

РОЛЬ И МЕСТО ДАПАГЛИФЛОЗИНА В УПРАВЛЕНИИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА:

ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

Новый подход к терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2) основан на лекарственно-индуцированной глюкозурии и снижении почечного порога глюкозы, а препараты с подобным механизмом действия относятся к инновационному классу сахароснижающих средств: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2). Кроме улучшения контроля гликемии, ингибиторы НГЛТ-2 способствуют умеренному снижению массы тела и артериального давления (АД), повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению функции β -клеток. Дапаглифлозин является пероральным ингибитором НГЛТ-2, который благодаря независимому от инсулина механизму действия характеризуется минимальным риском гипогликемии по сравнению с традиционными средствами для лечения сахарного диабета, такими как препараты сульфонилмочевины и инсулин. По этой причине дапаглифлозин обладает уникальной способностью к комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП). Кроме того, благодаря своему натрийуретическому эффекту и способности снижать массу тела и артериальное давление дапаглифлозин является препаратом выбора у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза. Совокупность преимуществ, включающая благоприятный профиль безопасности дапаглифлозина, позволяет широко использовать данный препарат при инициации и интенсификации терапии СД2.

Ключевые слова: дапаглифлозин, иНГЛТ-2, сахарный диабет 2-го типа.

Y.S. KHALIMOV, MD, Prof., Prof., P.V. AGAFONOV, PhD in medicine, V.G. KUZMICH, PhD in Medicine,
Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg
ROLE AND PLACE OF DAPAGLIFLOZIN IN THE MANAGEMENT OF 2nd TYPE DIABETES: FROM THEORY TO PRACTICE

A new approach to the treatment of the Type 2 diabetes mellitus (T2DM) based on drug-induced glycosuria and reduction in renal threshold of glucose, and drugs with a similar mechanism of action belong to an innovative class of antidiabetic drugs: inhibitors of 2nd type sodium-glucose cotransporter (GLT-2). In addition to improving glycemic control SGCT-2 inhibitors promote moderate weight loss and blood pressure (BP), increased sensitivity of tissues to insulin and improve β -cell function. Dapagliflozin an oral SGCT-2 inhibitor, which is due to the insulin independent mechanism of action is characterized by the minimal risk of hypoglycemia compared to traditional antidiabetic drugs, such as sulfonylurea and insulin. For this reason, the drug has the unique ability to combine with other oral hypoglycemic agents (OHGA). In addition, due to its natriuretic effect and ability to reduce body weight and blood pressure dapagliflozin is the drug of choice in patients with T2DM and cardiovascular diseases of atherosclerotic genesis. A combination of advantages, including a favorable safety profile of dapagliflozin allows extensive use of this drug for the initiation and intensification of T2DM treatment.

Keywords: drugs, SGCT-2, Type 2 diabetes mellitus.

Новый подход к терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2) основан на развитии лекарственно-индуцированной глюкозурии и снижении почечного порога глюкозы, а препараты с подобным механизмом действия относятся к инновационному классу сахароснижающих средств: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) [4]. Важно, что действие иНГЛТ-2 является глюкозозависимым и становится минимальным при снижении уровня глюкозы плазмы ниже 5 ммоль/л (90 мг/дл), поэтому их применение связано с гораздо меньшим риском гипогликемии по сравнению с сахароснижающими препаратами, действие которых зависит от секреции инсулина или степени инсулинорезистентности [5]. Результаты клинических исследований продемонстрировали, что

глюкозурия, вызываемая иНГЛТ-2, также опосредованно способствует улучшению секреции инсулина β -клетками и чувствительности периферических тканей к инсулину вследствие устранения фактора глюкозотоксичности и снижения массы жировой ткани [6–8]. Помимо этого, важными клиническими преимуществами иНГЛТ-2 является натрийуретический эффект и умеренное снижение систолического и диастолического артериального давления, что может оказать положительное влияние на развитие и прогрессирование различных сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9].

Представитель нового класса пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – дапаглифлозин был одобрен к применению в Европе в 2012 г., а в Рос-

сийской Федерации 14 августа 2014 г. [1, 2]. Дапаглифлозин является мощным обратимым селективным ингибитором НГЛТ-2 – основного переносчика, принимающего участие в процессе реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах, что приводит к более выраженной экскреции глюкозы почками [2]. Одним из важных дополнительных механизмов действия дапаглифлозина является улучшение функции β -клеток поджелудочной железы. Данный эффект, который может объясняться уменьшением глюкозотоксичности, был показан в исследовании модели оценки гомеостаза и функции β -клеток (НОМА- β) [20]. Для подтверждения этой гипотезы проведено исследование Merovci A et al., которое показало, что снижение концентрации глюкозы плазмы крови за счет глюкозурии под действием дапаглифлозина способствует улучшению функции β -клеток и уменьшению инсулинорезистентности у пациентов с СД2 [6].

С учетом почечного механизма действия дапаглифлозина в процессе разработки препарата особое внимание уделялось вопросам безопасности со стороны мочевыделительной системы. В исследовании Ferrannini E et al. использование дапаглифлозина на протяжении 24 недель не приводило к клинически значимым изменениям параметров функции почек, включая уровень креатинина сыворотки, азота мочевины крови, цистатина С [27]. Nauck MA et al. показали, что применение дапаглифлозина сопровождается небольшим увеличением уровня азота мочевины крови: после 52 недель терапии в группе пациентов, получавших дапаглифлозин + метформин, достоверное увеличение данного показателя составило $0,5 \pm 0,08$ ммоль/л по сравнению с $0,1 \pm 0,07$ ммоль/л в группе лечения глипизидом и метформином. Вместе с тем эти изменения не сопровождались увеличением частоты развития почечных нарушений или почечной недостаточности [28]. Следует отметить, что у пациентов с хронической болезнью почек эффективность дапаглифлозина может быть снижена из-за уменьшения объема мочи, в связи с чем Европейское агентство по лекарственным средствам рекомендует воздержаться от его использования у пациентов с умеренной или выраженной почечной недостаточностью [29].

