

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИПРАГЛИФЛОЗИНА У ПАЦИЕНТОВ ИЗ ЯПОНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК: АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ 3-ЛЕТНЕГО ПОСТМАРКЕТИНГОВОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (STELLA-LONG TERM)



© K. Tobe^{1*}, H. Maegawa², I. Nakamura³, S. Uno⁴

¹First Department of Internal Medicine, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences for Research, University of Toyama, Тояма, Япония

²Department of Medicine, Shiga University of Medical Science, Сига, Япония

³Operational Excellence, Medical Affairs Japan, Astellas Pharma Inc., Токио, Япония

⁴Data Science, Development, Astellas Pharma Inc., Токио, Япония

Трехлетнее постмаркетинговое наблюдательное исследование STELLA-LONG TERM было посвящено оценке безопасности и эффективности применения ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) у пациентов из Японии с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Окончательные результаты анализа безопасности (n=6697) и эффективности (n=5625) в популяциях оценивали на основании стратификации пациентов в зависимости от исходной расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ, мл/мин/1,73 м²) с формированием четырех (≥90, от 60 до <90, от 45 до <60 и <45) и двух подгрупп (≥60 и <60). Оценивали частоту нежелательных реакций на препарат (НРП) и изменения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), массы тела и рСКФ относительно исходных величин. Доли пациентов с НРП и серьезными НРП были сходными в большинстве подгрупп рСКФ. Наиболее распространенной НРП являлась полиурия/поллакиурия. В подгруппах с более выраженным нарушением функции почек на начало исследования частота таких НРП, как осложнения со стороны почек и гиповолемия, была выше по сравнению с пациентами с рСКФ от 60 до <90 или ≥90 мл/мин/1,73 м². Снижение уровня массы тела и HbA_{1c} отмечалось во всех подгруппах; степень уменьшения последнего показателя варьировала от -0,91 до -0,40% (p<0,05 по сравнению с исходными величинами). В подгруппе рСКФ от 45 до <60 мл/мин/1,73 м² установлено увеличение этого параметра (+1,42±8,77 мл/мин/1,73 м²; p=0,006). В подгруппах ≥90 и от 60 до <90 мл/мин/1,73 м² рСКФ снизилась (-8,27±13,73 и -1,22±10,34 мл/мин/1,73 м²; p<0,001), в отличие от пациентов с исходной рСКФ <60 мл/мин/1,73 м². Таким образом, у пациентов из Японии с СД2, получавших ипраглифлозин, не было выявлено новых или неожиданных данных по безопасности, а долгосрочное улучшение уровня HbA_{1c} и массы тела не зависело от функции почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; ипраглифлозин; постмаркетинговое наблюдательное исследование; нарушение функции почек; ингибитор натрийглюкозного котранспортера 2-го типа

SAFETY AND EFFECTIVENESS OF IPRAGLIFLOZIN IN JAPANESE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND IMPAIRED RENAL FUNCTION: SUBGROUP ANALYSIS OF A 3-YEAR POST-MARKETING SURVEILLANCE STUDY (STELLA-LONG TERM)

© Kazuyuki Tobe^{1*}, Hiroshi Maegawa², Ichiro Nakamura³, Satoshi Uno⁴

¹First Department of Internal Medicine, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences for Research, University of Toyama, Toyama, Japan

²Department of Medicine, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan

³Operational Excellence, Medical Affairs Japan, Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan

⁴Data Science, Development, Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan

STELLA-LONG TERM, a 3-year post-marketing surveillance study, evaluated the safety and effectiveness of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin in Japanese type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. Final results in the safety (n = 6697) and effectiveness populations (n = 5625) were analyzed by stratifying patients by baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR, mL/min/1.73 m²) into four subgroups (≥90, 60 to <90, 45 to <60, and <45) and two subgroups (≥60 and <60). Adverse drug reaction (ADR) incidence, and changes from baseline in glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), bodyweight, and eGFR were assessed. The percentage of patients experiencing ADRs and serious ADRs was similar across most eGFR subgroups. Polyuria/pollakiuria was the most common ADR. Renal disorders and volume depletion ADRs were more frequent in the subgroups with more severe renal impairment at baseline than in those with an eGFR of 60 to <90 or ≥90 mL/min/1.73 m². Bodyweight and HbA_{1c} decreased in all subgroups, the latter by -0.91% to -0.40% (P <0.05 vs. baseline). eGFR increased in the 45 to <60 mL/min/1.73 m² subgroup (+1.42 ± 8.77 mL/min/1.73 m²; P = 0.006). It decreased in the ≥90 and 60 to <90 mL/min/1.73 m² subgroups (-8.27 ± 13.73 and -1.22 ± 10.34 mL/min/1.73 m²; P <0.001), but not to <60 mL/min/1.73 m². In conclusion, there were no new or unexpected safety findings in Japanese patients treated with ipragliflozin for T2DM, and long-term sustained improvements in HbA_{1c} and bodyweight were observed regardless of the presence of renal impairment.

KEYWORDS: diabetes mellitus; ipragliflozin; post-marketing surveillance; renal impairment; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) во всем мире составляет 11–13% и характеризуется тенденцией к росту, главным образом в связи с увеличением распространенности сахарного диабета 2-го типа (СД2) [1]. В Японии диабетическая нефропатия является ведущей причиной развития почечной недостаточности, требующей проведения диализа (43,8% пациентов впервые потребовался диализ) [2]. С учетом такой высокой распространенности и серьезности этого осложнения при принятии клинических решений у пациентов с СД2 необходимо учитывать функцию почек.

Ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) — это класс пероральных сахароснижающих препаратов, ингибирующих реабсорбцию глюкозы в проксимальных почечных канальцах [3]. Данные исследований свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с нарушением функции почек, а также о возможных ренопротективных эффектах указанных препаратов в этой популяции пациентов [4–10]. На сегодняшний день в Японии доступны 6 ингибиторов НГЛТ-2 [11, 12]; этот класс сахароснижающих препаратов относится к числу лекарственных средств, рекомендованных японскими клиническими руководствами для лечения пациентов с СД [13]. Положительный эффект ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с диабетическим поражением почек, ранее продемонстрированный в масштабных исследованиях в крупной популяции пациентов неазиатского происхождения, пока полностью не исследован у пациентов с СД из Азии [14]. Ранее безопасность и эффективность ипраглифлозина были продемонстрированы у пациентов из Японии [12, 15, 16], однако его долгосрочная безопасность и эффективность у японских пациентов с СД2 с нарушением функции почек остаются не до конца изученными. 24-недельное рандомизированное исследование LANTERN показало эффективность ипраглифлозина в отношении улучшения контроля гликемии у японских пациентов с СД2 с нарушением функции почек легкой степени, но не у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести [16].

Предметом изучения постмаркетингового наблюдательного исследования STELLA-LONG TERM являлись безопасность и эффективность долгосрочного применения ипраглифлозина в Японии [17–25]. Результаты исследования STELLA-LONG TERM за 2 года продемонстрировали переносимость и эффективность ипраглифлозина у японских пациентов с СД2 в условиях клинической практики; применение препарата у участников с нарушением функции почек ассоциировалось с ее улучшением [22]. В ходе исследования STELLA-LONG TERM функцию почек оценивали на основании анализа изменений расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKФ). Этот параметр может быть хорошим суррогатным маркером прогрессирования ХБП в клинических исследованиях, особенно в исследованиях длительностью ≥ 3 года, а также у участников с высоким риском ХБП [26], таких как пациенты с СД2.

В настоящей статье представлены окончательные результаты анализа в подгруппах постмаркетингового наблюдательного исследования STELLA-LONG TERM, посвященного изучению эффектов ипраглифлозина у пациентов с различной степенью выраженности нарушения функции почек. В этой публикации впервые оценены отдаленные изменения функции почек у пациентов с СД2 из Японии, получавших ингибитор НГЛТ-2.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Целью 3-летнего наблюдательного многоцентрового постмаркетингового исследования STELLA-LONG TERM, выполненного в Японии, являлась оценка безопасности и эффективности ипраглифлозина в условиях повседневной клинической практики (идентификационный номер на ClinicalTrials.gov: NCT02479399) [27]. Подробное описание дизайна исследования было представлено ранее [18].

Вкратце, в исследование были включены все пациенты из Японии с СД2, которым ипраглифлозин был впервые назначен в период с 17 июля 2014 г. до 16 октября 2015 г.; в исследовании принимал участие 2431 клинический центр. Для настоящей публикации использовали данные, полученные до 30 сентября 2019 г. Пациентам назначали ипраглифлозин 50 мг 1 раз в сутки, до или после завтрака, в соответствии с инструкцией по применению препарата. Препарат разрешалось назначать в дозе 100 мг 1 раз в сутки, если эффективность меньшей дозы расценивалась лечащим врачом как недостаточная. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени препарат назначали с осторожностью; врачи могли рекомендовать таким пациентам прием препарата в меньшей дозе.

Исследование было выполнено в соответствии с принятыми в Японии правилами проведения качественных постмаркетинговых исследований (Good Post-marketing Study Practice, GPSP); протокол исследования был одобрен Министерством здравоохранения, труда и благосостояния Японии. Подписания информированного согласия не требовалось, так как анализ проводили на основании обезличенных данных.

ОЦЕНИВАЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ

Все данные, собранные в электронном виде с использованием электронных форм наблюдения, были загружены в базу данных [18]. Вкратце, к параметрам, включенным в программу наблюдения, относились демографические характеристики, подробные сведения о лечении ипраглифлозином, приеме сопутствующих препаратов, данные оценки жизненно важных функций пациента и результаты лабораторных тестов. Сбор подробных сведений о нежелательных реакциях на препарат (НРП) (MedDRA/J, версия 22.0) и НРП, представляющих особый интерес, степени тяжести НРП, времени начала НРП и их исходах осуществляли по методике, описанной ранее [27]. Под НРП подразумевали нежелательные явления (НЯ), для которых лечащий врач не мог исключить причинно-следственной взаимосвязи с лечением ипраглифлозином.

СКФ вычисляли по следующим формулам: $194 \times \text{креатинин [мг/дл]} - 1,094 \times \text{возраст [годы]} - 0,287$ (для мужчин) и $194 \times \text{креатинин [мг/дл]} - 1,094 \times \text{возраст [годы]} - 0,287 \times 0,739$ (для женщин).

Анализ данных проводили в двух различных категориях рСКФ: 1) 1-я категория рСКФ состояла из подгрупп ≥ 90 мл/мин/1,73 м², от 60 до <90 мл/мин/1,73 м², от 45 до <60 мл/мин/1,73 м² и <45 мл/мин/1,73 м² и 2) 2-я категория рСКФ включала подгруппы ≥ 60 и <60 мл/мин/1,73 м².

К параметрам оценки эффективности ипраглифлозина относилось изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и массы тела относительно исходных величин. Также оценивали изменения рСКФ, уровня гемоглобина, азота мочевины крови (АМК), альбумина сыворотки, креатинина сыворотки и других лабораторных параметров. Сбор данных осуществляли через 1, 3, 6, 12, 24 и 36 мес после начала лечения.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Выбор периода для настоящего исследования и расчеты размера выборки обоснованы в более ранней публикации, содержащей данные промежуточного отчета [18]. Категориальные переменные представлены как n (%), а непрерывные — как среднее \pm стандартное отклонение (SD). Для сравнения демографических характеристик пациентов, клинических данных и исходов лечения у пациентов различных категорий функции почек использовали тест χ^2 , двусторонний t-критерий или односторонний дисперсионный анализ (ANOVA). Для оценки изменений лабораторных параметров в определенной контрольной точке по сравнению с исходными величинами применяли парный t-критерий. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$; коррекцию для ошибки I типа (тестирование множественных гипотез) не проводили. Для оценки изменений различных параметров в динамике рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Все статистические анализы были выполнены с использованием программного обеспечения SAS, версия 9.4 (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение пациентов

Данные 11 424 пациентов были получены в 2431 медицинском центре. Параметры 11 289 пациентов были внесены в формы наблюдения; 11 051 человек был включен в популяцию анализа безопасности, а 8763 пациента — в популяцию анализа эффективности. Подробные сведения представлены в окончательной публикации результатов исследования [27].

Характеристика пациентов

В популяции анализа безопасности данные об исходной рСКФ были доступны у 6697 пациентов; у 4354 участников этот показатель был неизвестен. Средняя рСКФ на начало исследования составила 81,23 мл/мин/1,73 м². В 1-й категории рСКФ 2095 пациентов вошли в состав подгруппы рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м², 3688 человек составили подгруппу от 60 до <90 мл/мин/1,73 м², 724 участника —

подгруппу от 45 до <60 мл/мин/1,73 м² и у 190 человек рСКФ не превышала 45 мл/мин/1,73 м² (табл. 1). Во 2-й категории рСКФ у 5783 пациентов этот показатель составил ≥ 60 мл/мин/1,73 м², а 914 участников вошли в подгруппу с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² (табл. 2).

В каждой категории анализа рСКФ между участниками с различным статусом функции почек были выявлены значимые различия распределения пациентов по полу, возрасту, массе тела, индексу массы тела (ИМТ), длительности СД2, уровню HbA_{1c}, систолического и диастолического артериального давления, параметрам липидного профиля и функции печени (см. табл. 1 и 2). Для категорий с меньшими показателями рСКФ была характерна большая доля женщин и пациентов старшего возраста при меньшей массе тела и ИМТ по сравнению с категориями более высоких показателей рСКФ. У пациентов с меньшими показателями рСКФ длительность СД2 и частота осложнений на начало исследования превышали аналогичные показатели в подгруппах с более высокой рСКФ. Среди пациентов с меньшими исходными показателями рСКФ была характерна более высокая доля пациентов с HbA_{1c} <8,0% (см. табл. 1 и 2).

Сходные результаты были получены в популяции анализа эффективности (табл. S1 и S2 приложения). В этой популяции средний уровень HbA_{1c} \pm SD на начало исследования в подгруппе рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² превосходил аналогичный показатель подгруппы рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² (8,12 \pm 1,50% против 7,84 \pm 1,24%; табл. S2 приложения).

Безопасность

В целом НРП были зарегистрированы у 2129 (19,27%) пациентов, при этом у 210 (1,90%) участников НРП носили характер серьезных (табл. 3). Доли пациентов с НРП и серьезными НРП были в целом сходными во всех подгруппах рСКФ в обеих категориях рСКФ (1-я и 2-я категории рСКФ). Общая частота НРП составила 21,10–25,26% во всех подгруппах рСКФ в обеих категориях и не отличалась между различными подгруппами рСКФ в пределах 1-й ($p=0,559$) или 2-й категории ($p=0,298$). Частота серьезных НРП в подгруппах рСКФ составила 1,72–3,16%. Среди НРП, представляющих особый интерес, наиболее распространенным НРП во всех подгруппах рСКФ была полиурия/поллакиурия, за исключением подгруппы с исходной рСКФ <45 мл/мин/1,73 м², в которой частота нарушений со стороны почек была самой высокой (см. табл. 3). Частота развития патологических состояний со стороны почек и событий, ассоциирующихся с гиповолемией, таких как дегидратация, была выше у пациентов с более выраженными нарушениями функции почек на начало исследования (рСКФ <45 или от 45 до <60 мл/мин/1,73 м²) по сравнению с подгруппами с исходной рСКФ от 60 до <90 или ≥ 90 мл/мин/1,73 м² (1-я категория рСКФ). Сходная тенденция была отмечена во 2-й категории рСКФ: в подгруппе рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² частота нарушений со стороны почек составила 5,47% по сравнению с 1,56% в подгруппе рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²; события, ассоциирующиеся с гиповолемией, отмечались у 4,16 против 2,42% пациентов соответственно.

Таблица 1. Характеристики пациентов — 1-я категория расчетной скорости клубочковой фильтрации — популяция анализа безопасности

	pСКФ (мл/мин/1,73 м ²)						p ^a	Неизвестно		
	<45		От 45 до <60		От 60 до <90			≥90		
	n	%	n	%	N	%	n	%		
Всего	190	(100,00)	724	(100,00)	3688	(100,00)	2095	(100,00)	4354	(100,00)
Пол										
мужчины	88	(46,3)	433	(59,8)	2290	(62,1)	1292	(61,7)	2610	(59,9)
женщины	102	(53,7)	291	(40,2)	1398	(37,9)	803	(38,3)	1744	(40,1)
Возраст, годы										
n	190		724		3688		2095		4354	
Среднее ± SD	69,0±10,4		65,9±10,2		58,5±10,5		50,1±11,5		56,9±12,4	
Масса тела, кг										
n	159		589		3218		1836		2370	
Среднее ± SD	71,95±13,81		74,95±15,65		77,42±16,49		81,62±19,39		77,60±16,85	
ИМТ, кг/м²										
n	151		549		3012		1741		2039	
Среднее ± SD	28,57±4,54		28,54±4,76		28,79±5,04		29,90±6,02		28,99±5,12	
Длительность сахарного диабета, годы										
n	127		482		2560		1507		2572	
Среднее ± SD	12,43±8,83		10,46±7,37		8,33±6,50		6,91±5,83		7,53±6,17	
Осложнения										
нет	3	(1,6)	23	(3,2)	383	(10,4)	231	(11,0)	295	(6,8)
да	187	(98,4)	699	(96,5)	3297	(89,4)	1860	(88,8)	441	(10,1)
неизвестно	0	(0,0)	2	(0,3)	8	(0,2)	4	(0,2)	276	(6,3)
Тип осложнений (у некоторых пациентов было диагностировано более одного осложнения)										
Диабетическая нейропатия	42	(22,1)	89	(12,3)	357	(9,7)	180	(8,6)	378	(8,7)
Диабетическая нефропатия	127	(66,8)	328	(45,3)	607	(16,5)	343	(16,4)	488	(11,1)
Диабетическая ретинопатия	34	(17,9)	98	(13,5)	332	(9,0)	146	(7,0)	156	(3,6)
Сердечно-сосудистые/ цереброваскулярные заболевания										
- Инфаркт миокарда	7	(3,7)	17	(2,3)	58	(1,6)	17	(0,8)	48	(1,1)
- Стенокардия	26	(13,7)	71	(9,8)	188	(5,1)	48	(2,3)	156	(3,6)
- Сердечная недостаточность	24	(12,6)	36	(5,0)	83	(2,3)	17	(0,8)	75	(1,7)
- Облитерирующий атеросклероз	7	(3,7)	16	(2,2)	50	(1,4)	16	(0,8)	69	(1,6)
- Цереброваскулярное заболевание	16	(8,4)	29	(4,0)	142	(3,9)	38	(1,8)	112	(2,6)
Артериальная гипертензия	165	(86,8)	560	(77,3)	2250	(61,0)	1079	(51,5)	2172	(49,9)
Дислипидемия (гиперлипидемия)	159	(83,7)	557	(76,9)	2643	(71,7)	1461	(69,7)	2316	(53,2)
Остеопороз	16	(8,4)	23	(3,2)	62	(1,7)	71	(3,4)	71	(1,6)
Подтагра/гиперурикемия	76	(40,0)	144	(19,9)	400	(9,8)	158	(7,5)	283	(6,5)
Инфекции мочевыводящих путей	2	(1,1)	1	(0,1)	9	(0,2)	5	(0,2)	7	(0,2)
Инфекции половых органов	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(0,1)	5	(0,2)	3	(0,1)
Злокачественные новообразования	1	(0,5)	10	(1,4)	32	(0,9)	9	(0,4)	35	(0,8)
Неизвестно	116	(61,1)	338	(46,7)	1499	(40,6)	885	(42,2)	1324	(30,4)
pСКФ, мл/мин/1,73 м²										
n	190		724		3688		2095		0	
Среднее ± SD	36,83±7,39		53,95±4,05		75,71±8,24		104,40±11,83		-	

