

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© Л.А. Суплотова^{1*}, А.С. Кокин², А.А. Голубева³

¹Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень

²Курганская областная клиническая больница, Курган

³Городская поликлиника № 8, Тюмень

Введение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) в отечественные алгоритмы лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) инициировало переход от традиционной глюкозоцентричной модели к стратегии, уделяющей внимание множеству патогенетических факторов и клинических исходов. Несмотря на неоднократно доказанную эффективность в снижении сердечно-сосудистой смертности и прогрессирования хронической болезни почек, реальное клиническое применение иНГЛТ-2 нередко сопровождается жалобами пациентов на дизурический синдром, что ставит перед клиницистами дополнительные вопросы об урогенитальной безопасности иНГЛТ-2. Данная работа посвящена обзорной систематизации современных этиопатофизиологических данных, результатов клинических исследований, а также метаанализов, касающихся риска развития инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) и генитальных микотических инфекций (ГМИ) на фоне приема различных представителей класса.

Патогенез данных осложнений разнообразен, его основной компонент — фармакологическая глюкозурия, которая трансформирует мочевыводящих путей в питательный субстрат для патогенов, усиливая экспрессию факторов вирулентности *Escherichia coli* и стимулируя рост грибов рода *Candida*. Риск инфекции усугубляется еще и тем, что для пациентов с СД2 нередко могут быть характерны признаки вторичного иммунодефицита и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

В настоящее время однозначно можно судить о том, что стабильным нежелательным явлением при применении иНГЛТ-2 является развитие ГМИ, частота которых превосходит общепопуляционную более чем в 3 раза. Однако в отношении ИМВП наблюдается значительная гетерогенность: статистически значимый риск подтвержден преимущественно для дапаглифлозина в дозе 10 мг, тогда как для других представителей класса данные носят менее однозначный характер. При этом лусеоглифлозин и ипраглифлозин демонстрируют наиболее благоприятный профиль безопасности в отношении урогенитальных инфекций.

В 2015 году FDA выражало значительную обеспокоенность в отношении развития тяжелых инфекций, таких как уросепсис или пиелонефрит. Однако дальнейшие исследования показали отсутствие связи между приемом иНГЛТ-2 и риском этих заболеваний. Более того, некоторыми работами установлено, что необоснованная отмена препаратов после эпизода ИМВП могла приводить к росту смертности и ухудшению почечных исходов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; эффективность; безопасность; урогенитальные осложнения; инфекции мочевыводящих путей.

GENITOURINARY SAFETY ASPECTS OF SGLT2 INHIBITOR THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

© Lyudmila A. Suplotova^{1*}, Artem S. Kokin², Alena A. Golubeva³

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Kurgan Regional Clinical Hospital, Kurgan, Russia

³City Polyclinic No. 8, Tyumen, Russia

The introduction of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) into treatment algorithms for type 2 diabetes mellitus (T2DM) has initiated a shift from the traditional glucose-centric model to a strategy that considers multiple pathogenetic factors and clinical outcomes. Despite their proven efficacy in reducing cardiovascular mortality and chronic kidney disease progression, the actual clinical use of SGLT2i is often accompanied by patient complaints of dysuria, raising additional questions for clinicians regarding the urogenital safety of SGLT2i. This review summarizes current pathophysiological data, clinical trial results, and meta-analyses regarding the risk of urinary tract infections (UTIs) and genital mycotic infections (GMIs) associated with the use of various SGLT2i. The pathogenesis of these complications is diverse, with the primary component being pharmacological glucosuria, which transforms the urinary tract microenvironment into a breeding ground for pathogens, enhancing the expression of *Escherichia coli* virulence factors and stimulating the growth of *Candida*. The risk of infection is further exacerbated by the fact that patients with T2DM often exhibit signs of secondary immunodeficiency and neurogenic bladder dysfunction.



Currently, it is clear that the development of GMI is a consistent adverse event associated with the use of SGLT2i, with a frequency more than three times higher than with placebo. However, significant heterogeneity is observed with respect to UTIs: a statistically significant risk has been confirmed primarily for dapagliflozin at a dose of 10 mg, while data for other members of the class are less clear. However, luseogliflozin and ipragliflozin demonstrate the most favorable safety profiles for urogenital infections. In 2015, the FDA expressed significant concern about the development of severe infections such as urosepsis and pyelonephritis. However, subsequent studies showed no association between SGLT2i use and the risk of these conditions. Furthermore, some studies found that inappropriate drug discontinuation after a UTI episode could lead to increased mortality and worse renal outcomes.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors; efficacy; safety; urogenital complications; urinary tract infections.

ВВЕДЕНИЕ

Уже довольно давно эпидемиологическая ситуация в отношении сахарного диабета 2 типа (СД2) приобрела характер глобальной неинфекционной пандемии с постоянным ростом распространенности и заболеваемости во всех возрастных группах [1, 2]. Согласно данным Международной диабетической федерации (IDF), численность пациентов с СД2 к 2024 году достигла 588 млн, что опередило прогнозируемые темпы прироста более чем на десятилетие [3]. Судя по информации базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД2 на территории РФ на начало 2026 года на диспансерном учете состоит около 5,4 млн пациентов с СД2, при этом реальная численность больных, с учетом невыявленных форм, может превышать официальные показатели [1, 4, 5]. Социальная значимость данной патологии детерминирована не столько масштабом распространенности, сколько сохраняющимися высокими темпами инвалидизации и смертности, которые обусловлены развитием тяжелых макро- и микрососудистых осложнений, среди которых ведущие позиции занимают сердечно-сосудистые катастрофы и хроническая болезнь почек (ХБП) [1, 6].