Оценке безопасности дапаглифлозина в качестве монотерапии и компонента комбинированной терапии у пациентов с СД2 также посвящен ряд систематических обзоров и метаанализов [31, 32]. Показано, что большинство (>90%) неблагоприятных побочных эффектов (НПЭ), зарегистрированных в ходе терапии дапаглифлозином, носили характер легкой и средней степени тяжести без видимой взаимосвязи с дозой препарата. Один или более НПЭ был зарегистрирован у 61,7% пациентов, принимавших дапаглифлозин, и у 56,9% в группе плацебо. В группе дапаглифлозина НПЭ были расценены как связанные с лечением у 17,3% пациентов, в группе плацебо – у 13,3%. Наиболее распространенными НПЭ в группе дапаглифлозина были гипогликемия, инфекции мочевыводящих путей, вульвовагинит/баланит и связанные с ними инфекции половых органов, полиурия, дизурия и дислипидемия [33]. Серьезные НЯ, приводившие к прекращению приема

препарата, были отмечены у сходных долей пациентов в группах дапаглифлозина и плацебо (3,7 и 3,3%, 2,8 и 2,5% соответственно).

В нескольких публикациях сообщается о развитии редких случаев диабетического кетоацидоза (ДКА) на фоне приема ингибиторов НГЛТ-2 [34]. Поскольку случаи развития кетоацидоза зарегистрированы на фоне использования и других препаратов из группы ингибиторов НГЛТ-2, можно предположить, что этот эффект характерен для всего класса препаратов при несоблюдении инструкции по применению у пациентов с недостаточным уровнем инсулина, у которых кетоацидоз может быть замаскирован сопутствующей эугликемией [35]. Несмотря на это, в 2015 г. Управление по контролю за продуктами и лекарственными средствами США (US Food and Drug Administration, FDA) изменило инструкции по применению представителей группы иНГЛТ-2, включив в них предупреждение о риске развития диабетического кетоацидоза [24]. В 2016 г. российские представительства компаний «Джонсон и Джонсон» и «Астразенека Фармасьютикалз» выпустили информационное письмо, в котором сообщалось о необходимости особого контроля за риском развития ДКА, особенно у пациентов с истощением резервов β -клеток, при ограниченном приеме пищи или тяжелом обезвоживании, резком снижении концентрации инсулина, повышенной потребности в инсулине (например, на фоне острой патологии), при проведении хирургического вмешательства и злоупотреблении алкоголем [14].

Действие иНГЛТ-2 является глюкозозависимым и становится минимальным при снижении уровня глюкозы плазмы ниже 5 ммоль/л (90 мг/дл), поэтому их применение связано с гораздо меньшим риском гипогликемии по сравнению с сахароснижающими препаратами, действие которых зависит от секреции инсулина или степени инсулинорезистентности

Также необходимо отметить, что в ходе нескольких исследований II и III фазы клинической программы изучения дапаглифлозина выявлено незначительное увеличение частоты случаев рака мочевого пузыря у мужчин и рака молочной железы у женщин по сравнению с ожидаемой частотой этих заболеваний в соответствующей возрастной популяции пациентов с СД [26, 33]. Эти различия не были статистически значимыми; диагноз рака мочевого пузыря и рака молочной железы во всех случаях был поставлен в течение 1 и 2 лет, соответственно, после начала терапии дапаглифлозином, при этом широкая биологическая гетерогенность рака, в особенности рака мочевого пузыря, не позволяет рассматривать воздействие препарата в качестве основной причины. Обновленные данные более чем 20 дополнительных исследований, проведенных до ноября 2013 г., не выявили различий в частоте злокачественных новообразований у пациентов, получавших дапаглифлозин [9, 26]. Хотя данных о статистически

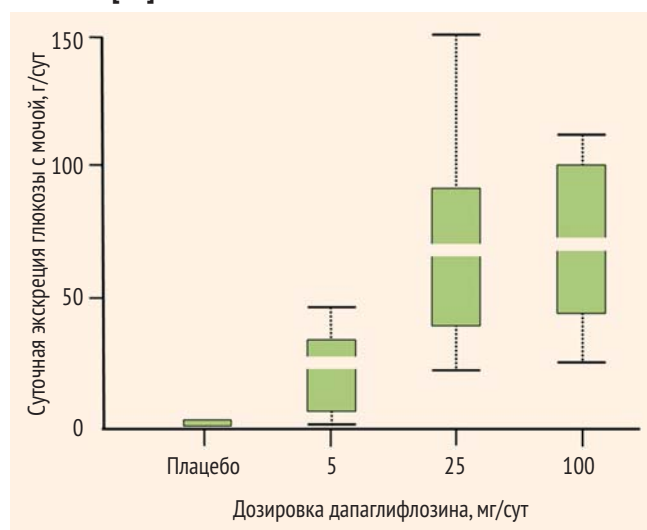
значимом повышении риска злокачественных новообразований на фоне приема дапаглифлозина не существует, а ранняя диагностика рака, скорее, является следствием систематической ошибки при выявлении исходов, данный вопрос будет тщательно изучен в дальнейших исследованиях дапаглифлозина [9, 26, 33]. В целом благоприятный и прогнозируемый профиль переносимости дапаглифлозина подтверждается данными различных метаанализов и систематических обзоров, опубликованных на сегодняшний день [31, 32].

При описании эффективности дапаглифлозина важно подчеркнуть, что в настоящее время накоплен достаточно большой российский опыт применения данного препарата. Лечение дапаглифлозином в РФ уже получает более 26 тыс. пациентов с СД2 [3]. Дапаглифлозин может применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами, в т. ч. с инсулином [2].

Эффективность монотерапии дапаглифлозином показана во многих клинических исследованиях. Так, в исследовании Komoroski B. et al., проводимом на протяжении 14 дней, в конце исследования у пациентов с СД2 отмечалось выраженное дозозависимое увеличение глюкозурии от 36,6 г до 70,1 г в сутки на фоне монотерапии различными дозами дапаглифлозина, тогда как в группе плацебо этот показатель составил лишь 6 г/сут (рис. 1) [21].