Окончание таблицы 1

	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)													
	<45			От 45 до <60			От 60 до <90			≥90			Неизвестно	
	n	%		n	%		N	%		n	%		n	%
НbA_{1c}, %														
<8,0	119	(62,6)	443	(61,2)	2222	(60,2)	956	(45,6)	2095	(48,1)				
≥8,0	67	(35,3)	272	(37,6)	1429	(38,7)	1116	(53,3)	1598	(36,7)				
неизвестно	4	(2,1)	9	(1,2)	37	(1,0)	23	(1,1)	661	(15,2)				
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.														
n	169		650		3344		1894		2506					
Среднее ± SD	136,6±18,0		133,4±15,9		133,0±15,1		133,8±15,0		133,0±15,4					
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.														
n	163		643		3314		1869		2478					
Среднее ± SD	73,3±11,5		75,5±10,6		77,9±10,4		79,5±10,3		77,7±10,5					
Холестерин ЛПНП, мг/дл														
n	159		618		3158		1794		658					
Среднее ± SD	103,5±31,9		111,3±31,6		113,1±30,8		117,4±33,0		116,3±31,8					
Холестерин ЛПВП, мг/дл														
n	167		633		3304		1901		663					
Среднее ± SD	48,1±15,1		49,7±13,0		51,5±13,7		50,7±13,5		50,2±12,8					
Холестерин не-ЛПВП, мг/дл														
n	102		410		2089		1151		332					
Среднее ± SD	137,3±37,3		142,1±36,1		140,0±33,5		148,0±35,9		148,0±37,1					
Триглицериды, мг/дл														
n	173		660		3451		1965		737					
Среднее ± SD	201,1±149,3		192,2±127,7		183,1±138,4		215,4±233,1		207,3±227,5					
Мочевая кислота, мг/дл														
n	165		632		3240		1809		322					
Среднее ± SD	6,20±1,55		5,99±1,24		5,33±1,28		5,03±1,27		5,34±1,37					
Гематокрит, %														
n	155		616		3101		1753		403					
Среднее ± SD	39,75±4,43		41,96±4,20		43,19±3,99		43,90±3,96		43,20±3,83					
АСТ, ЕД/л														
n	165		671		3472		1984		633					
Среднее ± SD	24,6±10,9		28,4±19,9		29,2±17,7		31,2±21,3		32,8±22,2					
АЛТ, ЕД/л														
n	172		674		3506		2006		642					
Среднее ± SD	24,6±14,8		30,4±24,2		36,0±26,7		42,1±33,1		43,4±31,8					
γ-ГТП (мужчины), ЕД/л														
n	69		364		2016		1153		326					
Среднее ± SD	38,2±26,5		55,9±64,0		63,9±74,8		75,3±88,1		71,9±107,1					
γ-ГТП (женщины), ЕД/л														
n	89		250		1223		706		225					
Среднее ± SD	47,9±104,2		41,0±59,4		41,3±39,6		49,6±47,0		52,3±45,2					

Данные представлены как число пациентов (%) или среднее ± SD.

*Величины p в подгруппах оценивали с использованием (1) теста χ² или (2) двустороннего t-критерия; статистические сравнения для отдельных осложненных между группами не проводили.

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; SD (standard deviation) — стандартное отклонение; γ-ГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаргатаминотрансфераза; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2. Характеристики пациентов — 2-я категория расчетной скорости клубочковой фильтрации — популяция анализа безопасности

	pСКФ (мл/мин/1,73 м ²)						
	<60		≥60		p ^a	Неизвестно	
	N	%	n	%		n	%
Всего	914	(100,00)	5783	(100,00)		4354	(100,00)
Пол							
мужчины	521	(57,0)	3582	(61,9)	(1) 0,004	2610	(59,9)
женщины	393	(43,0)	2201	(38,1)		1744	(40,1)
Возраст, годы							
n	914		5783			4354	
Среднее ± SD	66,5±10,3		55,4±11,6		(2) <0,001	56,9±12,4	
Масса тела, кг							
n	748		5054			2370	
Среднее ± SD	74,31±15,32		78,95±17,71		(2) <0,001	77,60±16,85	
ИМТ, кг/м²							
n	700		4753			2039	
Среднее ± SD	28,54±4,71		29,20±5,45		(2) 0,003	28,99±5,12	
Длительность сахарного диабета, годы							
n	609		4067			2572	
Среднее ± SD	10,87±7,73		7,80±6,30		(2) <0,001	7,53±6,17	
Осложнения							
нет	26	(2,8)	614	(10,6)		950	(22,0)
да	886	(96,9)	5157	(89,2)	(1) <0,001	3322	(76,3)
неизвестно	2	(0,2)	12	(0,2)		73	(1,7)
Тип осложнений (у некоторых пациентов было диагностировано более одного осложнения)							
Диабетическая нейропатия	131	(14,3)	537	(9,3)		295	(6,8)
Диабетическая нефропатия	455	(49,8)	950	(16,4)		441	(10,1)
Диабетическая ретинопатия	132	(14,4)	478	(8,3)		276	(6,3)
Сердечно-сосудистые/ цереброваскулярные заболевания	198	(21,7)	551	(9,5)		378	(8,7)
- Инфаркт миокарда	24	(2,6)	75	(1,3)		48	(1,1)
- Стенокардия	97	(10,6)	236	(4,1)		156	(3,6)
- Сердечная недостаточность	60	(6,6)	100	(1,7)		75	(1,7)
- Облитерирующий атеросклероз	23	(2,5)	66	(1,1)		69	(1,6)
- Цереброваскулярное заболевание	45	(4,9)	180	(3,1)		112	(2,6)
Артериальная гипертензия	725	(79,3)	3329	(57,6)		2172	(49,9)
Дислипидемия (гиперлипидемия)	716	(78,3)	4104	(71,0)		2316	(53,2)
Остеопороз	39	(4,3)	82	(1,4)		71	(1,6)
Подагра/гиперурикемия	220	(24,1)	558	(9,6)		283	(6,5)
Инфекции мочевыводящих путей	3	(0,3)	14	(0,2)		7	(0,2)
Инфекции половых органов	0	(0,0)	7	(0,1)		3	(0,1)
Злокачественные новообразования	11	(1,2)	41	(0,7)		35	(0,8)
Неизвестно	454	(49,7)	2384	(41,2)		1324	(30,4)
pСКФ, мл/мин/1,73 м²							
n	914		5783			0	
Среднее ± SD	50,39±8,52		86,10±16,86		-	-	
HbA_{1c}, %							
<8,0	562	(61,5)	3178	(55,0)		2095	(48,1)
≥8,0	339	(37,1)	2545	(44,0)	(1) <0,001	1598	(36,7)
Неизвестно	13	(1,4)	60	(1,0)		661	(15,2)
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.							
n	819		5238			2506	
Среднее ± SD	134,1±16,4		133,3±15,1		(2) 0,167	133,0±15,4	
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.							
n	806		5183			2478	
Среднее ± SD	75,0±10,8		78,4±10,4		(2) <0,001	77,7±10,5	
Холестерин ЛПНП, мг/дл							
n	777		4952			658	
Среднее ± SD	109,7±31,8		114,7±31,7		(2) <0,001	116,3±31,8	

Окончание таблицы 2

	pСКФ (мл/мин/1,73 м ²)						
	<60		≥60		p ^a	Неизвестно	
	N	%	n	%		n	%
Холестерин ЛПВП, мг/дл							
n	800		5205			663	
Среднее ± SD	49,4±13,4		51,2±13,6		(2) <0,001	50,2±12,8	
Холестерин не-ЛПВП, мг/дл							
n	512		3240			332	
Среднее ± SD	141,1±36,3		142,8±34,6		(2) 0,307	148,0±37,1	
Триглицериды, мг/дл							
n	833		5416			737	
Среднее ± SD	194,0±132,5		194,8±179,3		(2) 0,905	207,3±227,5	
Мочевая кислота, мг/дл							
n	797		5049			322	
Среднее ± SD	6,03±1,31		5,22±1,29		(2) <0,001	5,34±1,37	
Гематокрит, %							
n	771		4854			403	
Среднее ± SD	41,52±4,34		43,45±3,99		(2) <0,001	43,20±3,83	
АСТ, ЕД/л							
n	836		5456			633	
Среднее ± SD	27,7±18,5		30,0±19,1		(2) 0,001	32,8±22,2	
АЛТ, ЕД/л							
n	846		5512			642	
Среднее ± SD	29,2±22,8		38,2±29,3		(2) <0,001	43,4±31,8	
γ-ГТП (мужчины), ЕД/л							
n	433		3169			326	
Среднее ± SD	53,1±60,0		68,1±80,1		(2) <0,001	71,9±107,1	
γ-ГТП (женщины), ЕД/л							
n	339		1929			225	
Среднее ± SD	42,8±73,7		44,3±42,6		(2) 0,592	52,3±45,2	

Данные представлены как число пациентов (%) или среднее ± SD.