В последнее десятилетие в мировой, а также и в отечественной диабетологии произошла фундаментальная смена парадигмы — переход от глюкозоцентричной модели управления заболеванием к стратегии комплексной кардионефропротекции [7–9]. Одну из ведущих ролей в этой трансформации сыграло внедрение в клиническую практику класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2). Результаты масштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ), таких как EMPA-REG OUTCOME [10], CANVAS [11], DECLARE-TIMI 58 [12] и CREDENCE [13], верифицировали способность препаратов этой группы не только эффективно снижать уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) инсулиннезависимым путем, но и значимо уменьшать риски наступления сердечно-сосудистых катастроф, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и прогрессирования диабетической нефропатии [9, 13].

Однако широкое применение иНГЛТ-2 в реальной практике осложняется опасениями медицинского сообщества относительно их безопасности, в том числе и в отношении развития дизурического синдрома у пациентов, причинами которого, как правило, являются генитальные микотические инфекции (ГМИ) и инфекции мочевыводящих путей (ИМВП). Действительно, механизм действия иНГЛТ-2, основанный на индукции фармакологической глюкозурии, создает потенциальные

предпосылки для колонизации мочевыводящих путей условно-патогенной флорой [14]. При этом если риск ГМИ признан стабильным класс-эффектом группы, то гетерогенность данных в отношении ИМВП и риск развития тяжелых осложненных их форм по типу уросепсиса или пиелонефрита остаются предметом активных дискуссий [15].

В этой связи целью данного обзора является систематизация существующих данных, касающихся ИМВП на фоне приема иНГЛТ-2, а также сравнение профиля безопасности различных представителей класса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для подготовки настоящей работы был проведен систематический поиск публикаций в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и eLIBRARY. В исследовании преимущественно использованы актуальные публикации за период с 2020 по 2026 гг., включая как результаты крупнейших РКИ, так и данные наблюдательных исследований и метаанализов, за исключением некоторых фундаментальных исследований, которые были опубликованы ранее. Поисковые запросы формировались с использованием ключевых слов: «сахарный диабет 2 типа», «SGLT2i», «инфекции мочевыводящих путей», «урогенитальные осложнения», «безопасность», «T2DM», «SGLT2», «UTI», «GI».

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Распространенность ИМВП и ГМИ в популяции пациентов с СД2 характеризуется повышенными показателями: риск их развития у данной категории лиц на 25–26% превышает общепопуляционные значения [1, 16]. Согласно данным многоцентровых исследований, в течение жизни с эпизодами ИМВП сталкивается каждый третий пациент с нарушениями углеводного обмена [17].

Современный урологический консенсус однозначно относит ИМВП на фоне СД2 к категории осложненных форм, что продиктовано не только атипичностью течения, но и высоким риском развития тяжелых заболеваний, таких как деструкция почечной ткани, развитие папиллярного некроза, эмфизематозного пиелонефрита и уросепсиса [17, 18].

Патогенез урогенитальных инфекций при СД2 представляет собой не совокупность изолированных факторов, а сложный каскад взаимосвязанных метаболических и структурных нарушений. Пусковым механизмом

выступает хроническая декомпенсация углеводного обмена, приводящая к активации компенсаторной глюкозурии в результате превышения почечного порога реабсорбции глюкозы [9, 14, 17, 19]. Наличие глюкозы в моче радикально трансформирует микроокружение уротелия, превращая его в идеальную питательную среду для колонизации патогенами, при этом происходит не только ускоренная репликация микроорганизмов, но и индукция их факторов вирулентности: так, было экспериментально подтверждено усиление экспрессии генов, ответственных за формирование бактериальных биопленок и адгезию к эпителию [15, 20]. Кроме того, процесс инвазии усугубляется прямым повреждающим действием гипергликемии на серозно-мукоидный защитный слой уротелия, что облегчает фиксацию бактерий [9].

Параллельно с этим метаболические нарушения запуская развитие диабетической автономной нейропатии мочевого пузыря. Снижение чувствительности стенки к нейрональной импульсации и нарушение тонуса детрузора приводят к формированию нейрогенной дисфункции, которая характеризуется неполным опорожнением и накоплением остаточной мочи, что со временем приобретает хронический характер [17]. Таким образом, на фоне застоя мочи в сочетании с пузырно-мочеточниковым рефлюксом создаются механические предпосылки для восходящего инфицирования верхних отделов мочевыделительной системы [21]. Кроме того, дегенеративные изменения нервных волокон и снижение чувствительности стенки мочевого пузыря нивелируют классические признаки воспаления нижних отделов тракта — императивные позывы, дизурию и болевой синдром, что на практике может приводить к поздней диагностике заболевания [6, 17].

Помимо вышеописанных нарушений, у пациентов с СД2 может развиваться иммунная дисфункция — хроническая гипергликемия индуцирует состояние вторичного иммунодефицита, подавляя хемотаксис и внутриклеточный киллинг бактерий, снижая таким образом фагоцитарную активность нейтрофилов [17]. Нарушенный иммунный ответ не позволяет адекватно элиминировать возбудителей, которые, благодаря нейрогенному

застоем и глюкозозависимой стимуляции вирулентности, проникают в паренхиму почек. Другим важным звеном является диабетическая микроваскулярная ангиопатия, характеризующаяся ишемией почечной ткани, что не только снижает локальную концентрацию факторов иммунитета, но и замедляет процессы регенерации, способствуя хронизации воспаления и быстрому развитию фиброза, что в конечном счете определяет ускоренный темп потери скорости клубочковой фильтрации [19].

Микробиологический профиль ИМВП при СД2 сохраняет доминирование грамотрицательной флоры, однако характеризуется специфической гетерогенностью. Ведущим патогеном является уропатогенная *Escherichia coli*, выявляемая в 62% случаев, однако значимый удельный вес имеют и стафилококки (6%), а также *Enterococcus faecalis* (7%) и *Klebsiella pneumoniae* (12%) [22] (рис. 1).

