



Междисциплинарный подход к ранней интенсификации терапии сахарного диабета 2 типа

На сегодняшний день распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире продолжает увеличиваться, что требует внедрения в клиническую практику эффективного медикаментозного лечения. Основной задачей терапии пациентов с СД является достижение контроля заболевания и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В рамках юбилейной научно-практической конференции «Современные проблемы и инновации в эндокринологии» 10 октября 2017 г. состоялся сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека», на котором ведущие российские ученые обсудили многофакторный подход к лечению пациентов с СД 2 типа, предполагающий не только контроль артериального давления, уровня липидов, уменьшение массы тела, но и снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Специалисты рассмотрели широкий круг вопросов, посвященных современным медикаментозным методам терапии СД 2 типа с применением препаратов класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.



Профессор
Ю.А. Карнов

Управление сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с СД 2 типа

Первый заместитель генерального директора Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России, руководитель отдела ангиологии, д.м.н., профессор Юрий Александрович КАРПОВ акцентировал внимание участников симпозиума на способах снижения риска развития сердечно-сосудистых

осложнений у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Он отметил, что сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира, в том числе России, несмотря на существенный прогресс последних десятилетий в сфере их диагностики и лечения.



Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF) (2015), сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти пациентов с СД 2 типа во всем мире¹.

Высокий риск развития сердечно-сосудистых патологий (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность и т.д.) и преждевременной смерти среди больных СД 2 типа обуславливает необходимость принятия комплекса мер, воздействующих на разные патогенетические механизмы СД и его осложнений.

Оценка сердечно-сосудистого риска имеет ключевое значение для выбора профилактической и терапевтической стратегии.

Согласно рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) (2016) обязательную оценку сердечно-сосудистого риска необходимо проводить всем лицам, у которых имеются факторы риска. Систематическая оценка сердечно-сосудистого риска показана всем лицам с семейным анамнезом в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, гиперлипидемии, с основными факторами риска развития сердечно-сосудистых патологий, в том числе СД и повышенным уровнем липидов. Больные СД 2 типа с поражением органов-мишеней или повышенным артериальным давлением (АД), нарушением липидного обмена, курящие относятся к группе очень высокого риска. Пациенты с СД без сопутствующих факторов риска, за исключени-

ем больных СД 1 типа, относятся к группе высокого риска².

Основными мероприятиями, направленными на снижение сердечно-сосудистого риска у больных СД, признаны изменение образа жизни, лечение артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, антитромбоцитарная терапия, инвазивные вмешательства, лечение гипергликемии.

На сегодняшний день изменение образа жизни больных, включающее отказ от курения и повышение физической активности в сочетании с модификацией питания, контролем массы тела, признано неотъемлемой частью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Известно, что АГ является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти. Раннее выявление и правильная коррекция АГ определяют дальнейший прогноз. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension – ESH) и ESC (2013 г.) у пациентов с любым уровнем риска сердечно-сосудистых осложнений, за исключением пожилых (старше 80 лет), необходимо снижать АД < 140/90 мм рт. ст. Целевое диастолическое артериальное давление (ДАД) < 90 мм рт. ст. рекомендовано всем пациентам, за исключением пациентов с СД, для которых целевое ДАД < 85 мм рт. ст.³

В настоящее время существует несколько основных групп препаратов, обладающих антигипертензивным действием, – диуретики, ингибиторы

ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина 2-го типа (БРА), бета-адреноблокаторы. Все они могут быть рекомендованы для контроля АД у пациентов с СД. Однако в последние годы в клинической практике больным СД все чаще назначают блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, к которым относят ингибиторы АПФ и БРА, поскольку у этой категории больных часто отмечаются нарушения функции почек. Данные препараты могут быть предпочтительны у пациентов с протеинурией и микроальбуминурией. Применение ингибиторов АПФ и БРА приводит к существенному улучшению функции почек, в том числе при АГ или СД.