В другом исследовании List JF et al., в котором участвовали 389 пациентов с СД2, дапаглифлозин продемонстрировал свою эффективность в отношении контроля гликемии и массы тела, что не менее важно для данной категории больных. В ходе исследования пациенты получали дапаглифлозин в пяти различных дозировках – 2,5, 5, 10, 20 и 50 мг, а также метформин или плацебо в течение 12 недель [22]. К концу исследования отмечалось дозозависимое снижение уровня HbA1c на 0,55–0,90% в группах дапаглифлозина, на 0,73% в группе метформина

Рисунок 1. Дозозависимое увеличение экскреции глюкозы с мочой [21]



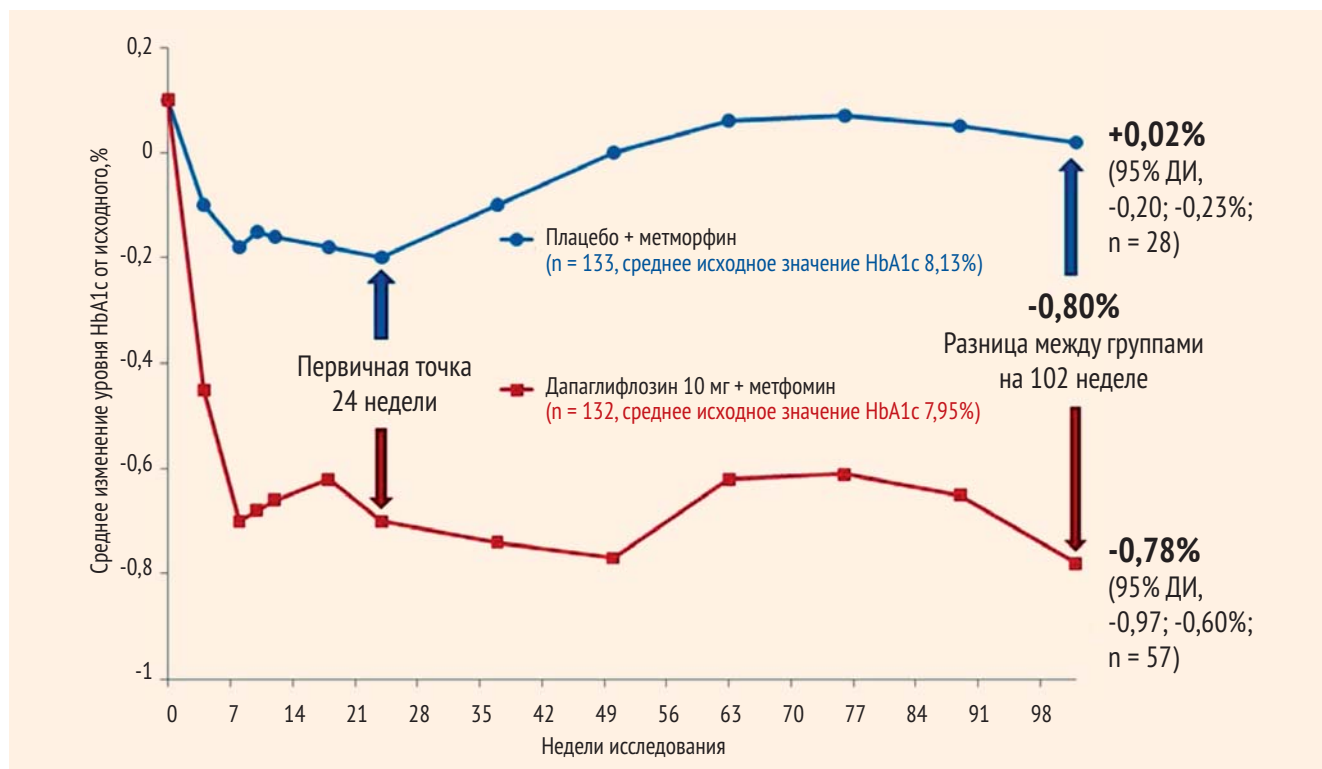
и на 0,18% в группе плацебо. Уровень глюкозы крови натощак достоверно снизился на 0,88–1,70 ммоль/л в группе дапаглифлозина, на 0,99 ммоль/л в группе метформина и на 0,33 ммоль/л в группе плацебо. Примерно одинаковое снижение постпрандиального уровня глюкозы крови отмечалось во всех группах. Целевой уровень HbA1c менее 7,0% был достигнут в 40–59% случаев в группах дапаглифлозина (в зависимости от дозы) по сравнению с 54% случаев в группе метформина и 32% в группе плацебо.

Таким образом, следует отметить, что эффективность монотерапии дапаглифлозином в целом сопоставима с таковой для метформина, а эффективный контроль гликемии и снижение массы тела на фоне монотерапии дапаглифлозином, наблюдаемые в краткосрочных клинических исследованиях, сохранялись и в течение длительного периода времени от 52 до 102 недель [9].

Дапаглифлозин является мощным обратимым селективным ингибитором НГЛТ-2 – основного переносчика, принимающего участие в процессе реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах, что приводит к более выраженной экскреции глюкозы почками

Помимо эффективного снижения уровня гликемии на фоне монотерапии дапаглифлозином, отмечено выраженное уменьшение массы тела по сравнению с группами метформина и плацебо: 2,5–3,4 кг против 1,7 кг и 1,2 кг соответственно [22]. Снижение массы тела на фоне терапии дапаглифлозином, вероятно, связано с его непосредственным эффектом – снижением реабсорбции глюкозы почками, что приводит к потере определенного количества килокалорий: примерно 70 г глюкозы в сутки (что соответствует потере 280 ккал/сут) [2, 16].