Относительно специфической особенностью диабетической популяции является высокая частота встречаемости грибов рода *Candida* (в 10,7 раза чаще, чем у лиц без диабета) и преобладание микробных ассоциаций, которые регистрируются в 79% случаев [17]. Данная мультипатогенность в сочетании с латентным течением воспаления часто приводит к запоздалой диагностике и формированию антибиотикорезистентности флоры [23].

ИММУННЫЙ СТАТУС КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Современные представления о патогенезе СД2 позволяют рассматривать данное заболевание как состояние системного иммунокомпрометированного статуса. Формирование вторичного иммунодефицита (ВИД) признается одним из ключевых факторов, определяющим не только высокую восприимчивость пациентов к уропатогенам, но и атипичный, затяжной характер течения инфекций [24, 25]. При этом было показано, что наличие ВИД при СД2 носит сочетанный характер, затрагивая как механизмы врожденной резистентности, так и эффекторные звенья адаптивного иммунитета [26, 27].

Центральным звеном иммунной недостаточности при СД2 является нарушение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов. Хроническая

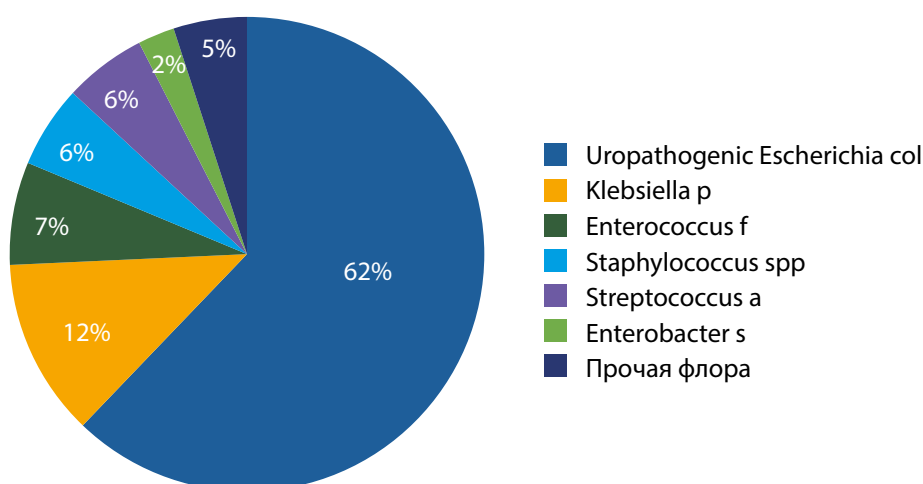


Рисунок 1. Частота встречаемости возбудителей инфекции мочевыводящих путей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

гипергликемия и сопутствующая ей глюкозотоксичность выступают ингибиторами первой линии обороны, подавляя фагоцитарную активность лейкоцитов и их бактерицидный потенциал [17]. Так, некоторые данные свидетельствуют о двукратном снижении показателей спонтанного и стимулированного тестов бактерицидной активности нейтрофилов (НСТ-тест) у пациентов с СД2, что указывает на истощение метаболического резерва кислородозависимой цитотоксичности гранулоцитов. Данное состояние усугубляется еще и тем, что стандартная антибактериальная терапия ИМВП не приводит к восстановлению показателей фагоцитоза даже через 8 недель после купирования клинических симптомов [17, 26].

Помимо качественных изменений, иммунные агенты подвергаются еще и количественным — так, у больных ИМВП на фоне СД2 регистрируется статистически значимое снижение общего числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперов (CD4+), что сопровождается инверсией иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) [17, 26]. Параллельно наблюдается компенсаторное повышение уровня натуральных киллеров (CD16+) и В-лимфоцитов (CD19+), а также выраженная экспрессия маркеров поздней активации (HLA-DR+) [28]. Данная диспропорция свидетельствует о напряженности гуморального звена на фоне недостаточности клеточно-опосредованной защиты, что ведет к неэффективной элиминации внутриклеточных уропатогенов и способствует хронизации воспаления [29].

Кроме изменений в клеточном иммунитете, при СД2 наблюдаются нарушения гуморального иммунитета. Так, СД2 характеризуется наличием специфического метаболического микроокружения, индуцирующего системное воспаление низкой интенсивности даже в отсутствие инфекционного агента — у пациентов с СД2 верифицирован базально повышенный уровень провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли α (TNF- α) [6]. При развитии ИМВП на фоне диабета данный цитокиновый дисбаланс усугубляется, что приводит к ухудшению качества иммунного ответа.

Таким образом, преморбидный фон в виде нейрогенной дисфункции мочевого пузыря создает условия, при которых условно-патогенная флора (*E. coli*, *Candida spp.*) легко преодолевает биологические и механические барьеры, а депрессия фагоцитарной защиты и цитокиновый дисбаланс обуславливают отсутствие адекватного ответа иммунной системы на инфекционные агенты. Кроме того, было показано, что нормализация иммунного статуса после курса стандартной терапии происходит замедленными темпами, что формирует биологический субстрат для персистенции возбудителей и высокой частоты рецидивов [17].

ИНГИБИТОРЫ НГЛТ-2 В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГМИ И ИМВП

Включение иНГЛТ-2 в стандарты терапии СД2 радикально изменило подходы к управлению заболеванием, однако специфика их действия требует детального понимания механизмов влияния на урогенитальную

микросреду. Основным механизмом действия иНГЛТ-2 заключается в селективном ингибировании белка натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2) в S1-сегменте проксимальных канальцев почек, что блокирует реабсорбцию до 90% профильтровавшейся глюкозы [30, 31]. Результатом становится индукция фармакологической глюкозурии, достигающей 40–80 г/сут. у лиц без СД и существенно более высоких значений при гипергликемии [14, 15].