По данным исследований, к наиболее значимым факторам риска развития сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов у больных СД 2 типа относится повышенный уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Согласно европейским рекомендациям по коррекции нарушений липидного обмена всем пациентам с СД 1 типа и микроальбуминурией и/или заболеваниями почек показано снижение уровня холестерина ЛПНП с помощью статинов как препаратов первого выбора, независимо от исходной концентрации указанного показателя. Пациентам с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями или хронической болезнью почек, а также лицам, которые не страдают указанными патологиями, но старше 40 лет и имеют один или более факто-

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th edn., 2015 // www.idf.org/diabetesatlas (accessed Mar 2016).

² Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 29. P. 2315–2381.

³ Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH/ESC, 2013.



ров риска развития сердечно-сосудистых заболеваний или признаки поражения органов-мишеней, рекомендован уровень холестерина ЛПНП < 1,8 ммоль/л. Дополнительными целями терапии являются уровни холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности (неЛПВП), < 3,4 ммоль/л и аполипопротеина В (апоВ) < 80 мг/дл. У всех пациентов с СД 2 типа в отсутствие других факторов риска и/или с доказанным поражением органов-мишеней первичная цель терапии заключается в снижении уровня холестерина ЛПНП < 2,6 ммоль/л, вторичная – апоВ < 100 мг/дл⁴.

Эффективность статинов в терапии больных СД с сердечно-сосудистыми заболеваниями подтверждена в многочисленных исследованиях. У таких пациентов статинотерапия оказалась более эффективной в снижении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти по сравнению с лицами без СД^{5,6}.

Следует отметить, что основными характеристиками дислипидемии при СД 2 типа являются повышение уровня триглицеридов в составе липопротеинов очень низкой плотности и снижение уровня холестерина ЛПВП. Количественные изменения липидного спектра могут встречаться изолированно, но чаще они сочетаются и носят название липидной триады, или атерогенной дислипидемии.

Препараты, оказывающие влияние на липидный спектр, – производные фиброевой кислоты (фибраты). По данным исследо-

Суммирование существующих на сегодняшний день данных клинических исследований и экспериментальных работ позволяет назвать возможные механизмы влияния ингибиторов SGLT2 на сердечно-сосудистые исходы: улучшение эндотелиальной функции, снижение АД, уровня глюкозы, системной нагрузки глюкозы, накопления натрия в тканях, нагрузки натрием, массы тела и др.

ваний, фибраты особенно эффективны у пациентов с СД, у которых исходно отмечается высокий уровень триглицеридов и низкий уровень холестерина ЛПНП. В остальных случаях такая терапия не влияет на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности⁷.

Эксперты ESC в целях профилактики сердечно-сосудистых патологий рекомендуют применение липидснижающих препаратов, главным образом статинов, всем пациентам с СД 1 и 2 типов старше 40 лет и обязательный контроль АД. При этом использование препаратов, повышающих уровень холестерина ЛПВП, для сердечно-сосудистой профилактики при СД не рекомендуется. Антитромбоцитарная терапия, в частности аспирин, пациентам с СД в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний не показана.

Установлено, что у пациентов с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) существенно снижает

риск осложнений, смерти от всех причин, частоту госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности.

По данным метаанализа исследований фаз II и III, ингибиторы SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин) оказывают протективный эффект на сердечно-сосудистую систему у больных СД 2 типа⁸.

Суммирование существующих на сегодняшний день данных клинических исследований и экспериментальных работ позволяет назвать возможные механизмы влияния ингибиторов SGLT2 на сердечно-сосудистые исходы: улучшение эндотелиальной функции, снижение АД, уровня глюкозы, системной нагрузки глюкозы, накопления натрия в тканях, нагрузки натрием, массы тела и др.

Безусловно, механизмы кардиопротективного действия препаратов рассматриваемого класса требуют дальнейшего изучения. Однако уже сейчас понятно, что многосторонняя коррекция факторов сердечно-сосудистого риска с помощью ингибиторов SGLT2

⁴ Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 39. P. 2999–3058.

⁵ Rydén L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. 2007. Vol. 28. № 1. P. 88–136.