Не менее позитивные эффекты отмечены и при комбинированном применении дапаглифлозина. Несколько рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований у пациентов с СД2 были посвящены оценке эффективности дапаглифлозина в составе комбинированной терапии с метформином и инсулином [9]. Так, в исследовании Bailey CJ et al. было показано, что добавление дапаглифлозина в дозировках 2,5 мг, 5 мг и 10 мг пациентам с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне монотерапии метформином продемонстрировало улучшение показателей уровня HbA1c и глюкозы плазмы натощак по сравнению с группой контроля. Через 24 недели терапии наблюдалось значительное и, что особенно важно, дозозависимое снижение уровня HbA1c от 0,67% (95% ДИ: 0,53–0,81, $p = 0,0002$) в группе 2,5 мг дапаглифлозина до 0,84% (95% ДИ: 0,70–0,98, $p < 0,0001$) в группе использования 10 мг дапаглифлозина по сравнению с 0,30% (95% ДИ: 0,16–0,44, $p < 0,0001$) в группе плацебо [23]. Следует отметить, что при длительном приеме дапаглифлозина в комбинации с метформином отмечался стабильный контроль гликемии на протяжении 102 недель (рис. 2).

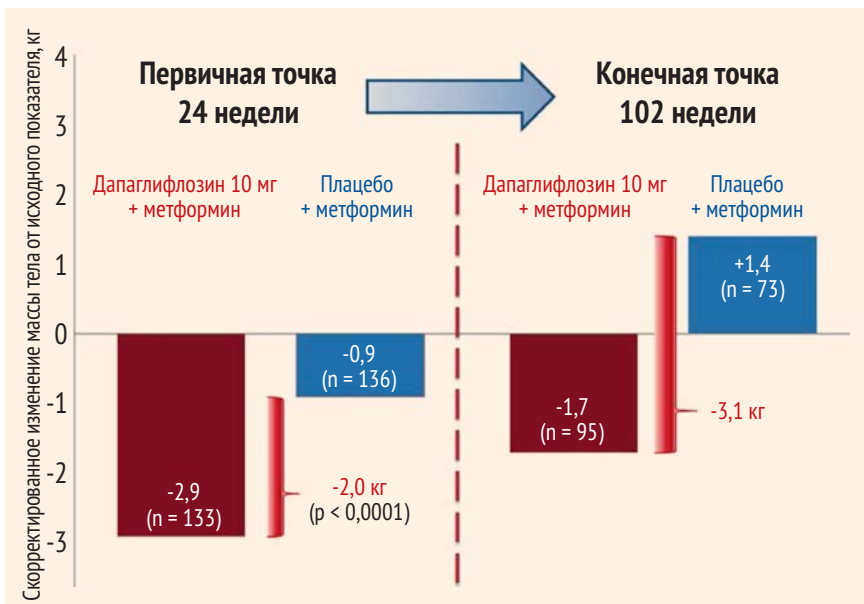
Рисунок 2. Стабильный контроль гликемии в течение 102 недель [23]

Таким образом, на протяжении всего лечения дапаглифлозином потеря эффективности терапии не наблюдается, что выгодно отличает данный препарат от других групп пероральных сахароснижающих препаратов с инсулинзависимым механизмом действия.

Через 24 недели исследования 33% пациентов, получавших 5 мг дапаглифлозина + метформин, и 40,6% пациентов, получавших 10 мг дапаглифлозина + метформин, достигли целевого уровня HbA1c меньше 7%, в то время как в группе плацебо + метформин данный показатель составил лишь 25,9%. В этом же исследовании зарегистрировано позитивное влияние комбинированного лечения дапаглифлозином на массу тела через 24 недели лечения. Снижение массы тела $\geq 5\%$ отмечалось у 18,1–22,1% пациентов в группах использования дапаглифлозина + метформин и составляло в среднем 2,2–2,9 кг; при этом в группе лечения плацебо + метформин масса тела уменьшилась лишь на 0,9 кг (рис. 3) [23]. Хорошо известно, что важным исходом лечения является не только сам факт снижения массы тела, но и сохранение достигнутого результата в течение длительного времени. Согласно результатам данного исследования

прием дапаглифлозина в комбинации с метформином приводит к стабильному контролю массы тела на протяжении не менее 102 недель (рис. 3).

Для оценки влияния препарата на тип ожирения в данном исследовании оценивали окружность талии: дозозависимое уменьшение окружности талии у пациентов с СД2 в группах дапаглифлозина и метформина

Рисунок 3. Снижение массы тела и удержание достигнутого результата на протяжении 102 недель [23]

составило 1,7–2,5 см по сравнению с 1,3 см в группе плацебо в комбинации с метформином, что свидетельствует об уменьшении преимущественно абдоминально-го жира [23].

Лечение дапаглифлозином в РФ уже получает более 26 тыс. пациентов с СД2. Дапаглифлозин может применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами, в т. ч. с инсулином

Позитивное влияние на массу тела и окружность талии отмечалось и в исследовании Bolinder J et al., где пациенты с СД2, получающие монотерапию метформином, были рандомизированы в две группы: дапаглифлозина 10 мг и плацебо. Через 24 недели терапии дапаглифлозином в комбинации с метформином наблюдалось снижение массы тела на 2,08 кг (95%-ный ДИ: 1,31–2,84; $p < 0,0001$), уменьшение окружности талии на 1,52 см (95% ДИ: 0,31–2,74; $p = 0,0143$), уменьшение жировой массы на 1,48 кг (95% ДИ: 0,74–2,22; $p = 0,0001$). Следует подчеркнуть, что 2/3 от потерянной массы тела составляла масса жировой ткани. По результатам МРТ в группе дапаглифлозина отмечалось снижение объема как висцеральной жировой ткани (258,4 см³; 95% ДИ: 68,6–448,1; $p = 0,0084$), так и подкожной жировой ткани (184,9 см³; 95% ДИ: 10,1–359,7; $p = 0,0385$) соответственно. Снижение общей массы тела менее 5% отмечалась лишь у 26,2% пациентов (95% ДИ: 15,5–36,7; $p < 0,0001$) [25].

Эффективность дапаглифлозина также была изучена при его применении в комбинации с ингибитором дипептидилпептидазы-4 ситаглиптином и производным сульфонилмочевины глимепиридом.

У пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне приема ситаглиптина 100 мг/сут ± метформина ≥1500 мг/сут добавление к схеме лечения дапаглифлозина в дозе 10 мг способствовало появлению дополнительных клинических преимуществ: через 24 недели терапии отмечалось снижение уровня HbA1c (0,5% по сравнению с 0,0% в группе плацебо, $p < 0,05$), уменьшение массы тела (2,1 кг и 0,3 кг соответственно, $p < 0,05$), а также снижение уровня глюкозы плазмы натощак (1,3 ммоль/л против 0,2 ммоль/л, $p < 0,05$) [18].

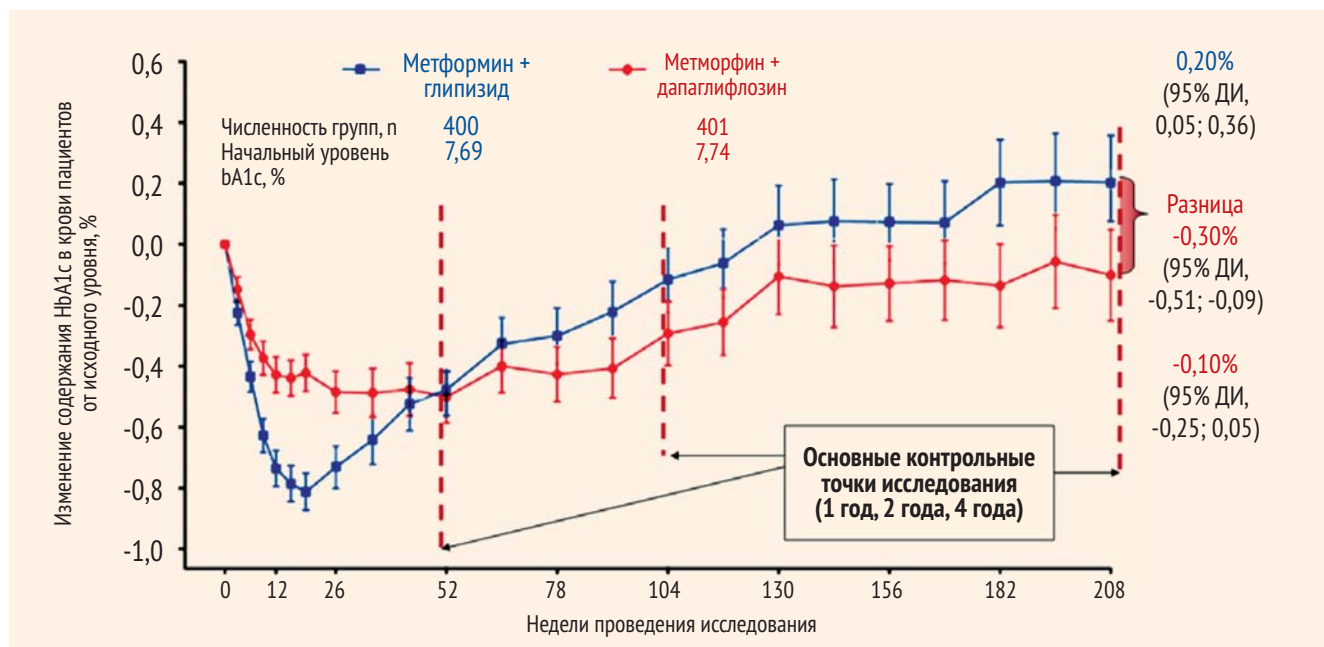
В исследовании Strojek K et al. у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии (уровень HbA1c: 7,0–10,0%) на фоне монотерапии глимепиридом добавление в схему лечения дапаглифлозина (в дозах 5 или 10 мг один раз в сутки) способствовало значительному улучшению уровня HbA1c и снижению массы тела по сравнению с терапией глимепиридом [19]. Через 24 недели динамика уровня HbA1c по сравнению с исходными значениями составила -0,13% в группе глимепирид + плацебо, -0,63% в группе глимепирид + дапаглифлозин 5 мг и -0,82% в группе глимепирид + дапаглифлозин 10 мг (в обоих случаях $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо). Соответствующая динамика массы тела по сравнению с исходными значениями составила -0,72, -1,56 и -2,26 кг для групп плацебо, дапаглифлозина 5 мг ($p < 0,0001$ по

сравнению с плацебо) и дапаглифлозина 10 мг ($p < 0,0001$ по сравнению с плацебо) соответственно. Однако необходимо отметить, что в группе глимепирид + дапаглифлозин отмечена большая частота случаев гипогликемии (7,1–7,9% по сравнению с 4,8% в группе глимепирид + плацебо), что соответствует данным и других клинических исследований, посвященных изучению эффективности комбинации дапаглифлозина с производными сульфонилмочевины. Вместе с тем случаев прекращения лечения в связи с развитием гипогликемии в данном исследовании зарегистрировано не было.

Наиболее длительное проспективное наблюдение за пациентами с СД2, получавшими терапию препаратами из группы ингибиторов НГЛТ-2, проводилось в исследовании Del Prato S et al. [13]. В работе оценивались эффекты четырехлетней комбинированной терапии метформином и дапаглифлозином (2,5, 5,0 или 10,0 мг) в сравнении с терапией метформином и производным сульфонилмочевины глипизидом (5,0, 10,0 или 20,0 мг). В исследование включали пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем уровня гликемии на фоне монотерапии метформином в дозе 1500–2500 мг/сут. При рандомизации к терапии метформином добавлялся дапаглифлозин либо глипизид. В последующие 18 недель дозы дапаглифлозина и глипизидов последовательно титровали до снижения уровня гликемии натощак <6,1 ммоль/л и до достижения дозы дапаглифлозина 10 мг/сут или глипизидов 20 мг/сут. Четырехлетний период наблюдения в группе дапаглифлозина завершил 161 пациент, в группе глипизидов – 141 пациент. Через 52 недели (1 год наблюдения) в обеих группах отмечалось снижение уровня HbA1c на 0,52%, что соответствовало критерию не меньшей эффективности дапаглифлозина в отношении снижения уровня HbA1c по сравнению с глипизидом. В последующем в обеих группах отмечалось небольшое ухудшение гликемического контроля, которое оказалось менее выраженным при использовании дапаглифлозина. К концу четвертого года наблюдения дапаглифлозин обеспечивал стойкое снижение уровня HbA1c по сравнению с глипизидом на 0,30% (95% ДИ: от -0,51 до -0,09) (рис. 4).