^a Величины p в подгруппах оценивали с использованием (1) теста χ^2 или (2) двустороннего t-критерия; статистические сравнения для отдельных осложнений между группами не проводили.

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; SD (standard deviation) — стандартное отклонение; γ-ГТП — гамма-глутаматтранспептидаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3. Нежелательные реакции на препарат

	1-я категория pСКФ (мл/мин/1,73 м ²)				2-я категория pСКФ (мл/мин/1,73 м ²)		Исходная pСКФ неизвест- на	Всего
	≥90	От 60 до<90	От 45 до<60	<45	≥60	<60		
n (%)	2095 (100,00)	3688 (100,00)	724 (100,00)	190 (100,00)	5783 (100,00)	914 (100,00)	4354 (100,00)	11 051 (100,00)
НРП	444 (21,19)	778 (21,10)	159 (21,96)	48 (25,26)	1222 (21,13)	207 (22,65)	700 (16,08)	2129 (19,27)
Серьезные НРП	36 (1,72)	83 (2,25)	19 (2,62)	6 (3,16)	119 (2,06)	25 (2,74)	66 (1,52)	210 (1,90)
НРП, представляющие особый интерес								
Гипогликемия	5 (0,24)	20 (0,54)	6 (0,83)	2 (1,05)	25 (0,43)	8 (0,88)	24 (0,55)	57 (0,52)
Инфекции половых органов	41 (1,96)	48 (1,30)	8 (1,10)	4 (2,11)	89 (1,54)	12 (1,31)	60 (1,38)	161 (1,46)
Инфекции мочевыводящих путей	44 (2,10)	60 (1,63)	12 (1,66)	5 (2,63)	104 (1,80)	17 (1,86)	49 (1,13)	170 (1,54)
Полиурия/поллакиурия	150 (7,16)	215 (5,83)	38 (5,25)	12 (6,32)	365 (6,31)	50 (5,47)	197 (4,52)	612 (5,54)

Окончание таблицы 3

	1-я категория рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)				2-я категория рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)		Исходная рСКФ неизвест- на	Всего
	≥90	От 60 до <90	От 45 до <60	<45	≥60	<60		
События, связанные с гиповолемией, включая дегидратацию	44 (2,10)	96 (2,60)	30 (4,14)	8 (4,21)	140 (2,42)	38 (4,16)	65 (1,49)	243 (2,20)
Нарушения со стороны почек	22 (1,05)	68 (1,84)	36 (4,97)	14 (7,37)	90 (1,56)	50 (5,47)	51 (1,17)	191 (1,73)
Нарушения со стороны печени	30 (1,43)	52 (1,41)	10 (1,38)	3 (1,58)	82 (1,42)	13 (1,42)	38 (0,87)	133 (1,20)
Переломы	1 (0,05)	2 (0,05)	0	0	3 (0,05)	0	1 (0,02)	4 (0,04)
Злокачественные новообразования	5 (0,24)	22 (0,60)	3 (0,41)	0	27 (0,47)	3 (0,33)	21 (0,48)	51 (0,46)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	13 (0,62)	24 (0,65)	4 (0,55)	3 (1,58)	37 (0,64)	7 (0,77)	23 (0,53)	67 (0,61)
Цереброваскулярные заболевания	6 (0,29)	25 (0,68)	5 (0,69)	1 (0,53)	31 (0,54)	6 (0,66)	11 (0,25)	48 (0,43)
Осложнения со стороны кожи	37 (1,77)	71 (1,93)	11 (1,52)	8 (4,21)	108 (1,87)	19 (2,08)	71 (1,63)	198 (1,79)
Кетоацидоз, события, связанные с повышением уровня кетоновых тел	2 (0,10)	4 (0,11)	0	0	6 (0,10)	0	1 (0,02)	7 (0,06)
Ампутация нижних конечностей	0	0	0	0	0	0	0	0

НРП — нежелательная реакция на препарат; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Эффективность

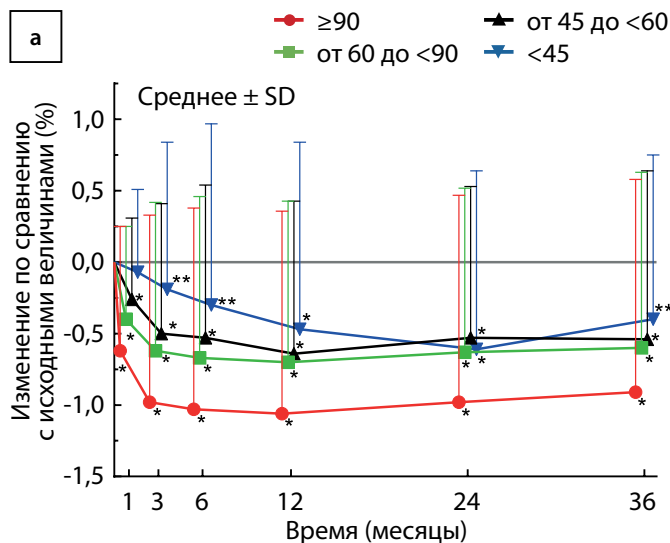
В течение 3 лет во всех подгруппах обеих категорий рСКФ наблюдалось стабильное и значимое снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с исходными величинами (рис. 1а, б). Среднее ± SD изменение уровня HbA_{1c} через 3 года по сравнению с исходными величинами составило -0,91±1,48% в группе рСКФ ≥90 мл/мин/1,73 м² (p<0,001), -0,60±1,23% в группе рСКФ от 60 до <90 мл/мин/1,73 м² (p<0,001), -0,54±1,18% в группе рСКФ от 45 до <60 мл/мин/1,73 м² (p<0,001) и -0,40±1,15% (p=0,013) в подгруппе рСКФ <45 мл/мин/1,73 м². Во 2-й категории рСКФ среднее ± SD изменение уровня HbA_{1c} через 3 года по сравнению с исходными величинами составило -0,71±1,34% в группе рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² (p<0,001) и -0,52±1,17% в группе рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² (p<0,001).

Во всех подгруппах рСКФ продемонстрировано стойкое значимое уменьшение массы тела в течение 3 лет (рис. 1с, д). В 1-й категории рСКФ среднее ± SD изменение массы тела через 3 года по сравнению с исходными величинами составило -3,37±4,83 кг (p<0,001), -3,42±4,25 кг (p<0,001), -3,47±4,26 кг (p<0,001) и -2,80±5,53 кг (p=0,001) в подгруппах рСКФ ≥90, от 60 до <90, от 45 до <60 и <45 мл/мин/1,73 м² соответственно. Во 2-й категории рСКФ среднее ± SD изменение массы тела через 3 года по сравнению с исходными величинами составило -3,40±4,47 кг в подгруппе рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² (p<0,001) и -3,37±4,48 кг в подгруппе рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² (p<0,001).

Изменения других лабораторных показателей во 2-й категории рСКФ представлены в таблице S3 приложения. Было отмечено значимое увеличение уровня гемоглобина в динамике в подгруппах рСКФ ≥60 и <60 мл/мин/1,73 м² от исходного среднего показателя 14,56±1,47 г/дл до 15,05±1,42 г/дл через 3 года в подгруппе рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² и с 13,77±1,64 г/дл до 14,38±1,63 г/дл в подгруппе <60 мл/мин/1,73 м² (p<0,001 для среднего изменения через 3 года по сравнению с исходными величинами). В подгруппе рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² было отмечено увеличение уровня АМК с 14,04±3,67 мг/дл на начало исследования до 15,54±3,88 мг/дл через 3 года (p<0,001), однако в подгруппе рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² изменение этого показателя было небольшим (с 19,50±5,76 мг/дл на начало исследования до 19,52±5,51 мг/дл через 3 года; p=0,026).

