.V. Sturov¹, S.V. Popov^{1,2}, N.K. Mamporia², A.A. Mager¹

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Central Clinical Hospital of St. Alexy of the Moscow Patriarchate, Moscow, Russia

Selective inhibitors of sodium-glucose cotransporter belong to a new class of drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus. The mechanism of their action is based on insulin-independent reduction of glucose reabsorption in the proximal renal tubules, which leads to stimulation of its excretion in the urine and, accordingly, to a decrease in the concentration of glucose in the blood plasma. Drugs of this group demonstrate effectiveness in the treatment of type 2 diabetes, but their use may be associated with an increased frequency of urinary tract infections. Pharmacological glucosuria, which leads to a decrease in the concentration of glucose in the blood, creates the preconditions for the occurrence of urinary tract infections. Urinary tract and genital infections are the most common adverse events associated with the use of sodium-glucose cotransporter inhibitors. In the presented literature review for 2016–2019, the relationship between urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus and therapy with sodium-glucose cotransporter inhibitors was analyzed.

Keywords: type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors, type 2 diabetes mellitus, urinary tract infections.

For citation: Sturov N.V., Popov S.V., Mamporia N.K., Mager A.A. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus with pharmacological glucosuria. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (11): 106–109. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000581

ДИ – доверительный интервал

ИМП – инфекция мочевых путей

ОР – относительный риск

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

FDA (Food and Drug Administration) – Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США

SGLT2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа

Введение

В сутки у здорового человека почкой фильтруется около 180 г глюкозы, которая подвергается почти полной реабсорбции преимущественно при участии натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). Глюкозурия развивается в случае, когда скорость поступления глюкозы в нефрон составляет выше 260–350 мг/мин/1,73 м². В начальной части проксимального канальца за реабсорбцию 90% отфильтрованной глюкозы ответственен SGLT2, расположенный в канальцевом эпителии. Действие ингибиторов SGLT2 основано на торможении этого транспорта, что уменьшает почечную реабсорбцию глюкозы и вызывает снижение уровня глюкозы в плазме больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) путем увеличения ее экскреции с мочой (см. рисунок на цветной вклейке) [1].

Таким образом, сахароснижающий эффект достигается независимо от инсулина, что позволяет использовать препараты данной группы на любой стадии прогрессирования заболевания. При применении ингибиторов SGLT2 также отмечается снижение гликированного гемоглобина, уровня глюкозы – как натощак, так и постпрандиальной, массы тела, артериального давления [1]. Эти эффекты ингибиторов SGLT2 обуславливают существенное улучшение качества жизни больных СД2.

Тем не менее применение ингибиторов SGLT2 может быть связано с повышенным риском возникновения урогенитальных инфекций. Помимо того, что СД2 является независимым фактором риска развития инфекций мочевых путей (ИМП), фармакологическая глюкозурия, благодаря которой достигается сахароснижающий эффект глифлозинов, создает благоприятные условия для размножения условно-патогенных микроорганизмов.

генной микрофлоры [1–4]. Данное нежелательное явление наиболее часто регистрировалось во всех проспективных контролируемых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Кроме того, в 2015 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) обновило данные по безопасности ингибиторов SGLT2, когда в рамках постмаркетинговых исследований получили 19 отчетов о развитии пиелонефрита или уросепсиса на фоне терапии препаратами данной группы. Представленный нами обзор литературы посвящен взаимосвязи терапии ингибиторами SGLT2 у больных СД2 с развитием ИМП, оценке и анализу риска этого нежелательного явления при лечении данной категории пациентов.

Взаимосвязь терапии ингибиторами SGLT2 у больных СД2 с развитием ИМП

Проведен комплексный поиск публикаций по базе данных PubMed (Public MEDLINE – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online – US National Library of Medicine National Institutes of Health) за период с 2016 по 2019 г. Ключевые слова включали: «sodium glucose cotransporter-2 inhibitors», «diabetes mellitus type 2», «urinary tract infection» и «safety». По результатам поиска отобрано 26 публикаций, соответствующих критериям нашего обзора, среди них 3 РКИ, 12 систематических обзоров с последующим метаанализом, 5 обзоров литературы и 6 обобщенных анализов. В перечисленных работах анализировали эффективность и безопасность представителей класса ингибиторов SGLT2: дапаглифлозина, канаглифлозина, тофоглифлозина, эмпаглифлозина и ипраглифлозина.