На протяжении всего лечения дапаглифлозином потеря эффективности терапии не наблюдается, что выгодно отличает данный препарат от других групп пероральных сахароснижающих препаратов с инсулинзависимым механизмом действия

Не менее важные результаты были получены относительно динамики массы тела. Так, доля пациентов, у которых на фоне лечения наблюдалось снижение массы тела на 5% и более от исходной, в группе дапаглифлозина составила 33,3%, в то время как в группе глипизидов – только 2,5% ($p < 0,0001$) [28]. Через 4 года наблюдения различие по динамике массы тела между группами дапаглифлозина и глипизидов в среднем составило 4,38 кг в пользу дапаглифлозина (95% ДИ: 3,46–5,31) [12].

Рисунок 4. Устойчивое снижение HbA1c в течение 4 лет на фоне приема дапаглифлозина

Согласно многочисленным данным, тяжелые гипогликемии тесно связаны с сердечно-сосудистыми рисками и показателями летальности у больных СД2 [12]. Кроме того, гипогликемии оказывают негативное влияние на достижение целей сахароснижающей терапии, что объясняется снижением приверженности больных к лечению, сложностью соблюдения диетических рекомендаций врача и нередко является барьером для своевременной интенсификации врачами проводимого лечения, особенно при проведении инсулинотерапии. По этой причине в качестве основного параметра безопасности, оцениваемого в этом продолжительном исследовании, выступала частота гипогликемий. Показано, что в группе дапаглифлозина количество пациентов с развитием по крайней мере одного эпизода гипогликемии на протяжении 4-летнего периода наблюдения оказалось почти в 10 раз меньше, чем в группе глипизида: 5,4 против 51,5% соответственно (рис. 5). Кроме того, при использовании дапаглифлозина не обнаруживались случаи тяжелых гипогликемий.

Учитывая тот факт, что СД2 способствует прогрессированию течения сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящее время при разработке новых сахароснижающих препаратов огромную роль уделяют кардиоваскулярной безопасности и влиянию на параметры сердечно-сосудистой системы пациентов [10]. Повышение диуреза на фоне терапии дапаглифлозином в сочетании со снижением массы тела приводит к небольшому, но устойчивому снижению уровня АД. Оценка динамики показателей АД у пациентов в этом исследовании показала, что в группе дапаглифлозина отмечалось снижение уровня систолического артериального давления (САД) по сравнению с исходным, причем эффект сохранялся на всех этапах наблюдения: через 1 год уровень

САД был ниже на 4,10 мм рт. ст., через 2 года – на 3,0 мм рт. ст., а через 4 года – на 3,69 мм рт. ст., в то время как в группе глипизида на протяжении исследования уровень АД существенно не изменялся. К концу 4-го года наблюдения различие между группами по динамике уровня САД составило –3,67 мм рт. ст. (95% ДИ: от –5,92 до –1,41) [13].

Гипотензивный эффект дапаглифлозина нашел подтверждение в 24-недельном исследовании Nauck M.A. et al., которое показало, что в зависимости от дозы при использовании дапаглифлозина пациенты достигали целевого уровня АД в 29,5–37,5% случаев по сравнению

Рисунок 5. Низкий риск гипогликемии на фоне приема дапаглифлозина по сравнению с препаратом сульфонилмочевины глипизидом на протяжении 4-летнего периода [13]

с 8,8% пациентов в группе плацебо [28]. Комбинированная терапия дапаглифлозином и глимепиридом приводила к более выраженному дозозависимому снижению САД с увеличением частоты случаев ортостатической гипотензии по сравнению с группой плацебо (3,6–4,3% и 3% соответственно) [19]. Аналогичные результаты наблюдались при добавлении дапаглифлозина к комбинированной терапии инсулином и пероральными сахароснижающими препаратами: среднее дозозависимое снижение САД составляло 6,1–7,2 мм рт. ст., ДАД – 1,2–3,9 мм рт. ст. соответственно [30]. По результатам метаанализа 13 плацебо-контролируемых клинических исследований на фоне терапии дапаглифлозином 10 мг/сут у пациентов с СД2 и АГ отмечалось снижение САД на 3,6 мм рт. ст. (95% ДИ: 2,4–4,9), а у пациентов с СД2 без АГ – на 2,6 мм рт. ст. (95% ДИ: 1,8–3,4). ДАД снижалось в меньшей степени, однако динамика его снижения также была достоверной: у пациентов с АГ – на 1,2 мм рт. ст. (95% ДИ: 0,4–2,0), у пациентов без АГ – также на 1,2 мм рт. ст. (95% ДИ: 0,7–1,8) [11, 12]. Важно отметить, что, оказывая диуретический эффект, дапаглифлозин не приводил к развитию гипокалиемии [12].

В феврале 2016 г. получены данные метаанализа сердечно-сосудистой безопасности дапаглифлозина, проведенного Sonesson C. et al., который включал результаты 21 клинического исследования IIb фазы (5 исследований) и III фазы (16 исследований) продолжительностью от 12 недель до 4 лет (рис. 6).

В данных исследованиях оценивались эффекты дапаглифлозина в дозе 2,5–10,0 мг в сравнении с контролем в качестве монотерапии, а также в комбинации с другими ПССП [15]. Проанализированы результаты наблюдения за 9 339 пациентами, из которых 5 936 пациентов принима-

ли дапаглифлозин и 3 403 – плацебо или препарат сравнения. В метаанализе оценивался риск развития сердечно-сосудистых осложнений (первичная комбинированная конечная точка – смерть от ССЗ, инфаркт миокарда, инсульт и госпитализация по поводу нестабильной стенокардии), риск внеплановых вмешательств по реваскуляризации миокарда и число госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью. Результаты метаанализа показали безопасность применения дапаглифлозина, в том числе у пациентов с ССЗ (независимо от числа сердечно-сосудистых событий в анамнезе) и в подгруппе пожилых пациентов с ССЗ. Отмечалось благоприятное (по частоте госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью) или нейтральное влияние дапаглифлозина по всем анализируемым показателям.