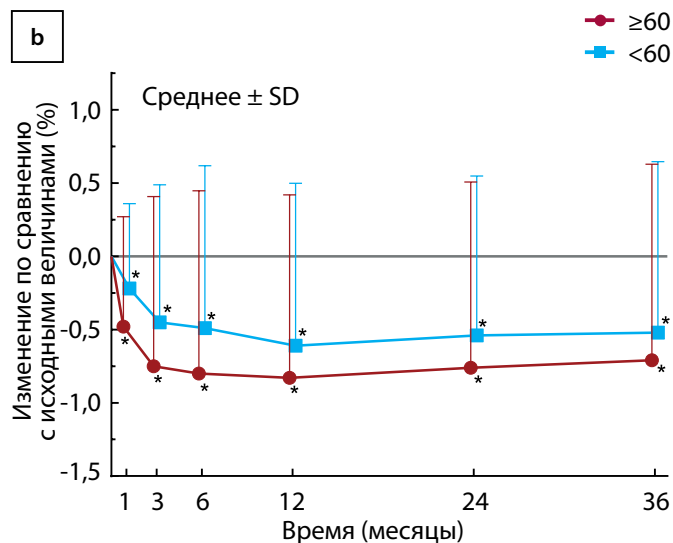
Функция почек

Изменения рСКФ в популяции анализа эффективности представлены на рис. 2. В четырех подгруппах функции почек 1-й категории рСКФ (рис. 2а) значимое уменьшение рСКФ через 1 мес после начала лечения ипраглифлозином наблюдалось в двух подгруппах с наибольшей рСКФ (≥90 и от 60 до <90 мл/мин/1,73 м²; p<0,001 в обеих категориях), при этом среднее ± SD изменение составило -6,13±11,20 и -2,03±7,94 мл/мин/1,73 м² соответственно. Снижение рСКФ по сравнению с исходными величинами



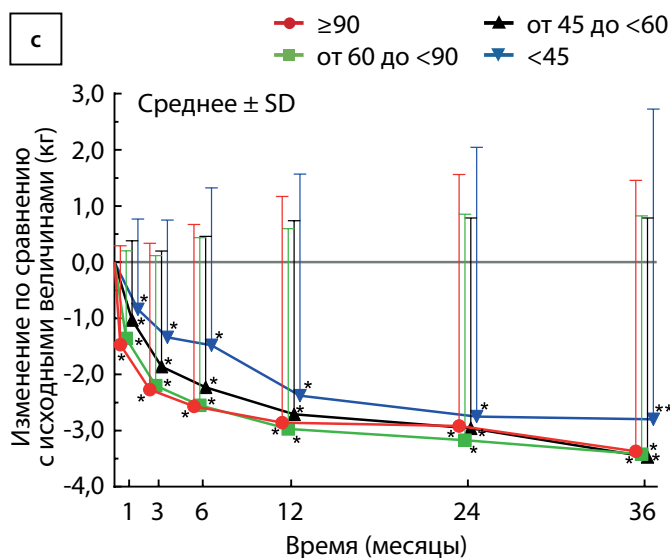
n:	1272	1616	1419	1328	1114	988
≥90	2239	2861	2513	2354	1995	1766
От 60 до <90	432	542	465	433	361	313
От 45 до <60	107	125	106	94	75	55

	HbA _{1c} (%), среднее ± SD (n)	
	Исходно	36 мес
≥90	8,47±1,67 (1780)	7,51±1,25 (988)
От 60 до <90	7,92±1,35 (3112)	7,27±1,05 (1767)
От 45 до <60	7,85±1,24 (583)	7,17±0,93 (313)
<45	7,80±1,26 (143)	7,31±0,97 (55)



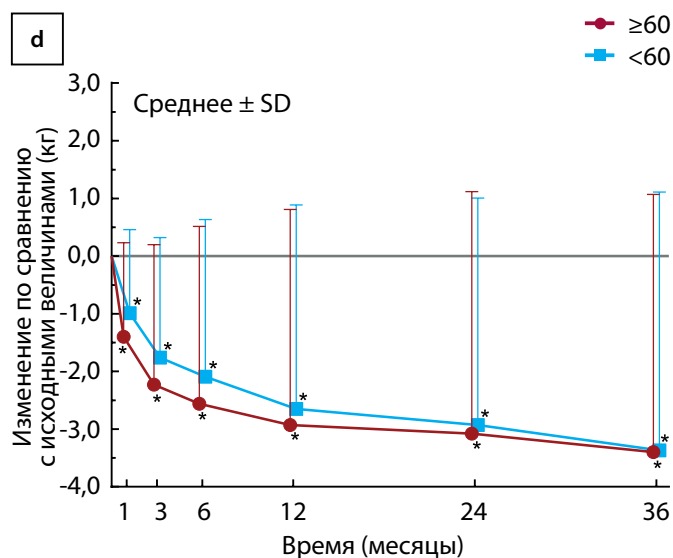
n:	3511	4477	3932	3682	3109	2754
≥60	539	667	571	527	436	368

	HbA _{1c} (%), среднее ± SD (n)	
	Исходно	36 мес
≥60	8,12±1,50 (4892)	7,35±1,14 (2755)
<60	7,84±1,24 (726)	7,19±0,93 (368)



n:	1092	1364	1147	1086	931	36
От 60 до <90	1939	2415	2042	1934	1658	1461
От 45 до <60	362	422	357	337	286	251
<45	95	101	83	77	60	47

	Масса тела (кг), среднее ± SD (n)	
	Исходно	36 мес
≥90	81,73±19,21 (1576)	74,40±17,18 (864)
От 60 до <90	77,87±16,31 (2758)	74,16±15,56 (1488)
От 45 до <60	75,93±15,04 (481)	72,24±14,07 (263)
<45	72,51±13,94 (125)	71,46±13,93 (47)



n:	3031	3779	3189	3020	2589	2302
<60	457	523	440	414	346	298

	Масса тела (кг), среднее ± SD (n)	
	Исходно	36 мес
≥60	79,28±17,52 (4334)	75,35±16,24 (2352)
<60	75,23±14,87 (606)	72,12±14,03 (310)

Рисунок 1. Среднее ± стандартное отклонение (SD) изменений уровня гликированного гемоглобина в подгруппах расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) в 1-й категории рСКФ (а) и во 2-й категории рСКФ (б) и массы тела в подгруппах рСКФ в 1-й категории рСКФ (с) и во 2-й категории рСКФ (д) в популяции анализа эффективности. В таблицах представлены актуальные данные в начале исследования и через 3 года. * p < 0,001, ** p < 0,05 по сравнению с исходными величинами (односторонний t-критерий).

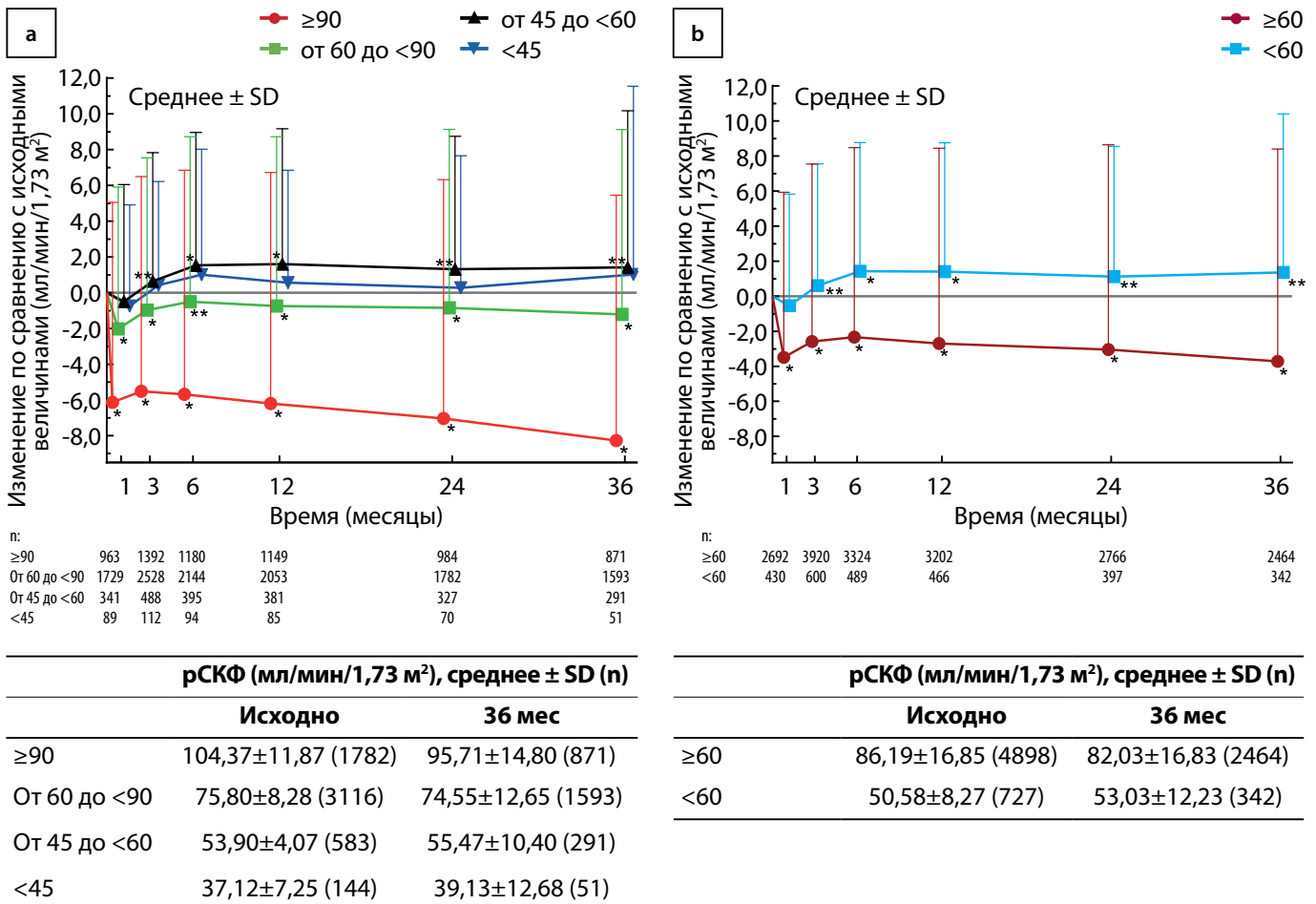


Рисунок 2. Среднее ± стандартное отклонение (SD) изменение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) в подгруппах рСКФ в 1-й категории рСКФ (а) и во 2-й категории рСКФ (б) в популяции анализа эффективности. В таблицах представлены актуальные данные в начале исследования и через 3 года. * $p < 0,001$, ** $p < 0,05$ по сравнению с исходными величинами (односторонний t -критерий).