С точки зрения биохимии мочи, этот процесс создает весьма благоприятную среду для условно-патогенной флоры. Так, экспериментальные данные *in vitro* демонстрируют, что в моче без глюкозы рост бактерий минимален, однако добавление глюкозы до уровней, соответствующих терапии иНГЛТ-2, вызывает значительное ускорение репликации патогенов [14, 19]. Особое значение этот фактор имеет для грибов рода *Candida* — глюкоза является лимитирующим фактором их роста, и повышение ее концентрации прямо коррелирует с числом жизнеспособных форм *S. albicans* в почечной ткани [15].

При этом патофизиологическое влияние глюкозурии не ограничивается одним лишь обеспечением патогенов субстратом для роста — высокая концентрация глюкозы также выступает фактором, который может изменять экспрессию генов микроорганизмов. Установлено, что в условиях глюкозурии у уропатогенной *Escherichia coli* значительно усиливается экспрессия факторов вирулентности, ответственных за адгезию к уротелию, и формирование внутриклеточных бактериальных биопленок, а в отношении грибковой флоры механизмы еще более специфичны: *S. albicans* при глюкозурии экспрессирует уникальный глюкозо-индуцируемый белок, который не только облегчает фиксацию гриба к эпителию, но и активно подавляет процессы фагоцитоза местными клетками [15].

Интересно, что влияние иНГЛТ-2 на локальный и системный иммунный ответ характеризуется разнонаправленным результатом [9, 15]. С одной стороны, иНГЛТ-2 демонстрируют значимый противовоспалительный потенциал, снижая сывороточные уровни IL-1 β , IL-6 и TNF- α , что служит одним из факторов, которые вносят вклад в кардионефропротекцию [32, 34]. При этом на уровне почек ингибирование НГЛТ-2 приводит к блокированию стабилизации фактора, индуцируемого гипоксией-1 α (HIF-1 α) [33]. В условиях СД2 HIF-1 α в клетках почечных канальцев обычно гиперактивирован и способствует фиброзу, а его подавление иНГЛТ-2 замедляет прогрессирование нефропатии. Однако HIF-1 α также является критическим медиатором врожденного иммунного ответа, регулирующим бактерицидную активность макрофагов и нейтрофилов. Его фармакологическая депрессия может снижать эффективность «первой линии обороны» уротелия против инвазии уропатогенной *E. coli* и других инфекционных агентов. Однако как будет показано в дальнейшем, клинической реализации этот эффект, по-видимому, не достигает [15, 32]. Таким образом, терапия иНГЛТ-2 создает условия, при которых патоген не просто присутствует, но и становится более агрессивным по отношению к биологическим барьерам, а формирование биопленок создает дополнительные трудности не только для

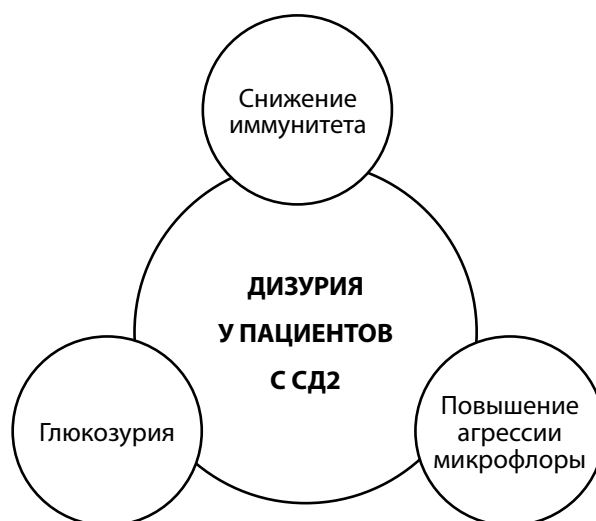


Рисунок 2. Предпосылки к развитию дизурического синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

реализации естественного иммунного ответа, но и снижает эффективность терапевтических мер (рис. 2).

Важно отметить, что риски ИМВП и ГМИ при терапии ИНГЛТ-2 частично нивелируются защитными эффектами [35]. Так, индуцированный осмотический диурез и сопутствующий натрийурез обеспечивают механическое «вымывание» бактерий, снижая их локальную концентрацию и затрудняя восходящий путь инфицирования [15, 35]. Кроме того, терапия ИНГЛТ-2 ассоциирована с повышением уровня циркулирующего и секретируемого уромодулина — антимикробного гликопротеина, вырабатываемого в толстом восходящем отделе петли Генле, который связывает бактериальные пили, препятствуя адгезии патогенов к рецепторам уротелия и облегчает их элиминацию с током мочи [35].

Сравнительный анализ показывает, что частота урогенитальных осложнений варьирует внутри класса: так, если риск развития микотических инфекций репродуктивной системы признан общим класс-эффектом для канаглифлозина, эмпаглифлозина и дапаглифлозина, то в отношении лусеоглифлозина, например, ряд метаанализов не подтверждает статистически значимого роста риска ИМВП, что может быть обусловлено специфическим влиянием на почечную гемодинамику и меньшей выраженностью цитокиновой депрессии локального уровня [36, 38, 39].

СРАВНИТЕЛЬНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫМИ ИНГЛТ-2

В настоящее время накоплено большое количество данных о гетерогенности профиля безопасности ИНГЛТ-2. Если первоначально инфекционные осложнения рассматривались как гомогенный класс-эффект, то современные метаанализы верифицируют значимые различия в частоте нежелательных явлений между отдельными препаратами [36, 39].

При этом ГМИ, проявляющиеся преимущественно в форме вульвовагинита у женщин и баланита у мужчин, признаны наиболее частыми и предсказуемыми нежелательными явлениями класса ИНГЛТ-2 [7]. Клиническая важность проблемы их развития на фоне терапии ИНГЛТ-2 обусловлена тем, что развитием этого нежелательного явления значимо повышается риск прерыва-

ния приема ИНГЛТ-2 на ранних сроках терапии (отношение рисков (ОР) 1,48; 95% ДИ 1,21–1,80) [40]. Это, в свою очередь, не позволяет добиваться поставленных задач в управлении СД2, связанных не только со снижением гипергликемии, но и с эффективным контролем факторов сердечно-сосудистого риска [40].