В отношении статистически значимого повышения частоты ИМП у пациентов, получавших в качестве терапии ингибиторы SGLT2, в различных исследованиях получены неоднозначные результаты. Проанализированные нами РКИ посвящены изучению эффективности и безопасности различных представителей класса глифлозинов у больных СД2 в составе комбинированной терапии [5–7].

Терапия ипраглифлозином

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в 14 центрах в России и включившее суммарно 165 пациентов, посвящено изучению эффективности и безопасности ипраглифлозина в качестве дополнительной терапии к метформину у пациентов с неадекватно контролируемым СД2. В представленном исследовании пациенты разделены на 2 группы – получающие ипраглифлозин (50 мг/сут) или плацебо – в соотношении 2:1 в течение 24 нед, не прекращая прием метформина. По результатам исследования применение ипраглифлозина не сопровождалось увеличением частоты ИМП (ипраглифлозин: 0,0% [0/110]; плацебо: 1,8% [1/55]) [5].

Сведения об авторах:

Стуров Николай Владимирович – к.м.н., доц., зав. каф. общей врачебной практики, зам. дир. по учебной работе Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-3138-8410

Мампоря Нино Карловна – врач-терапевт КДЦ АНО «ЦКБ Святителя Алексия». ORCID: 0000-0003-2243-1365

Магер Анна Александровна – клинический ординатор каф. урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии, каф. общей врачебной практики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-4308-5262

Также выполнен анализ чувствительности, который показал потенциальное снижение риска ИМП среди больных, принимающих низкие дозы ипраглифлозина (≤ 50 мг), по сравнению с получавшими высокие дозы канаглифлозина, эмпаглифлозина, эртуглифлозина или ипраглифлозина; высокие или низкие дозы дапаглифлозина; или плацебо. При этом не отмечено фармакодинамических особенностей ипраглифлозина, обуславливающих снижение риска ИМП при его применении [8].

Терапия тофоглифлозином

Профиль безопасности и эффективность тофоглифлозина изучены в ходе 16-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрового исследования. Суммарно 211 пациентам с СД2 с недостаточным контролем глюкозы на инсулинотерапии случайным образом назначены тофоглифлозин по 20 мг или плацебо один раз в день в соотношении 2:1 (141 – тофоглифлозин, 70 – плацебо). По результатам исследования случаи ИМП при приеме тофоглифлозина не зафиксированы (в противовес одному случаю в группе плацебо) [7].

Однако результаты систематического обзора с последующим метаанализом, включившим 23 ранее проводившихся исследования, продемонстрировали, что терапия тофоглифлозином независимо от дозировки повышает риск ИМП (относительный риск – ОР 1,63; 0,20–13,22; $p=0,65$) [1].

Терапия канаглифлозином

В другом двойном слепом РКИ, которое осуществлялось в 47 исследовательских центрах в 5 странах с 21 февраля 2014 г. по 2 сентября 2015 г., пациенты с СД2 ($n=218$) в возрасте 18–75 лет, получающие в качестве терапии метформин ≥ 1500 мг/сут и ситаглиптин 100 мг, разделены на 2 группы. В течение 26-недельной двойной слепой терапии 1-я группа пациентов ($n=107$) получала канаглифлозин в дозировке 100 мг, 2-я ($n=106$) – плацебо, дополнительно к стандартной терапии. Через 6 нед от начала фазы доза канаглифлозина увеличена со 100 до 300 мг. Частота ИМП составила 1,9% ($n=2$) в обеих группах. Ни одна из них не оказалась серьезной, также не поступало сообщений о возникновении инфекций верхних мочевых путей [6].