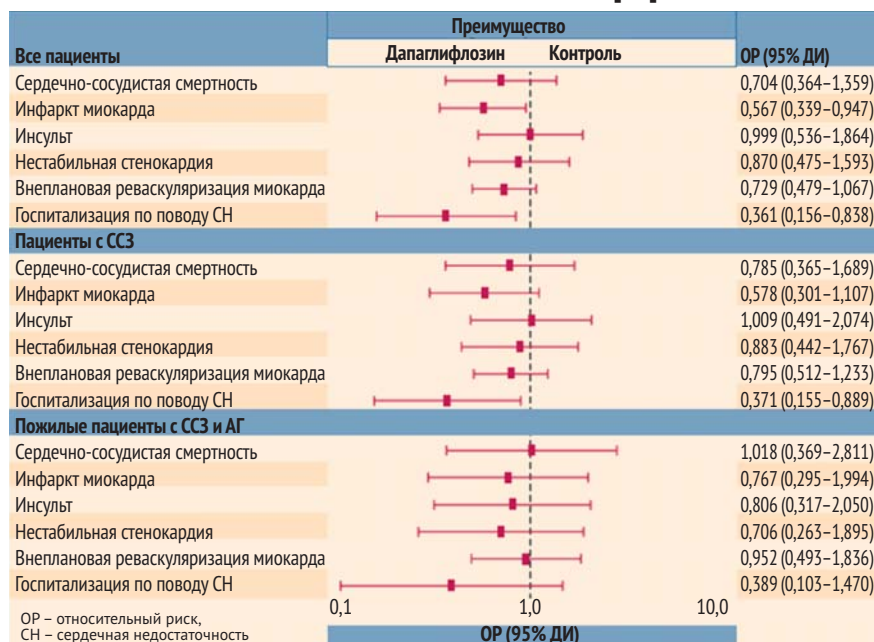
Результаты метаанализа показали безопасность применения дапаглифлозина, в том числе у пациентов с ССЗ (независимо от числа сердечно-сосудистых событий в анамнезе) и в подгруппе пожилых пациентов с ССЗ

В 2012 г. начато самое крупное из проводимых в настоящее время исследований ингибиторов НГЛТ-2: многоцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование по изучению влияния терапии дапаглифлозином на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2, DECLARE-TIMI58 [17]. Исследование DECLARE охватывает более 17 000 пациентов с СД2 в возрасте от 40 лет и старше, в т. ч. с наличием ССЗ, либо со множественными факторами риска. Таким образом, исследование позволит оценить влияние дапа-

глифлозина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у самой широкой популяции пациентов. Результаты исследования DECLARE ожидаются в 2019 г. [12].

Итак, ингибиторы НГЛТ-2 представляют собой новый класс сахароснижающих препаратов, обладающих уникальным, независимым от инсулина механизмом действия. Эффективность данных препаратов зависит только от уровня глюкозы плазмы и функции почек. Кроме улучшения контроля гликемии, ингибиторы НГЛТ-2 вследствие прямых и опосредованных эффектов способствуют умеренному снижению массы тела и артериального давления, повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению функции β -клеток. Дапаглифлозин является пероральным ингибитором НГЛТ-2, который характеризуется минимальным риском гипогликемии по сравнению с традиционными сред-

Рисунок 6. Влияние дапаглифлозина на риск сердечно-сосудистых осложнений по данным метаанализа Sonesson C. et al. [15]





ФОРСИГА®

ПРОСТОЕ ДОСТИЖЕНИЕ УСПЕХА

3 млн пациентов в мире¹ 30 тыс. пациентов в России¹

Значимое снижение HbA_{1c} ²

Снижение массы тела²



Снижение артериального давления²

В России для России!³

1 таблетка в сутки, без титрации дозы, независимо от приема пищи²

Сопровождающая информация по медицинскому применению препарата ФОРСИГА®. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига® (Глибизин®). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **СОСТАВ.** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит: активное вещество: дапаглифлозин гидрохлорид моногидрат 5,150 мг, в пересчете на дапаглифлозин 5 мг. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кроскармеллоза, крахмал картофельный, маннитол, стеарат цинка, оболочка таблетки: Опадры®. В желтый пленочный шип с тиснением гидрофобированной, глянцевой, маркировки 3350, тиснение «крестик» и «5 мг» на одной стороне. **Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:** активное вещество: дапаглифлозин гидрохлорид моногидрат 12,30 мг, в пересчете на дапаглифлозин 10 мг. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кроскармеллоза, крахмал картофельный, маннитол, стеарат цинка, оболочка таблетки: Опадры®. В желтый пленочный шип с тиснением гидрофобированной, глянцевой, маркировки 3350, тиснение «крестик» и «10 мг» на одной стороне и «1429» на другой стороне. **Фармакофармакокинетические свойства:** фармакодинамика: препарат относится к классу ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. **ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Механизм действия.** Дапаглифлозин – ингибитор системы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). Работая в почках, он способствует выведению глюкозы и фруктозы с мочой. В результате действия дапаглифлозина снижается концентрация глюкозы в крови и после приема пищи, а также снижается концентрация гликолизированного гемоглобина у пациентов с СД2. Выведение глюкозы (Глюкозурия) Значительное выделение глюкозы в мочу происходит в течение нескольких часов после приема пищи. Количество глюкозы, выводимой почками за счет этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в янтарном теле. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, добавочной терапии метформина, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии, стартовой комбинационной терапии с метформинами при недостаточности данной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетический кетоацидоз. Почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (ОФД < 60 мл/мин/1,73 м² или терминальная стадия почечной недостаточности). Наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная непереносимость. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). Пациенты, принимающие «чистые» диуретики (напр. Фуросемид) с другими мочегонными средствами и другие виды лекарственных препаратов (таблетки), или с избыточным объемом жидкости (например, инфузии) внутривенно или внутримышечно. **ОСТОРОЖНОСТЬ.** Печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекция мочевыводящих путей, риск снижения объема циркулирующей крови, почечные пациенты, ишемическая сердечная недостаточность, повышенное значение гемоглобина. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае данных сведений о беременности препарат дапаглифлозин должен быть прекращен. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин в грудное молоко. Нельзя использовать для кормления грудью. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗА.** Внутрь, независимо от приема пищи. **Монотерапия:** рекомендованная доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки. **Комбинированная терапия:** рекомендованная доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформинами, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформинами), ингибиторами DPP-4 (в том числе, в комбинации с метформинами), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига® с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (ингибиторы протонной помпы, производными сульфонилмочевины) может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина. **Стартовая комбинированная терапия с метформинами:** рекомендованная доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина – 500 мг один раз в сутки. В случае недостаточного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Крайне редко: повышение концентрации креатинина в крови (0,4%), инфекция мочевыводящих путей (0,3%), головная боль (0,2%), повышение уровня билирубина (0,2%) и анемия (0,2%). Частота развития гипогликемической анемии от титрации дозы, используемой в рамках исследования. В исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформинами, комбинированной терапии с метформинами и производными сульфонилмочевины или инсулинами, гипогликемия была сообщена в 10,2% случаев. На основании данных исследования, проведенного в рамках исследования, гипогликемия была сообщена в 10,2% случаев. В исследовании дапаглифлозина в качестве добавочной терапии сульфонилмочевины или инсулина, гипогликемия была сообщена в 10,2% случаев. На основании данных исследования, проведенного в рамках исследования, гипогликемия была сообщена в 10,2% случаев. На основании данных исследования, проведенного в рамках исследования, гипогликемия была сообщена в 10,2% случаев. На основании данных исследования, проведенного в рамках исследования, гипогликемия была сообщена в 10,2% случаев. **Условия отпуска из аптеки.** По рецепту.