оставалось значимым через 3 года в обеих этих подгруппах ($-8,27 \pm 13,73$ и $-1,22 \pm 10,34$ мл/мин/1,73 м² соответственно; $p < 0,001$). В подгруппе исходной рСКФ от 45 до <60 мл/мин/1,73 м² отмечалось значимое увеличение рСКФ через 3 мес на $0,64 \pm 7,20$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,049$) с дальнейшим увеличением на $1,42 \pm 8,77$ мл/мин/1,73 м² через 3 года ($p = 0,006$). В подгруппе исходной рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² значимых изменений рСКФ в течение 3 лет отмечено не было при исходном среднем ± SD, равном $37,12 \pm 7,25$ мл/мин/1,73 м² против $39,13 \pm 12,68$ через 3 года (среднее изменение ± SD $+1,02 \pm 10,55$; $p = 0,495$).

Во 2-й категории рСКФ (рис. 2б) было зарегистрировано значимое увеличение рСКФ через 3 года по сравнению с исходными величинами на $1,36 \pm 9,05$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,006$) в подгруппе с исходной рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², в то время как у пациентов с исходной рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² отмечалось значимое уменьшение этого показателя на $-3,72 \pm 12,13$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$). Изменения рСКФ в каждой подгруппе рСКФ популяции анализа безопасности также представлены на рис. S1 приложения.

Корреляции с изменениями рСКФ

В целом значимых корреляций между изменениями рСКФ и другими параметрами у пациентов с рСКФ <60 или ≥60 мл/мин/1,73 м² выявлено не было (табл. 4). Под «значимой корреляцией» подразумевали умеренную или

высокую корреляцию в любом направлении ($\geq 0,4$ или $\leq -0,4$), также обладавшую статистической значимостью ($p < 0,05$). Однако в подгруппе рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² были выявлены значимые корреляции между изменениями рСКФ через 3 года и уровнем АМК через 3 года (коэффициент корреляции Пирсона $-0,465$; $p < 0,001$).

Влияние ИМТ на корреляции с изменениями рСКФ

В таблицах S4 и S5 приложения представлены корреляции между изменениями рСКФ и другими параметрами у пациентов с рСКФ <60 или ≥60 мл/мин/1,73 м², стратифицированных в зависимости от исходного ИМТ. Среди участников с нарушениями функции почек значимая корреляция между изменениями рСКФ и изменениями уровня мочевого кислоты через 3 года (коэффициент корреляции Пирсона $-0,509$; $p < 0,001$) была продемонстрирована у пациентов с самым высоким ИМТ (≥ 30 кг/м²), а у участников с самым низким ИМТ (< 25 кг/м²) была выявлена значимая корреляция между изменениями рСКФ и уровня холестерина, не относящегося к липопротеинам высокой плотности (не-ЛПВП) (коэффициент корреляции Пирсона $0,410$; $p = 0,030$). Кроме того, значимые корреляции были установлены между изменениями рСКФ и уровнем АМК во всех подгруппах ИМТ, за исключением пациентов с самым низким ИМТ (таблицы S4, S5 приложения). В группе рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² (таблица S5 приложения) была выявлена значимая корреляция между рСКФ и изменениями уровня магния через 3 года у пациентов с ИМТ

Таблица 4. Коэффициенты корреляции Пирсона между изменениями расчетной скорости клубочковой фильтрации и другими параметрами в подгруппах пациентов на основании исходной расчетной скорости клубочковой фильтрации (2-я категория рСКФ)

	рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ²			рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м ²		
	N	r	p	n	r	p
HbA _{1c} через 3 года	339	0,060	0,271	2435	0,155	< 0,001
Изменение через 3 года						
ГПН	180	-0,161	0,031	1369	0,100	<0,001
Инсулин натощак	10	-0,445	0,197	92	0,051	0,628
Масса тела	278	-0,078	0,196	2101	-0,102	<0,001
Окружность талии	53	-0,353	0,009	409	-0,014	0,773
ИМТ	259	-0,080	0,197	2013	-0,103	<0,001
САД	306	0,028	0,630	2220	0,079	<0,001
ДАД	305	0,052	0,370	2190	0,057	0,007
Частота сердечных сокращений	183	-0,011	0,879	1366	-0,021	0,448
Число лейкоцитов	296	-0,010	0,862	2042	-0,014	0,530
Число эритроцитов	298	0,001	0,991	2043	-0,011	0,609
Гемоглобин	297	0,057	0,327	2059	0,002	0,917
Гематокрит	294	0,054	0,357	2044	-0,026	0,246
АСТ	315	0,017	0,768	2320	0,020	0,343
АЛТ	321	0,009	0,879	2348	0,040	0,051
Г-ГТП	291	0,020	0,733	2163	0,041	0,059
ЩФ	154	0,119	0,143	1203	0,120	<0,001
Общий билирубин	148	0,094	0,256	1060	-0,063	0,041
Общий холестерин	179	-0,067	0,372	1343	-0,039	0,158
Холестерин ЛПНП	281	-0,066	0,268	2035	-0,090	<0,001
Холестерин ЛПВП	291	0,044	0,452	2170	0,050	0,019
Холестерин не-ЛПВП	166	-0,061	0,435	1240	-0,022	0,440
Триглицериды	309	0,047	0,415	2268	0,042	0,045
Мочевая кислота	285	-0,256	<0,001	2059	-0,256	<0,001
АМК	284	-0,465	<0,001	2048	-0,266	<0,001
Альбумин сыворотки	137	-0,337	<0,001	922	-0,050	0,131
Na	215	-0,019	0,784	1553	-0,078	0,002
Cl	208	0,012	0,866	1526	-0,039	0,124
K	224	-0,134	0,045	1593	-0,129	<0,001
Ca	69	-0,216	0,074	429	-0,234	<0,001
P	25	-0,010	0,962	193	-0,091	0,208
Mg	10	-0,326	0,358	57	-0,292	0,028
Кетоновые тела сыворотки	3	-0,851	-	30	0,233	0,216
C-пептид натощак	8	-0,418	-	54	-0,199	0,150
Индекс C-пептида	8	-0,443	-	49	-0,148	0,311
pH	134	0,213	0,013	1015	0,058	0,064
Альбумин мочи	14	0,353	0,215	178	-0,013	0,860
Креатинин мочи	17	0,035	0,893	109	-0,187	0,051
Индекс стеатоза печени	45	-0,216	0,155	383	0,022	0,674
НОМА-IR	2	-1,000	-	23	0,253	0,244
НОМА-β	10	0,038	0,917	90	0,003	0,981

Ca — кальций; Cl — хлориды; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; НОМА-β — гомеостатическая модель оценки функции β-клеток; НОМА-IR — гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности; K — калий; Mg — магний; Na — натрий; P — фосфор; γ-ГТП — гамма-глутаматтранспептидаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АМК — азот мочевины крови; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГПН — глюкоза плазмы натощак; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; САД — систолическое артериальное давление; ЩФ — щелочная фосфатаза.

≥ 30 кг/м² (коэффициент корреляции Пирсона $-0,442$; $p=0,045$), а также изменениями уровня креатинина мочи через 3 года у пациентов с самым низким ИМТ (коэффициент корреляции Пирсона $-0,489$; $p=0,015$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ по подгруппам, сформированным в зависимости от состояния функции почек, в постмаркетинговом наблюдательном исследовании STELLA-LONG TERM представил первые результаты по итогам 3-летней оценки влияния функции почек на безопасность и эффективность ингибитора НГЛТ-2 у пациентов из Японии с СД2. В целом частота НПП и серьезных НПП была сходной во всех подгруппах в пределах категорий рСКФ; однако у пациентов с исходной рСКФ <45 или от 45 до <60 мл/мин/1,73 м² наблюдалась тенденция к большей частоте нарушений со стороны почек и событий, ассоциирующихся с гиповодемией, по сравнению с участниками с менее выраженными нарушениями функции почек (рСКФ от 60 до <90 или ≥ 90 мл/мин/1,73 м²). Тем не менее полученные данные по безопасности свидетельствуют о том, что длительное непрерывное лечение ипраглифлозином, по-видимому, не сопровождается увеличением частоты НПП, поскольку частота НПП или серьезных НПП через 3 года была сходной с показателями через 12 мес и через 2 года после начала лечения при отсутствии новых данных в отношении безопасности [18, 21, 22].

Безопасность ипраглифлозина была в целом сопоставимой во всех подгруппах по рСКФ при одном существенном отличии частоты НПП, представляющих особый интерес, а именно частота нарушений со стороны почек и событий, связанных с гиповодемией, была выше у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек по сравнению с участниками с нормальной функцией почек или ее незначительным нарушением. Это наблюдение согласуется с результатами основного анализа настоящего постмаркетингового исследования [27], продемонстрировавшего, что нарушение функции почек средней степени тяжести является фактором риска событий, ассоциирующихся с гиповодемией, а нарушение функции почек легкой/средней степени тяжести — фактор риска развития нарушений со стороны почек. Тем не менее, частота наиболее распространенной НПП, представляющей особый интерес, — полиурии/поллакиурии — была сходной в большинстве подгрупп рСКФ.