В отношении канаглифлозина также проведен обобщенный анализ, целью которого стало определение эффективности и безопасности применения данного препарата у больных СД2 в возрасте 75 лет и старше. Анализ проводился с использованием объединенных данных, полученных в 6 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы и вспомогательных исследований длительностью 18 или 26 нед. В этих исследованиях канаглифлозин применяли в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии. В каждом исследовании участники рандомизированы и получали канаглифлозин в дозе 100 или 300 мг либо плацебо один раз в день [9]. Частота ИМП на фоне терапии канаглифлозином продемонстрирована в **таблице**.

Таким образом, в различных исследованиях получены данные, подтверждающие, что канаглифлозин в любой до-

Контактная информация:

Попов Сергей Витальевич – д.м.н., проф. каф. общей врачебной практики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, врач-уролог АНО «ЦКБ Святителя Алексия». Тел.: +7(495)434-26-19; e-mail: servit77@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0567-4616

Частота ИМП на фоне терапии канаглифлозином

Возраст пациентов	Моложе 75 лет			Старше 75 лет		
	препацебо (n=3,107)	канаглифлозин 100 мг (n=2,929)	канаглифлозин 300 мг (n=2,913)	препацебо (n=155)	канаглифлозин 100 мг (n=163)	канаглифлозин 300 мг (n=172)
Частота ИМП	131 (4,2%)	158 (5,4%)	163 (5,6%)	10 (6,5%)	13 (8,0%)	12 (7,0%)

зировке повышает риск ИМП [1, 6, 9–12]. Преимущественно это инфекции нижних мочевых путей, которые, как правило, характеризовались нетяжелым течением, хорошо поддавались стандартной антимикробной терапии и не приводили к необходимости отмены лечения канаглифлозином [1, 10–13]. Наличие зависимости между частотой ИМП и дозой канаглифлозина окончательно не определено. Так, обзор литературы 2017 г. демонстрирует отсутствие зависимости риска ИМП от дозировки [13]. Согласующиеся данные получены в ходе 4 метаанализов, проведенных в 2016, 2017, 2018 и 2019 гг., где зависимость от дозы также не выявлена [1, 8, 9, 14]. Тем не менее в некоторых работах дозозависимый эффект все же отмечали, и прием канаглифлозина в суточной дозе 300 мг ассоциировался с более высоким риском ИМП, чем применение в дозе 100 мг/сут [2].

Терапия дапаглифлозином

Особый интерес представляют исследования повышения риска ИМП, ассоциированных с терапией дапаглифлозином, так как из всех представителей данной группы он наиболее часто демонстрирует этот неблагоприятный эффект [8, 14, 15].

Для дапаглифлозина отмечено повышение риска ИМП в любой применяемой дозе [1, 11, 13, 16, 17]. Инфекции на фоне терапии дапаглифлозином протекали с неярко выраженной или умеренной симптоматикой и редко служили поводом для прекращения терапии [16]. В метаанализе 2019 г. не выявлено существенного различия при приеме различных доз дапаглифлозина [1]. Однако в большинстве работ обнаружены дозозависимое повышение частоты ИМП на фоне терапии дапаглифлозином в высоких дозах (≥ 10 мг) и снижение риска таких инфекций при выборе низких доз (2,5 мг) [2, 8, 14, 15]. Определено, что применение дапаглифлозина в дозе ≥ 10 мг сопряжено со значительным повышением риска ИМП по сравнению с группой плацебо [14, 15, 18].

Терапия эмпаглифлозином

Эмпаглифлозин в целом демонстрирует хороший профиль безопасности в отношении развития ИМП. Сообщения о манифестации ИМП на фоне терапии эмпаглифлозином редки [19]. Кроме того, при сравнении нескольких представителей класса ингибиторов SGLT2 отмечено, что терапия дапаглифлозином чаще является причиной развития ИМП, чем терапия эмпаглифлозином [8, 14]. Применение эмпаглифлозина в дозе 5 мг не повышало риск ИМП [2]. В некоторых исследованиях получены результаты, которые продемонстрировали, что применение эмпаглифлозина и в более высоких дозах (10 или 25 мг) не ассоциировано с повышением частоты ИМП и не отличалось от таковой в группе плацебо [1, 12, 13]. Так, в исследовании, проведенном с целью оценки безопасности и переносимости эмпаглифлозина, риск ИМП составлял 9,3, 9,8 и 10,4% для плацебо, эмпаглифлозина в дозе 10 мг и эмпаглифлозина в дозе 25 мг соответственно [20]. Лишь одно исследование показало, что

эмпаглифлозин в любой из исследованных дозировок (10, 25, 50 мг/сут) может повышать риск ИМП [21].