Масштабный сетевой метаанализ 2023 года, собравший данные 113 РКИ с участием 105 293 пациентов, верифицировал, что ГМИ регистрируются у 4,5% пациентов в группе ИНГЛТ-2 против 1,0% в группе плацебо [37]. Таким образом, было показано, что общий риск ГМИ при использовании ИНГЛТ-2 более чем в 3 раза превышает общепопуляционный уровень для больных СД2 [15, 36]. В то же время критический анализ данных выявляет существенную гетерогенность профилей безопасности различных представителей класса: так, наиболее высокая вероятность развития ГМИ оказалась ассоциирована с приемом канаглифлозина (6,7%), эртуглифлозина (5,5%), эмпаглифлозина (5,1%), а для дапаглифлозина и ипраглифлозина она составила 2,9 и 2,2% соответственно [37]. Наиболее безопасным в этом плане оказался лусеоглифлозин (1,3%), продемонстрировавший частоту развития ГМИ, сопоставимую с плацебо (0,76%) [37, 39]. В условиях исследования такая разница в частоте не являлась статистически значимой [39], что позволяет говорить об оптимальном профиле безопасности в отношении урогенитальных инфекций. Кроме того, отсутствие значимого прироста риска ГМИ на терапии лусеоглифлозином подтверждается данными японской базы спонтанных сообщений о нежелательных явлениях JADER, где отношение шансов (ОШ), т. е. вероятность развития ГМИ у пациентов с СД2 для лусеоглифлозина была минимальной в группе (1,7 против 2,5 у ипраглифлозина, 4,1 у канаглифлозина, 4,3 у эмпаглифлозина и 5,5 у дапаглифлозина) (табл. 1) [42].

В отличие от ГМИ, связь ингибиторов НГЛТ-2 с развитием ИМВП характеризуется гораздо большей гетерогенностью данных, что требует дифференцированного подхода к анализу результатов РКИ и данных реальной клинической практики [14, 15]. Так, большинство масштабных систематических обзоров не подтверждают статистически значимого повышения общего риска ИМВП для класса ИНГЛТ-2 в целом. Уже упомянутый метаанализ 2023 года показал, что частота ИМВП в группе ИНГЛТ-2

Таблица 1. Оценка вероятности развития урогенитальных инфекций у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на терапии препаратами ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2 (по данным регистра JADER)

Название препарата	Количество пациентов, принимавших препарат иНГЛТ-2	Число случаев возникновения ГМИ	ОШ (95% ДИ)
Все иНГЛТ-2	4077	72	19,4 (9,9–38,0)
Дапаглифлозин	693	18	5,5 (3,2–9,3)
Ипраглифлозин	1716	21	2,5 (1,5–4,1)
Канаглифлозин	475	10	4,1 (2,1–8,1)
Лусеоглифлозин	399	4	1,7 (0,6–4,8)
Эмпаглифлозин	392	9	4,3 (2,1–8,7)

Примечание. ГМИ — генитальная микотическая инфекция; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; ОШС — отношение шансов сообщений; ДИ — доверительный интервал. Сигнал считался выявленным, если нижняя граница 95% ДИ ОШС превышала 1. Адаптировано из Katsuhara Y. и соавт., 2020 [42].

Таблица 2. Сравнительная частота встречаемости ИМВП и ГМИ у пациентов с СД2 на терапии различными иНГЛТ-2

Название препарата	Количество пациентов (иНГЛТ-2/плацебо)	SUCRA для ИМВП	SUCRA для ГМИ
Дапаглифлозин	14 377 / 12 155	0,75	0,81
Эмпаглифлозин	10 475 / 4 701	0,33	0,59
Эртуглифлозин	7026 / 3481	0,48	0,54
Канаглифлозин	8 226 / 5 585	0,47	0,41
Лусеоглифлозин	528 / 264	н/д	0,33
Ипраглифлозин	1 169 / 538	0,42	0,32

Примечание. ИМВП — инфекции мочевыводящих путей; ГМИ — генитальные микотические инфекции; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; SUCRA — площадь под кумулятивной кривой ранжирования; н/д — нет данных. Адаптировано из Li C.X. и соавт., 2023 [37].

составила 6,8% против 5,1% в группе плацебо. Несмотря на численный перевес, отношение рисков (ОР) для большинства представителей класса не достигло порога статистической значимости [32, 36, 39].

Однако по данным другого крупного метаанализа 25 РКИ (12 990 пациентов), посвященного изучению разных доз 8 представителей класса иНГЛТ-2, возможно выделить иерархию рисков внутри группы — так, в этом исследовании дапаглифлозин демонстрировал наиболее выраженную ассоциацию с ИМВП среди всех изученных препаратов. Было показано, что доза дапаглифлозина 10 мг/сут ассоциирована со значимым повышением риска ИМВП, а использование 2,5 мг не несло статистически значимого роста риска развития ИМВП [36]. При этом стоит отметить, что по данным исследования DECLARE-TIMI 58 частота встречаемости ИМВП у пациентов на терапии дапаглифлозином практически не отличалась от группы плацебо (1,5% и 1,6% соответственно) [12]. Данная гетерогенность результатов разных исследований обуславливает необходимость дальнейшего изучения темы.

Данные крупнейших исследований, посвященные канаглифлозину, CANVAS и CREDENCE (суммарно более 14 000 пациентов) не выявили повышения риска первого или общего числа эпизодов ИМВП. Лишь отдельные ранние работы указывали на возможный прирост риска при использовании дозы 300 мг, но актуальных работ, подтверждающих этот феномен, нет [7, 15, 35].