Что касается эффективности ипраглифлозина, анализ показал статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} и массы тела во всех подгруппах рСКФ через 3 мес лечения по сравнению с исходными величинами; этот результат сохранялся на протяжении 3 лет. Полученные данные свидетельствуют о долгосрочной стойкой эффективности ипраглифлозина в отношении контроля гликемии и массы тела при использовании препарата в условиях повседневной клинической практики.

Данные о стойкой эффективности ипраглифлозина имеют особое значение, поскольку в более ранних публикациях авторы отмечали ограниченную эффективность ингибиторов НГЛТ-2 в отношении контроля гликемии у пациентов с СД2 с нарушением функции почек [16, 28]. В рандомизированном исследовании LANTERN

для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ от 30 до <60 мл/мин/1,73 м²) были характерны менее выраженные изменения уровня HbA_{1c} в течение 24 нед лечения ипраглифлозином (среднее $-0,28\%$) по сравнению с участниками с нарушением функции почек легкой степени ($-0,56\%$ у пациентов с рСКФ от 60 до <90 мл/мин/1,73 м²) [16]. Однако настоящее исследование в условиях повседневной клинической практики не выявило различий между подгруппами с различной степенью нарушения функции почек при численно сходном изменении уровня HbA_{1c} через 6 мес в подгруппах рСКФ от 60 до <90 и от 45 до <60 мл/мин/1,73 м² (среднее $-0,67$ и $-0,53\%$ соответственно). Как в исследовании LANTERN, так и в настоящем исследовании отмечалось значимое уменьшение массы тела по сравнению с исходными показателями, причем степень выраженности этого изменения была сходной во всех подгруппах рСКФ.

У пациентов с исходной рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² установлен однозначный ренопротективный эффект ипраглифлозина; значимое увеличение рСКФ было отмечено начиная с 3 мес лечения, причем этот эффект сохранялся на протяжении 3 лет. Однако этот эффект, по-видимому, ограничивался пациентами с рСКФ от 45 до <60 мл/мин/1,73 м², при этом через 3 года в этой подгруппе также наблюдалось значимое увеличение рСКФ в отличие от подгруппы пациентов с наиболее выраженным нарушением функции почек (рСКФ <45 мл/мин/1,73 м²), у которых значимых изменений рСКФ по сравнению с исходными величинами выявлено не было. Маловероятно, что этот феномен можно объяснить высокой частотой выбывания среди пациентов с исходной рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², поскольку в соответствии с анализом в подгруппах в основной публикации результатов исследования STELLA-LONG TERM доля пациентов с исходным нарушением функции почек, прекративших или временно прервавших лечение, составила лишь $12,57\%$ ($24/191$) [27]. Более того, результаты недавнего проспективного многоцентрового исследования длительностью 104 нед, выполненного в Японии, у пациентов с СД2, получающих ипраглифлозин 50 мг/сут, свидетельствуют о способности ипраглифлозина улучшать рСКФ у пациентов с исходно низкой рСКФ [29]. В настоящем анализе у пациентов с исходной рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (2-я категория), наоборот, отмечено стойкое значимое снижение рСКФ через 3 года; однако средняя рСКФ в этой контрольной точке ($82,03$ мл/мин/1,73 м²) оставалась ≥ 60 мл/мин/1,73 м². Полученный результат подтверждает эффект снижения рСКФ у пациентов с клубочковой гиперфилтрацией на фоне терапии ипраглифлозином; это наблюдение также подтверждают результаты 104-недельного многоцентрового исследования ипраглифлозина [29].

Возможные механизмы ренопротективного эффекта ингибиторов НГЛТ-2 включают прямое и косвенное влияние на функцию почек [30]. Можно предположить, что применение этих препаратов непосредственно улучшает клубочковую гиперфилтрацию, снижает потребление кислорода почками, уменьшает воспалительные изменения ткани почек и восстанавливает энергетический метаболизм клеток [30]. К непрямым эффектам можно отнести снижение уровня гликемии, артериального давления,

уровня глюкозона, инсулина, стимуляцию диуреза, снижение массы тела и уровня мочевой кислоты [30].

Распространенным состоянием у пациентов с СД2 является ожирение; его наличие увеличивает риск осложнений [31], а лечение пациентов с СД2 со сниженной функцией почек и ожирением представляет собой сложную задачу. Возможным фактором риска развития ХБП является мочевая кислота [32], а увеличение массы тела повышает риск гиперурикемии и подагры [33, 34]. С другой стороны, для пациентов с СД или предиабетом зачастую характерна низкая частота урикемии по сравнению со здоровыми людьми [35, 36]. Вероятно, этот феномен основан на стимуляции экскреции мочевой кислоты почками на фоне гипергликемии, что способствует снижению уровня мочевой кислоты, циркулирующей в крови [36]. Сходным образом ингибиторы НГЛТ-2 способствуют снижению уровня мочевой кислоты за счет увеличения ее экскреции с мочой [37]. Изучение рСКФ и ИМТ в настоящем исследовании показало, что изменение уровня мочевой кислоты в крови через 3 года значимо коррелировало с изменениями рСКФ у пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² и ИМТ ≥30 кг/м². Однако корреляция не означает причинно-следственную взаимосвязь; вот почему нельзя утверждать, что увеличение рСКФ на фоне лечения ипраглифлозином способствует снижению уровня мочевой кислоты сыворотки крови у пациентов с нарушением функции почек и ожирением. Тем не менее полученные результаты согласуются с данными предшествующего исследования ипраглифлозина, показавшего, что улучшение функции почек сопровождалось снижением уровня мочевой кислоты сыворотки крови [38].

К основным ограничениям настоящего исследования относятся его наблюдательный характер с формированием одной терапевтической группы и проведение исследования в условиях повседневной клинической практики, а также то, что в отсутствие контрольной группы некоторые параметры безопасности и эффективности могли быть обусловлены другими факторами, такими как прием сопутствующих препаратов и наличие сопутствующих заболеваний, а не терапией ипраглифлозином. Кроме того, у значительной доли пациентов в нашем исследовании (40%) отсутствовали сведения об исходном показателе рСКФ; также наблюдение за пациентами, завершившими или прекратившими лечение ипраглифлозином, не проводилось, что может определять наличие систематической ошибки.

ВЫВОДЫ

Применение ипраглифлозина в течение 3 лет ассоциировалось со стойким улучшением уровня HbA_{1c} во всех подгруппах по рСКФ, однако у пациентов с СД2 со сниженной функцией почек степень улучшения была менее выраженной. Снижение массы тела на фоне терапии ипраглифлозином отмечено во всех подгруппах, сформированных в зависимости от состояния функции почек. Доля пациентов с НРП и серьезными НРП была сходной в большинстве подгрупп рСКФ. Только у пациентов со сниженной рСКФ наблюдалась тенденция к большей частоте развития нарушений со стороны почек и событий, ассоциирующихся с гиповолемией, таких как дегидратация.

Важно отметить, что у пациентов со сниженной рСКФ (исходная рСКФ от 45 до <60 мл/мин/1,73 м²) улучшение функции почек (на основании рСКФ) сохранялось в течение 3 лет.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Данная статья является репринтом: Tobe K, Maegawa H, Nakamaru I, Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and impaired renal function: subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Diabetol Int.* 2020;12(2):181-196. doi: <https://doi.org/10.1007/s13340-020-00470-6>

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем участникам исследования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Astellas Pharma Inc. Помощь в создании медицинского текста была предоставлена Atsuko Yamazaki, PhD, и Tracy Harrison, inScience Communications, Springer Healthcare, при финансовой поддержке Astellas Pharma Inc.

Вклад авторов в работу над статьей. Tobe K, Maegawa H, Uno S участвовали в разработке дизайна исследования, анализе данных и их интерпретации. Nakamaru I принимал участие в разработке дизайна исследования, проведении исследования, сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы участвовали в подготовке рукописи и одобрили окончательный вариант статьи, предназначенный для публикации.

Соответствие этическим стандартам.

Сведения о конфликте интересов. Tobe K получал вознаграждения за чтение лекций от MSD K.K., Novo Nordisk Pharma Ltd., Kowa Pharmaceutical Co. Ltd.; гранты от Daiichi Sankyo Co. Ltd., Ono Pharmaceutical Co. Ltd., Takeda Pharmaceutical Co. Ltd., Nippon Boehringer Ingelheim Co. Ltd., MSD K.K., Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Teijin Pharma Limited, Eli Lilly Japan K.K., Asahi Kasei Pharma Corporation, The Mitsubishi Foundation и Suntory Global Innovation Center Ltd. Maegawa H получал вознаграждения за чтение лекций от MSD K.K., Sanofi K.K., Astellas Pharma Inc., Nippon Boehringer Ingelheim Co. Ltd., Takeda Pharmaceutical Co. Ltd., Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Daiichi Sankyo Co. Ltd., Astra Zeneca K.K., Eli Lilly Japan K.K., Novo Nordisk Pharma Ltd. и Sumitomo Dainippon Pharma Co. Ltd.; поддержку исследований от Astellas Pharma Inc., Astra Zeneca K.K., Nippon Boehringer Ingelheim Co. Ltd., Sunstar Inc., Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Kyowa Kirin Co. Ltd., Nissan Chemical Corporation и MIKI Corporation; гранты от Takeda Pharmaceutical Co. Ltd., Astellas Pharma Inc., MSD K.K., Nippon Boehringer Ingelheim Co. Ltd., Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Daiichi Sankyo Co. Ltd., Sumitomo Dainippon Pharma Co. Ltd., Kowa Pharmaceutical Co. Ltd., Taisho Pharma Co. Ltd., Ono Pharmaceutical Co. Ltd., Sanofi K.K., Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd., Eli Lilly Japan K.K., Novo Nordisk Pharma Ltd., Bayer Yakuin Ltd., Teijin Pharma Limited, Shionogi & Co. Ltd., Novartis Pharma K.K. и Nipro Corporation. Nakamura I и Uno S — сотрудники Astellas Pharma Inc.