Необходимо отметить, что большинство исследований свидетельствует о том, что терапия ингибиторами SGLT2 ассоциирована по крайней мере с небольшим повышением риска ИМП [1, 22–24]. Однако в результате некоторых исследований не продемонстрировано, что препараты этого класса повышают частоту данного нежелательного явления.

В метаанализе, который включил 33 РКИ с участием 8496 пациентов, показано, что использование ингибиторов SGLT2 не повышает риск ИМП (ОР 0,93, 95% доверительный интервал – ДИ 0,68–1,27) по сравнению с группой плацебо или препаратом сравнения [25]. В другом анализе, где больные принимали либо ингибиторы SGLT2 (93% составил дапаглифлозин), либо ингибиторы дипептидилпептидазы-4, получены схожие результаты. Так, частота ИМП в течение 6 мес после начала терапии глифлозинами не выше, чем в когорте ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (3,6 и 4,9%; скорректированное отношение риска 0,90, 95% ДИ 0,66–1,24) [26]. Также метаанализ 86 РКИ, включавших суммарно 50 880 пациентов, показал, что риск ИМП не выше при использовании ингибиторов SGLT2 по сравнению с плацебо (ОР 1,03, 95% ДИ 0,96–1,11, I^2 0%) или препаратом сравнения (ОР 1,08, 95% ДИ 0,93–1,25, I^2 22%). Только применение дапаглифлозина в дозе 10 мг в день связано со статистически значимым повышением риска ИМП по сравнению с плацебо (ОР 1,33, 95% ДИ 1,10–1,61, I^2 0%) [18].

На фоне применения ингибиторов SGLT2 в ряде случаев наблюдается развитие гангрены Фурнье, редкого неотложного урологического состояния, характеризующегося некротизирующей инфекцией наружных половых органов, промежности и перианальной области. S. Bersoff-Matcha и соавт. описали зарегистрированные случаи гангрены Фурнье у взрослых больных СД, получавших ингибиторы SGLT2, используя систему отчетности о нежелательных явлениях FDA и опубликованные сообщения о заболевании [27]. При анализе результатов оказалось, что FDA описано 55 случаев гангрены Фурнье у пациентов, получавших ингибиторы SGLT2 в период с 1 марта 2013 г. по 31 января 2019 г. Возраст пациентов составил от 33 до 87 лет. Время начала лечения этого заболевания (после дебюта терапии ингибиторами SGLT2) составляло от 5 дней до 49 мес. Все пациенты находились в тяжелом состоянии и прооперированы. Определено, что у 8 человек гангрена Фурнье осложнилась диабетическим кетоацидозом, у 9 – сепсисом или септическим шоком и у 4 – острым повреждением почек. Восемь пациентов перенесли колостомию, у 2 отмечен некротический фасциит нижней конечности, потребовавший ее ампутации, а одному выполнено шунтирование нижних конечностей из-за гангрены пальцев ног. Три пациента умерли. Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод о том, что гангрена Фурнье является сравнительно недавно выявленной проблемой безопасности у пациентов, получающих ингибиторы SGLT2. Осведомленность о возможности развития такого заболевания при терапии ингибиторами SGLT2 может способствовать его ранней диагностике.

Заключение

У больных СД2 терапия ингибиторами SGLT2 может быть ассоциирована с повышенным риском урогенитальных инфекций, что обусловлено механизмом действия этих препаратов. Определено, что ИМП у данной категории пациентов в основном протекают в легкой или среднетяжелой форме и хорошо поддаются стандартной антимикробной терапии. Инфекции верхних мочевых путей регистрируют редко. В ходе проведенных исследований не обнаружено статистически значимых различий в отношении развития ИМП среди различных групп пациентов: при монотерапии ингибитором SGLT2, комбинированном

лечении. При анализе результатов исследований также не зарегистрировано достоверных отличий в отношении развития ИМП у пациентов, получавших инсулин, или связи с ассоциированными клиническими состояниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания и повреждение почек.