По данным уже упомянутого сетевого метаанализа, лусеоглифлозин и ипраглифлозин характеризуются минимальными показателями риска. Так, лусеоглифлозин

продемонстрировал крайне низкую частоту встречаемости ИМВП (менее 1%) в 4 включенных исследованиях, в связи с чем препарат не был ранжирован по показателю SUCRA (площадь под кумулятивной кривой ранжирования, чем ниже — тем менее вероятны события) по сравнению с другими представителями класса (табл. 2) [37].

В отечественном сетевом метаанализе по оценке эффективности и безопасности иНГЛТ-2 в качестве дополнительной терапии к инсулину у пациентов с СД2, согласно ранжированию препаратов по убыванию величины SUCRA, наилучшая оценка по безопасности в отношении генитальных инфекций в данной популяции наблюдалась у лусеоглифлозина (табл. 3) [39].

Таблица 3. Ранжирование препаратов по убыванию величины SUCRA в оценке безопасности в отношении генитальных инфекций в популяции пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в добавление к инсулинотерапии

Название препарата	SUCRA
Ипраглифлозин	0,72
Эртуглифлозин	0,58
Дапаглифлозин	0,57
Лусеоглифлозин	0,55
Плацебо	0,08

Примечание. SUCRA — площадь под кумулятивной кривой ранжирования. Адаптировано из Шестаковой М.В. и соавт., 2024 [39].

Различия в профилях безопасности разных представителей класса могут объясняться фармакокинетическими свойствами — так, метаболиты дапаглифлозина и эмпаглифлозина преимущественно выводятся через почки, в то время как продукты обмена лусеоглифлозина и ипраглифлозина в основном выводятся с калом [43–45].

Отдельного внимания заслуживает верификация риска тяжелых форм ИМВП (пиелонефрит, уросепсис), ставших поводом для беспокойства регуляторов (FDA) в 2015 году и связанных с этим поводом опасений к назначению иНГЛТ-2 [15, 32]. Однако результаты метаанализов последних лет опровергают эти опасения. Так, было показано, что подавляющее большинство эпизодов ИМВП на фоне иНГЛТ-2 протекают в форме легкого или среднетяжелого цистита, который эффективно купируется стандартной антимикробной терапией и редко требует отмены иНГЛТ-2 [15].

Любопытны данные исследования реальной клинической практики (11 когортных исследований, 679 617 пациентов), которые показали, что иНГЛТ-2 не только не увеличивают риск госпитализаций по поводу тяжелых ИМВП, но и ассоциированы с его снижением на 52% по сравнению с ингибиторами дипептидил-пептидазы-4 (ОР 0,48) и на 24% по сравнению с другими сахароснижающими средствами. Авторы допускают, что эта находка связана с кардиопротективным действием препаратов, предотвращающим системную декомпенсацию при инфекции [32]. Также установлена еще одна парадоксальная закономерность — прекращение терапии после эпизода ИМВП (практикуемое в 32% случаев) оказалось ассоциировано с повышением риска смерти от всех причин на 49% и ухудшением почечных исходов на 35%, при этом в доступных исследованиях не обнаружено статистически значимого повышения риска рецидива ИМВП [41]. Однако эти данные основываются на обсервационных исследованиях и требуют дополнительного проспективного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема инфекционной безопасности при использовании иНГЛТ-2, изначально вызвавшая настороженность регуляторов, в свете данных последних метаанализов и исследований реальной клинической практики представляется контролируемой и не перевешивает органопротективную пользу терапии. Если риск генитальных микотических инфекций признан стабильным класс-эффектом, обусловленным механизмом действия препаратов, то риск ИМВП для класса в целом достоверно не имеет значительных отличий от общепопуляционного.

Однако требуются дополнительные исследования, касающиеся дапаглифлозина в дозировке 10 мг/сут ввиду наличия значительной гетерогенности в данных, посвященных этому препарату. При этом важно отметить, что ни один из иНГЛТ-2 не вызывает увеличения риска тяжелых форм ИМВП (уросепсис, пиелонефрит).

В контексте персонализации терапии особое значение приобретает выбор конкретной молекулы. Сравнительный анализ безопасности в отношении развития ГМИ выявляет преимущества лусеоглифлозина, применение которого в ряде исследований не ассоциировалось со статистически значимым повышением риска ГМИ по сравнению с плацебо, в то время как для дапаглифлозина, канаглифлозина и эмпаглифлозина данный риск остается верифицированным. Важным клиническим выводом является недопустимость необоснованного прекращения приема иНГЛТ-2 при развитии эпизодов ИМВП легкой и средней тяжести: доказано, что отмена препарата в этой ситуации ассоциирована со значимым ухудшением сердечно-сосудистых и почечных исходов.

Несмотря на значительный прогресс, ряд вопросов остается открытым, формируя перспективные направления для дальнейших исследований — так, существует острая необходимость в детальном изучении влияния долгосрочной терапии иНГЛТ-2 на состояние врожденного и адаптивного иммунитета. Данные о сохранении признаков вторичного иммунодефицита (депрессия фагоцитоза, цитокиновый дисбаланс) даже после стандартного лечения ИМВП у пациентов с СД2 требуют верификации возможности иммунокорригирующего влияния иНГЛТ-2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи. Статья подготовлена при информационной поддержке компании АО Сервье (Россия).

Участие авторов. Суплотова Л.А. — разработка концепции исследования, редактирование и финальное утверждение рукописи; Кокин А.С. — поиск, отбор, анализ данных, написание и редактирование финальной версии рукописи; Голубева А.А. — поиск, отбор, анализ данных. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, предусматривающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Использование инструментов ИИ. В ходе написания текста статьи инструменты ИИ не использовались.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — № 2. — С. 104–123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.))] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
2. Tinajero MG, Malik VS. An update on the epidemiology of type 2 diabetes: a global perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(3):337–355. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.05.013>
3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 11th ed*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2025.