Этические стандарты и заявление о правах человека. Настоящее исследование выполнено в соответствии с правилами проведения качественных постмаркетинговых исследований (Good Post-marketing Study Practice, GPSP), принятыми в Японии, и проходило как специальное наблюдательное исследование применения препарата; протокол исследования одобрен Министерством здравоохранения, труда и благосостояния Японии. Все медицинские институты, согласившиеся предоставить данные, подписали контракт с Astellas Pharma Inc.

Информированное согласие. Поскольку в используемых для сбора данных электронных формах наблюдения данные пациентов носили обезличенный характер, от участников исследования не требовалось предоставления информированного согласия.

Положение о совместном использовании данных. Исследователи могут запросить обезличенные данные пациентов, данные исследования и протоколы клинических исследований, выполненных при спонсорской поддержке Astellas по ссылке www.clinicalstudydatarequest.com. Правила совместного использования данных компании Astellas

доступны по адресу: <https://clinicalstudydatarequest.com/Study-Sponsors/Study-Sponsors-Astellas.aspx>

Примечание издательства. Издательство Springer Nature заявляет о своем нейтралитете в случае судебных притязаний, связанных с опубликованными схемами и принадлежностью к учреждениям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
- Masakane I, Nakai S, Ogata S, et al. An Overview of Regular Dialysis Treatment in Japan (As of 31 December 2013). *Ther Apher Dial*. 2015;19(6):540-574. doi: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12378>
- Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3):e014908. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014908>
- Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):369-384. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70208-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70208-0)
- Heerspink HJL, Karasik A, Thureson M, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):27-35. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30384-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30384-5)
- 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>
- Yale J-F, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes, Obes Metab*. 2013;15(5):463-473. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12090>
- Zhang X, Zhong Z, Li Y, Li W. Long-term renal outcomes associated with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(5). doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3303>
- Takeuchi M, Ogura M, Minoura T, et al. Comparative Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Classes of Glucose-Lowering Medications on Renal Outcome in Type 2 Diabetes. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(2):265-273. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.12.004>
- Kitada M, Hirai T, Koya D. Significance of SGLT2 inhibitors: lessons from renal clinical outcomes in patients with type 2 diabetes and basic researches. *Diabetol Int*. 2020;11(3):245-251. doi: <https://doi.org/10.1007/s13340-020-00444-8>
- Ito Y, Van Schyndle J, Nishimura T, et al. Characteristics of Patients with Diabetes Initiating Sodium Glucose Co-transporter-2 Inhibitors (SGLT2i): Real-World Results from Three Administrative Databases in Japan. *Diabetes Ther*. 2019;10(2):549-562. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0577-7>
- Poole RM, Dunto RT. Ipragliflozin: First Global Approval. *Drugs*. 2014;74(5):611-617. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0204-x>
- Araki E, Goto A, Kondo T, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. *Diabetol Int*. 2020;11(3):165-223. doi: <https://doi.org/10.1007/s13340-020-00439-5>
- Watada H. Current understanding of the effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in Asian patients with diabetes mellitus. *Diabetol Int*. 2020;11(3):242-244. doi: <https://doi.org/10.1007/s13340-020-00443-9>
- Kadokura T, Akiyama N, Kashiwagi A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(1):50-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.07.020>
- Kashiwagi A, Takahashi H, Ishikawa H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the Long-Term <scp>ASP1941 </scp> Safety Evaluation in Patients with. *Diabetes, Obes Metab*. 2015;17(2):152-160. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12403>
- Maegawa H, Tobe K, Nakamura I, Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin in elderly versus non-elderly Japanese type 2 diabetes mellitus patients: 12 month interim results of the STELLA-LONG TERM study. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(11):1901-1910. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1647503>
- Maegawa H, Tobe K, Tabuchi H, Nakamura I. Baseline characteristics and interim (3-month) efficacy and safety data from STELLA-LONG TERM, a long-term post-marketing surveillance study of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(15):1985-1994. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1217994>
- Maegawa H, Tobe K, Tabuchi H, et al. Safety and efficacy of ipragliflozin in elderly versus non-elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a subgroup analysis of the STELLA-LONG TERM study. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(4):327-336. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1434145>
- Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, et al. Safety and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice: interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(3):189-201. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1408792>
- Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, Uno S. Safety and Effectiveness of Ipragliflozin for Type 2 Diabetes in Japan: 12-Month Interim Results of the STELLA-LONG TERM Post-Marketing Surveillance Study. *Adv Ther*. 2019;36(4):923-949. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-0895-1>
- Nakamura I, Tobe K, Maegawa H, Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: 24-month interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Jpn Pharmacol Ther*. 2019;47(11):1765-1789.
- Tabuchi H, Maegawa H, Tobe K, et al. Effect of ipragliflozin on liver function in Japanese type 2 diabetes mellitus patients: a subgroup analysis of the STELLA-LONG TERM study (3-month interim results). *Endocr J*. 2019;66(1):31-41. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0217>
- Tobe K, Maegawa H, Nakamura I, Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus stratified by body mass index: a subgroup analysis of 24-month interim reports from the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Jpn Pharmacol Ther*. 2019;47(11):1791-1805.
- Tobe K, Maegawa H, Tabuchi H, et al. Impact of body mass index on the efficacy and safety of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A subgroup analysis of 3-month interim results from the Specified Drug Use Results Survey of Ipragliflozin Treatment in Type 2 Diabet. *J Diabetes Investig*. 2019;10(5):1262-1271. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13021>
- Grams ME, Sang Y, Ballew SH, et al. Evaluating Glomerular Filtration Rate Slope as a Surrogate End Point for ESKD in Clinical Trials: An Individual Participant Meta-Analysis of Observational Data. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(9):1746-1755. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2019010008>
- Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, Uno S. Real-World Evidence for Long-Term Safety and Effectiveness of Ipragliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Final Results of a 3-Year Post-Marketing Surveillance Study (STELLA-LONG TERM). *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(3):373-387. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1817388>

28. Fioretto P, Zamboni A, Rossato M, et al. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care*. 2016;39(2):S165-S171. doi: <https://doi.org/10.2337/dcS15-3006>
29. Matsuba I, Kawata T, Iemitsu K, et al. Effects of ipragliflozin on the development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: An analysis from a multicenter prospective intervention study. *J Diabetes Investig*. 2020;11(5):1248-1257. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13248>
30. Ni L, Yuan C, Chen G, et al. SGLT2i: beyond the glucose-lowering effect. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):98. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01071-y>
31. Hollander P. The role of anti-obesity drugs in patients with type 2 diabetes. *US Endocrinol*. 2013;9(2):101-107. doi: <https://doi.org/10.17925/use.2013.09.02.101>
32. Kumagai T, Ota T, Tamura Y, et al. Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(2):182-192. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1288-2>
33. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, Weight Change, Hypertension, Diuretic Use, and Risk of Gout in Men. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):742. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.165.7.742>
34. Takahashi S, Yamamoto T, Tsutsumi Z, et al. Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men. *Metabolism*. 1997;46(10):1162-1165. doi: [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(97\)90210-9](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(97)90210-9)
35. Haque T, Rahman S, Islam S, et al. Assessment of the relationship between serum uric acid and glucose levels in healthy, prediabetic and diabetic individuals. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11(1):49. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0446-6>
36. Herman JB, Medalie JH, Goldbourt U. Diabetes, prediabetes and uricaemia. *Diabetologia*. 1976;12(1):47-52. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01221964>
37. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*. 2014;35(7):391-404. doi: <https://doi.org/10.1002/bdd.1909>
38. Tanaka M, Yamakage H, Inoue T, et al. Beneficial Effects of Ipragliflozin on the Renal Function and Serum Uric Acid Levels in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, 12-week, Open-label, Active-controlled Trial. *Intern Med*. 2020;59(5):601-609. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3473-19>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Kazuyuki Tobe**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0015-0255>; e-mail: tobe@med.u-toyama.ac.jp

Kiroshi Maegawa; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4611-8149>

Ichiro Nakamura

Satoshi Uno

ЦИТИРОВАТЬ:

Tobe K., Maegawa H., Nakamura I., Uno S. Безопасность и эффективность ипраглифлозина у пациентов из Японии с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением функции почек: анализ в подгруппах 3-летнего постмаркетингового наблюдательного исследования (STELLA-LONG TERM) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 141-155. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12758>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tobe K, Maegawa H, Nakamura I, Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and impaired renal function: subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):141-155. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12758>