В связи с возможностью возникновения таких серьезных осложнений, как пиелонефрит и уросепсис, для их профилактики представляется целесообразным осуществление мониторинга влияния терапии ингибиторами SGLT2 на развитие ИМП у пациентов, страдающих СД2.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Figueiredo IR, Rose SCP, Freire NB, et al. Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and urinary tract infections in type 2 diabetes patients: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras.* 1992. 2019 Feb;65(2):246-52. doi: 10.1590/1806-9282.65.2.246
2. Kushner P. Benefits/risks of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin in women for the treatment of Type 2 diabetes. *Women's Health (Lond).* 2016;12(3):379-88. doi: 10.2217/whe-2016-0001
3. Rizzi M, Trevisan R. Genitourinary infections in diabetic patients in the new era of diabetes therapy with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26(11):963-70. doi: 10.1016/j.numecd.2016.07.006
4. Liu J, Li L, Li S, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):2824. doi: 10.1038/s41598-017-02733-w
5. Shestakova MV, Wilding JPH, Wilpshaar W, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to metformin in Russian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;146:240-50. doi: 10.1016/j.diabres.2018.10.018
6. Rodbard HW, Seufert J, Aggarwal N, et al. Efficacy and safety of titrated canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and sitagliptin. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(8):812-9. doi: 10.1111/dom.12684
7. Terauchi Y, Tamura M, Senda M, et al. Efficacy and safety of tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on insulin therapy (J-STEP/INS): Results of a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(10):1397-407. doi: 10.1111/dom.12957
8. Sinclair AJ, Bode B, Harris S, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin in Individuals Aged 75 and Older with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(3):543-52. doi: 10.1111/jgs.14028
9. Qiu R, Balis D, Xie J, et al. Longer-term safety and tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin.* 2017 Mar;33(3):553-62. doi: 10.1080/03007995.2016.1271780
10. Storgaard H, Gluud LL, 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 Nov 11;11(11):e0166125. doi: 10.1371/journal.pone.0166125
11. Trujillo JM, Nuffer WA. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Nonglycemic Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *Pharmacotherapy.* 2017;37(4):481-91. doi: 10.1002/phar.1903
12. Dandona P, Chaudhuri A. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: An overview for the primary care physician. *Int J Clin Pract.* 2017;71(5):e12937. doi: 10.1111/ijcp.12937
13. Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, et al. Dose response of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in relation to urinary tract infections: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ Open.* 2018;6(4):E594-E602. doi: 10.9778/cmajo.20180111
14. 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;19(3):348-55. doi: 10.1111/dom.12825
15. 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):783-94. doi: 10.1111/dom.12670
16. Jabbour S, Seufert J, Scheen A, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Mar;20(3):620-8. doi: 10.1111/dom.13124
17. Feng M, Lv H, Xu X, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(30):e16575. doi: 10.1097/MD.00000000000016575
18. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, et al. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2018;55(5):503-14. doi: 10.1007/s00592-018-1116-0
19. Chawla G, Chaudhary KK. A complete review of empagliflozin: Most specific and potent SGLT2 inhibitor used for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 May - Jun;13(3):2001-8. doi: 10.1016/j.dsx.2019.04.035
20. Kohler S, Salsali A, Hantel S, et al. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2016 Jun;38(6):1299-313. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.03.031
21. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2016 Sep;59(9):1860-70. doi: 10.1007/s00125-016-4008-2
22. Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(4):295-311. doi: 10.1080/14740338.2019.1602116
23. Esteban-Jiménez O, Navarro-Pemán C, Urieta-González L. Seguridad de los iSGLT-2. Revisión de las reacciones adversas notificadas a nivel nacional [Safety of SGLT2 inhibitors. A review of the adverse drug reactions registered in a national database]. *Semergen.* 2018;44(1):23-9. doi: 10.1016/j.semerng.2017.10.003
24. Arakaki RF. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and genital and urinary tract infections in type 2 diabetes. *Postgrad Med.* 2016;128(4):409-17. doi: 10.1080/00325481.2016.1167570
25. Yang L, Zhang L, He H, et al. Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in East Asians with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2019 Oct;10(5):1921-34. doi: 10.1007/s13300-019-0674-7
26. Gadzhanova S, Pratt N, Roughead E. Use of SGLT2 inhibitors for diabetes and risk of infection: analysis using general practice records from the NPS MedicineWise MedicineInsight program. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;130:180-5. doi: 10.1016/j.diabres.2017.06.018
27. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, et al. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. *Ann Intern Med.* 2019 Jun 4;170(11):764-9. doi: 10.7326/M19-0085