4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — № 2. — С. 104–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
5. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., и др. Анализ влияния на бюджет применения эртуглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и недостижением целевой гликемии на фоне монотерапии метформином // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2021. — Т. 10. — № 4. — С. 33–43. [Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barykina IN, et al. Budget impact analysis of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus who failed to achieve glycemic targets on metformin. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(4):33–43. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-33-43>
6. Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Северина А.С., Шамхалова М.Ш. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: новые мишени лекарственного воздействия // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — № 5. — С. 492–498. [Trubitsyna NP, Zaitseva NV, Severina AS, Shamkhalova MSh. Chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: new targets of medicine action. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):492–498. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12944>
7. Rangaswami J, Bhalla V, de Boer IH, et al. Cardiorenal protection with the newer antidiabetic agents in patients with diabetes and chronic kidney disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(17):e265–e286. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000920>
8. Цыганкова О.В., Тимошенко О.В., Тузовская О.В., и др. Потенциальные новые точки приложения ингибиторов SGLT2 у пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом, неалкогольной жировой болезнью печени и анемией (обзор литературы) // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2022. — Т. 42. — № 6. — С. 4–14. [Tsygankova OV, Timoshchenko OV, Tuzovskaya OV, et al. Potential new application points of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure in combination with diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and anemia (literature review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(6):4–14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220601>
9. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Попов С.И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — № 5. — С. 475–491. [Salukhov VV, Khalimov YS, Shustov SB, Popov SI. SGLT2 inhibitors and kidneys: mechanisms and main effects in diabetes mellitus patients. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):475–491. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12123>
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–657. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
13. 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>
14. Стуров Н.В., Попов С.В., Мампория Н.К., Матер А.А. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом 2-го типа с фармакологической глюкозурией // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — № 11. — С. 106–109. [Sturov NV, Popov SV, Mamporia NK, Mager AA. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus with pharmacological glucosuria. *Therapeutic Archive*. 2020;92(11):106–109. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000581>
15. Kittipibul V, Cox ZL, Chesdachai S, et al. Genitourinary tract infections in patients taking SGLT2 inhibitors: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(16):1568–1578. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.01.040>
16. Селиханова В.М., Исаева Х.Т., Аршидинова К.М., и др. Диабетическая нефропатия: анализ факторов риска, влияющих на развитие хронической болезни почек при сахарном диабете // *Медицина и экология*. — 2021. — № 2 (99). — С. 81–85. [Selikhanova VM, Isayeva KHT, Arshidinova KM, et al. Diabetic nephropathy: analysis of risk factors affecting the development of chronic kidney disease in diabetes mellitus. *Meditsina i ekologiya*. 2021;(2):81–85. (In Russ.)]
17. Насыртдинова А.Д. Оптимизация лечения инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом: дис. ... канд. мед. наук. — Уфа: БГМУ; 2024. [Nasyrtdinova AD. Optimization of the treatment of urinary tract infection in patients with diabetes mellitus [dissertation]. Ufa: Bashkir State Medical University; 2024. (In Russ.)]
18. Desai R, Batura D. A systematic review and meta-analysis of risk factors and treatment choices in emphysematous pyelonephritis. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(4):717–736. doi: <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03131-6>
19. Burekovic A, Haskovic E, Cerić F, Halilovic D. Correlation between inflammatory and biochemical parameters in patients with diabetes and urinary tract infection. *Mater Sociomed*. 2021;33(4):240–243. doi: <https://doi.org/10.5455/msm.2021.33.240-243>
20. Islam MJ, Bagale K, John PP, et al. Glycosuria alters uropathogenic *Escherichia coli* global gene expression and virulence. *mSphere*. 2022;7(3):e0000422. doi: <https://doi.org/10.1128/msphere.00004-22>
21. Коган М.И., Набока Ю.Л. Источники проникновения бактерий в почку (обзор литературы, часть 2) // *Урология*. — 2021. — № 3. — С. 140–144. [Kogan MI, Naboka YL. Sources of bacterial penetration into the kidney (review – part II). *Urologiya*. 2021;(3):140–144. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/urology.2021.3.140-144>
22. Paudel S, John PP, Poorbaghi SL, et al. Systematic review of literature examining bacterial urinary tract infections in diabetes. *J Diabetes Res*. 2022;2022:3588297. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/3588297>
23. Шарифуллина Э.Р., Жарова А.А., Стяжкина С.Н. Обзор зарубежной литературы по гнойно-воспалительным заболеваниям почек // *Modern Science*. — 2022. — № 4-1. — С. 279–282. [Sharifullina ER, Zharova AA, Styazhkina SN. Review of foreign literature on purulent-inflammatory kidney diseases. *Modern Science*. 2022;(4-1):279–282. (In Russ.)]
24. Ray A, Bonorden MJL, Pandit R, et al. Infections and immunity: associations with obesity and related metabolic disorders. *J Pathol Transl Med*. 2023;57(1):28–42. doi: <https://doi.org/10.4132/jptm.2022.11.14>
25. Verma A, Kaur M, Luthra P, et al. Immunological aspects of host-pathogen crosstalk in the co-pathogenesis of diabetes and latent tuberculosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;12:957512. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.957512>
26. Моругова Т.В., Насыртдинова А.Д., Чакрян С.А. Оптимизация лечения инфекций мочевых путей у больных сахарным диабетом 2 типа // *Доктор.Ру*. — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 20–26. [Morugova TV, Nasyrtdinova AD, Chakryan SA. Optimising treatment of urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus. *Doctor.Ru*. 2020;19(2):20–26. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-2-20-26>
27. Liu Y, Huang H, Gao R, Liu Y. Dynamic phenotypes and molecular mechanisms to understand the pathogenesis of diabetic nephropathy in two widely used animal models of type 2 diabetes mellitus. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:172. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00172>
28. Алибаева Г.Ф., Моругова Т.В., Насыртдинова А.Д. Влияние ликопида на уровень интерлейкина-4 и функциональную активность нейтрофилов у больных сахарным диабетом 2 типа с инфекцией мочевых путей // *Современные проблемы науки и образования*. — 2021. — № 1. — С. 49. [Alibaeva GF, Morugova TV, Nasyrtdinova AD. The effect of licopid on the level of interleukin-4 and the functional activity of neutrophils in patients with type 2 diabetes mellitus with urinary tract infection. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;(1):49. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17513/spno.30452>
29. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Аль-Шукри С.Х., и др. Совет экспертов «Иммунитет мочевых путей в контексте хронических инфекций». Как повысить эффективность лечения? // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2021. — Т. 5. — № 3. — С. 134–136. [Loran OB, Pushkar DY, Al-Shukri SKh, et al. Expert Council “Urinary tract immunity in the course of chronic infections”. How to improve the treatment efficacy? *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(3):134–136. (In Russ.)]