AstraZeneca

ствами для лечения СД, такими как препараты сульфонилмочевины и инсулин. По этой причине дапаглифлозин может считаться потенциальной альтернативой другим препаратам у пациентов, не достигших цели на фоне монотерапии метформином. Благодаря своей способности положительно влиять на ведущие факторы сердечно-сосудистого риска, а также натрийуретическое действие

дапаглифлозин является препаратом выбора у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза. Совокупность указанных преимуществ, включающая благоприятный профиль безопасности дапаглифлозина, позволяет широко использовать данный препарат при инициации и интенсификации терапии СД2.



ЛИТЕРАТУРА

- European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report. Forxiga (dapagliflozin). 18 September 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига с учетом изменений 1-4. Регистрационное удостоверение № ЛП 002596 от 21.08.14 г.
- AZ-Мост. Медицинский портал для специалистов. [Электронный ресурс], 12 сентября 2016. URL: <http://www.az-most.ru/news/forxiga-new-horizon.html>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016: 291-301.
- Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2015, 75: 33-59.
- Merovci A, Mari A, Solis C, Xiong J, Daniele G, Chavez A. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves beta cell function. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2015, 100(5): 1927-32.
- Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: a review of the clinical evidence. *Diabetes Metab*, 2014, 40: S4-11.
- Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.*, 2014; 8: 1335-80.
- Fioretto et al. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 142.
- Карпов Ю.А., Шубина А.Т., Макеева Е.И. Сердечно-сосудистая безопасность и эффективность сахароснижающих препаратов, фокус на инновационные препараты. *РМЖ*, 2011, 19: 1640-1647.
- Sjöström CD, Johansson P, Ptaszynska A et al. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 2015, 12(5): 352-358.
- Шестакова М.В., Халимов Ю.Ш. Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: безопасное решение опасной проблемы. *Терапевтический архив*, 2013, 12: 144-150.
- Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Коррекция факторов сердечно-сосудистого риска: новые перспективы сахароснижающей терапии. *Атмосфера. Новости кардиологии*, 2016, 2: 18-23.
- Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes. Metab.*, 2015, 17: 581-590.
- Информационное письмо компаний ООО «Астразенека Фармасыютикалз» и ООО «Джонсон и Джонсон» о новых рекомендациях в отношении риска развития диабетического кетоацидоза во время лечения ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2), 2016, 4 с.
- Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2016, 15: 37.
- Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr. Rev.*, 2011, 32(4): 515-531.
- Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>.
- Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 2014, 37: 740-50.
- Strojek K, Yoon KH, Hruha V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, doubleblind, placebocontrolled trial. *Diabetes Obes Metab.*, 2011, 13: 928-38.
- Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes. *Drugs*, 2014, 74: 2191-209.
- Komorowski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Ptister M. Dapagliflozin a novel, selective SGLT 2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther.*, 2009, 85(5): 513-519.
- List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorec FT. Sodium-dependent cotransport inhibitor with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2009, 32(4): 650-657.
- Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2223-2233.
- FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections - U.S. Department of Health and Human Services, 2015.
- Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, et al. Effect of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2012, 97(3): 1020-31. <http://jcem.endojournals.org/>.
- Lin HW, Tseng CH. A review on the relationship between SGLT2 inhibitors and cancer. *Int J Endocrinol.*, 2014, 2014: 719578.
- Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetes patients with inadequate glycaemic control on by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*, 2010 Oct, 33(10): 2217-2224.
- Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizid as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2015-2022.
- European Medicine's Agency, Summary of opinion: Forxiga. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002322/WC500125684.dpf. Accessed May 30, 2012.
- Wilding JP, Norwood P, Tjoen C, Bastien A, List JF, Fiedorec FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care*, 2009, 32(9): 1656-1662.
- Zhang M, Zhang L, Wu B, Song H, An Z, Li S. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev.*, 2014, 30: 204-21.
- Sun YN, Zhou Y, Chen X, Che WS, Leung SW. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2014, 4: e004619.
- Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TW, Apanovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf.*, 2014, 37: 815-29.
- Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: 2849-52.
- Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodiumglucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care*, 2015, 38: 1687-93.