Поступила 23.12.2019

К статье И.А. Леновой и соавт. «Умифеновир и коронавирусные инфекции: обзор результатов исследований и опыта применения в клинической практике» (с. 91)

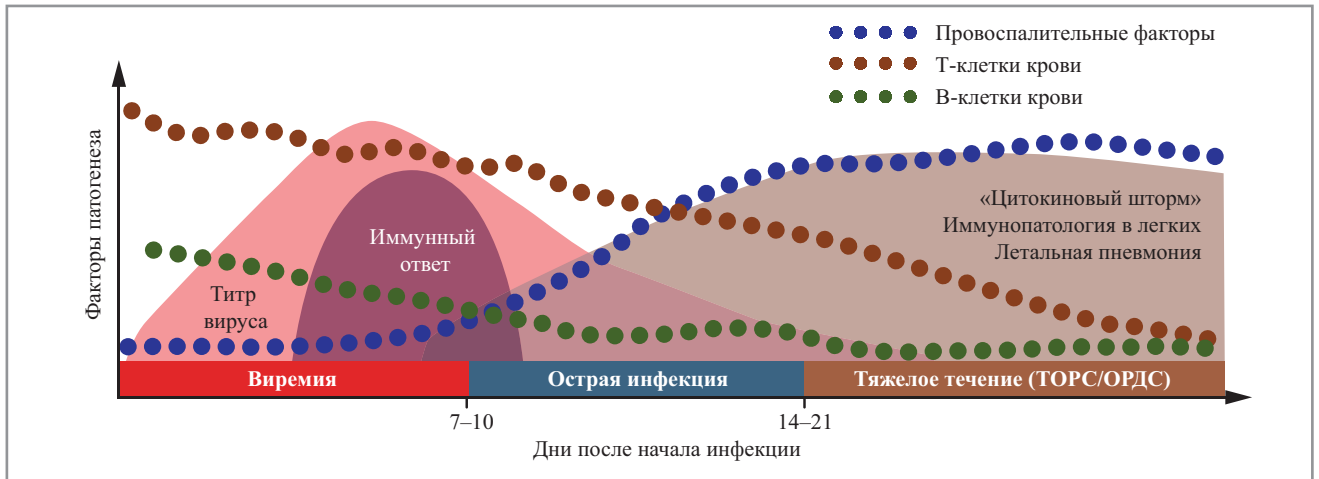


Рис. 1. Обобщенная схема патогенеза коронавирусных инфекций, ассоциированных с развитием ТОРС и ОРДС, включая вирусы SARS-CoV и SARS-CoV-2 [11, 12].