30. Сухарева О.Ю., Зураева З.Т., Шамхалова М.Ш. Актуализация позиций глифлозинов в алгоритмах лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек: новые патогенетические механизмы и данные субанализов крупных рандомизированных контролируемых исследований // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — № 6. — С. 553–564. [Sukhareva OYu, Zuraeva ZT, Shamkhalova MSh. Gliflozins position update in the treatment algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: new pathogenetic mechanisms and data from subanalyses of the large randomised control trials. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(6):553–564. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/DM12864>
31. Салухов В.В., Галстян Г.Р., Ильинская Т.А. Практические аспекты инициации и применения ингибиторов SGLT2 в стационаре и на амбулаторном этапе // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — № 3. — С. 275–287. [Salukhov VV, Galstyan GR, Ilyinskaya TA. Practical aspects of initiation and use of SGLT2 inhibitors: inpatient and outpatient perspectives. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):275–287. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/DM12855>
32. Aboukaoud M, Morhi Y, Osher E. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and severe urinary tract infections: a real-world meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2025;59(10):891–903. doi: <https://doi.org/10.1177/10600280241312432>
33. Cai T, Ke Q, Fang Y, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition suppresses HIF-1 α -mediated metabolic switch from lipid oxidation to glycolysis in kidney tubule cells of diabetic mice. *Cell Death Dis*. 2020;11(5):390. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2544-7>
34. Храброва М.С., Панаэтова С.К. Эффективность дапаглитфлозина при IgA-нефропатии в реальной клинической практике // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. — 2025. — Т. 104. — № 3. — С. 59–67. [Khrabrova MS, Panaetova SK. Effects of dapagliflozin in IgA-nephropathy in real clinical practice. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(3):59–67. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-3-59-67>
35. Doi Y, Hamano T, Fukuda-Doi M, et al. Urinary dipstick findings and UTI risk with SGLT2 inhibitors: a post hoc analysis of the CANVAS and CREDENCE trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2026;gfg062. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg062>
36. Chen L, Xue Q, Yan C, et al. Comparative safety of different recommended doses of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1256548. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1256548>
37. Li CX, Liu LY, Zhang CX, et al. Comparative safety of different sodium-glucose transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1238399. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1238399>
38. Хохлов А.Л., Горелов К.В., Рыбачкова Ю.В. Аспекты безопасности сахароснижающих препаратов по результатам клинических исследований // *Пациентоориентированная медицина и фармация*. — 2023. — Т. 1. — № 2. — С. 63–74. [Khokhlov AL, Gorelov KV, Rybachkova JV. Aspects of the safety of hypoglycemic drugs according to the results of clinical trials. *Patient-oriented Medicine and Pharmacy*. 2023;1(2):63–74. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0016>
39. Шестакова М.В., Галстян Г.Р., Квасников Б.Б., Ерина Е.Э. Эффективность и безопасность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в качестве дополнительной терапии к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Результаты сетевого метаанализа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — № 6. — С. 543–554. [Shestakova MV, Galstyan GR, Kvasnikov BB, Erina EE. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on insulin: a network meta-analysis. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(6):543–554. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/DM13244>
40. McGovern AP, Hogg M, Shields BM, et al. Risk factors for genital infections in people initiating SGLT2 inhibitors and their impact on discontinuation. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001238. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001238>
41. Wu MZ, Guo R, Chandramouli C, et al. Urinary tract infection and continuation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in diabetic patients. *Eur Heart J*. 2025;ehaf788. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf788>
42. Katsuhara Y, Ogawa T. Acute renal failure, ketoacidosis, and urogenital tract infections with SGLT2 inhibitors: signal detection using a Japanese spontaneous reporting database. *Clin Drug Investig*. 2020;40(7):645–652. doi: <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00925-3>
43. Tiwary M, Milder TY, Stocker SL, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: use in chronic kidney disease and adjunctive sodium restriction. *Intern Med J*. 2022;52(10):1666–1676. doi: <https://doi.org/10.1111/imj.15727>
44. Kadokura T, Zhang W, Krauwinkel W, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel SGLT2 inhibitor ipragliflozin. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(11):975–988. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0180-z>
45. Sasaki T, Seino Y, Fukatsu A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *Adv Ther*. 2015;32(4):319–340. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0200-x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Суплотова Людмила Александровна**, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54 [54 Odesskaya street, 625023 Tyumen, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: suplotovala@mail.ru

Кокин Артем Сергеевич [Artem S. Kokin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9093-7985>; eLibrary SPIN: 8607-8628; e-mail: kokin.artem45@gmail.com

Голубева Алена Алексеевна [Alena A. Golubeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7069-3429>; eLibrary SPIN: 9168-4797; e-mail: alena.golubeva00@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Суплотова Л.А., Кокин А.С., Голубева А.А. Урогенитальные аспекты безопасности терапии ингибиторами НГЛТ-2 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2026. — Т. 29. — №4. — С. 401–409. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13523>

TO CITE THIS ARTICLE:

Suplotova LA, Kokin AS, Golubeva AA. Genitourinary safety aspects of SGLT2 inhibitor therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2026;29(4):401–409. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13523>