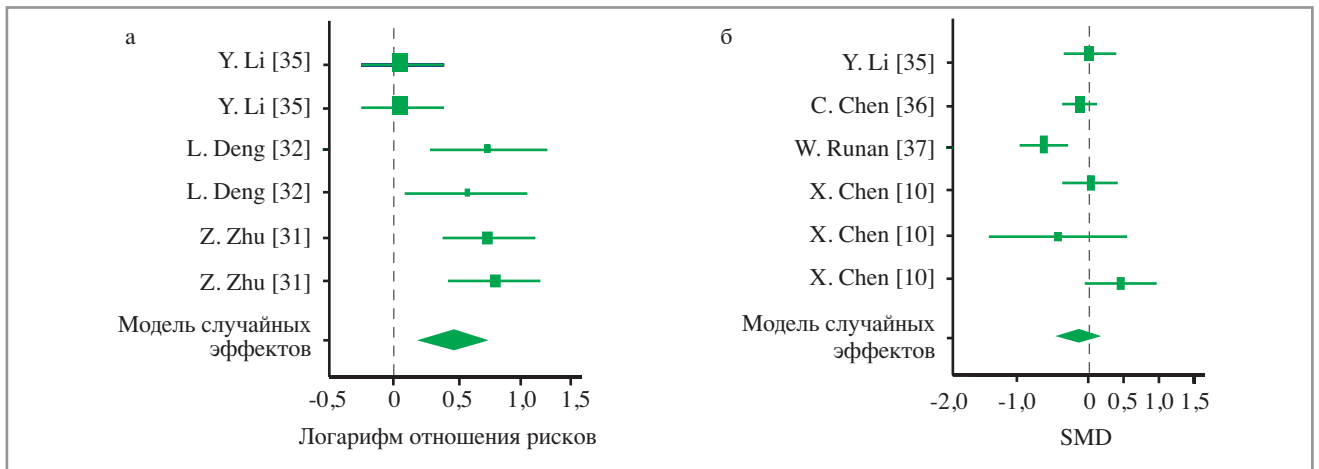
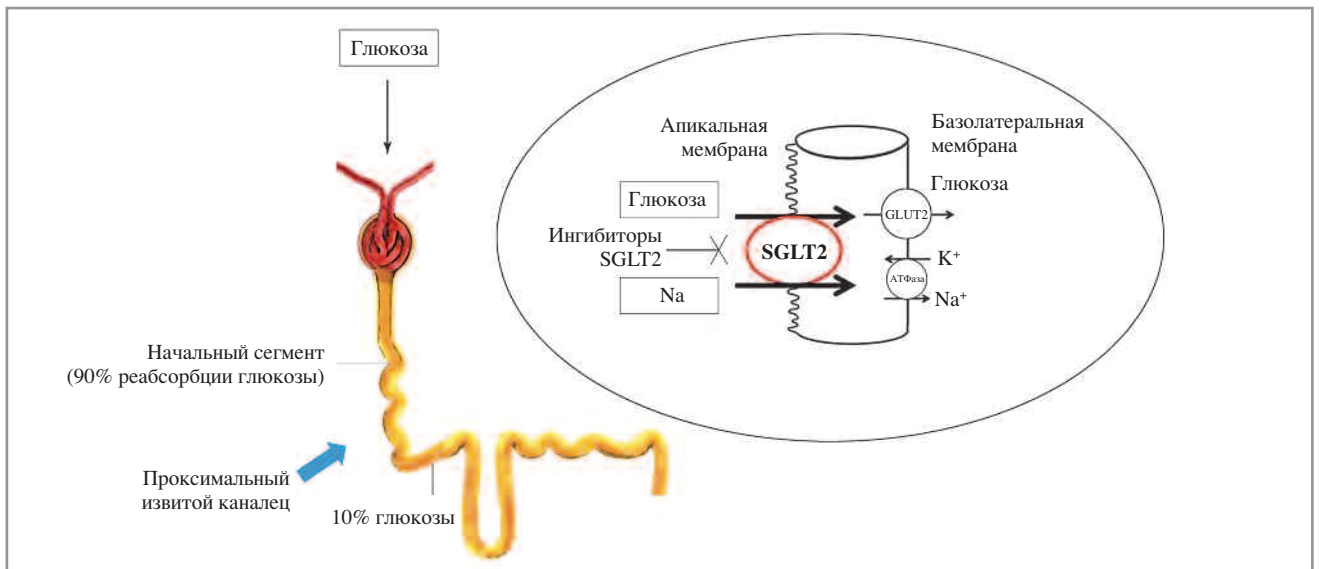


Рис. 2. Сравнительная эффективность противовирусной терапии COVID-19 умифеновира и других противовирусных препаратов: а – доля пациентов с полной элиминацией вируса; б – время до достижения полной элиминации вируса.

К статье Н.В. Стурова и соавт. «Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом 2-го типа с фармакологической глюкозурией» (с. 106)



Механизм действия ингибиторов SGLT2.