⁶ Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 46. № 7. P. 1225–1228.

⁷ Maki K.C., Bays H.E., Dicklin M.R. Treatment options for the management of hypertriglyceridemia: strategies based on the best-available evidence // J. Clin. Lipidol. 2012. Vol. 6. № 5. P. 413–426.

⁸ Wu J.H., Foote C., Blomster J. et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // Lancet Diabetes Endocrinol. 2016. Vol. 4. № 5. P. 411–419.



Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

открывает новые возможности в лечении больных СД⁹.

Дапаглифлозин – активный и высокоселективный ингибитор SGLT2 обратимого действия. Результаты завершенных клинических исследований позволяют предположить, что дапаглифлозин является перспективной опцией интенсификации сахароснижающей терапии и профилактики сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа¹⁰. Особое значение имеют исследования безопасности и эффективности медикаментозной терапии в условиях реальной клинической практики. Оценке влияния ингибиторов SGLT2 и других сахароснижающих препаратов на общую смертность и сердечную недостаточность у больных СД 2 типа в реальной клинической практике посвящено исследование CVD-REAL Nordic, проведенное в Швеции, Норвегии и Дании¹¹.

В исследовании пациенты были разделены на группы: впервые получающие ингибиторы SGLT2 и впервые получающие другие сахароснижающие препараты. Группы были составлены в соот-

ношении 1:3 по индексу соответствия, учитывались характеристики пациентов, сопутствующие заболевания и принимаемые препараты. Период наблюдения – от индексной даты до одного из событий: прекращение приема препарата, смерть или закрытие регистра. Для сравнения групп терапии использовали модель пропорциональных рисков Кокса и рассчитывали отношение рисков для каждой страны. За 2012–2015 гг. наблюдали 923 814 пациентов с СД 2 типа. Сахароснижающие препараты впервые были назначены 435 629 больным. 30 022 из них получали ингибиторы SGLT2, 405 607 – другие сахароснижающие препараты.

По данным исследования, в Скандинавии из класса ингибиторов SGLT2 предпочтение отдается дапаглифлозину, в меньшей степени – эмпаглифлозину и канаглифлозину.

Полученные в условиях реальной практики результаты продемонстрировали, что у пациентов с СД 2 типа и широким спектром сердечно-сосудистого риска прием ингибиторов SGLT2, в основ-

ном дапаглифлозина, был связан с более низкими рисками смерти, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с приемом других сахароснижающих препаратов. Кроме того, использование дапаглифлозина по сравнению с использованием ингибитора дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) было связано с меньшими рисками госпитализаций по причине сердечной недостаточности, заболеваний почек и смерти от всех причин.

Таким образом, оценка частоты сердечной недостаточности и смертельных исходов у пациентов с СД 2 типа (с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них) на фоне терапии ингибиторами SGLT2 по сравнению с терапией другими сахароснижающими препаратами в реальной практике показала несомненное преимущество дапаглифлозина. В заключение профессор Ю.А. Карпов подчеркнул необходимость междисциплинарного подхода к лечению больных СД 2 типа для эффективного удержания контроля над заболеванием и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Современные подходы к терапии СД 2 типа: от исследований к реальной практике

Продолжил симпозиум заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России, руководитель научного отдела эндокринных и метаболических заболеваний Московского клинического научно-практи-

ческого центра им. А.С. Логинова, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Ашот Мусаевич МКРТУМЯН. Он отметил, что СД 2 типа запускает метаболические процессы, которые затрагивают каждую клетку организма, а не только органы и системы. Растет доказательная база в отношении перекрестной патофизиологии СД 2 типа, инсулинорезистент-



Профессор
А.М. Мкртумян

⁹ Mudaliar S., Alloju S., Henry R.R. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 7. P. 1115–1122.

¹⁰ Singh J.S., Fathi A., Vickneson K. et al. Research into the effect of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design // *Cardiovasc. Diabetol.* 2016. Vol. 15. P. 97.

¹¹ Birkeland K.I., Jørgensen M.E., Carstensen B. et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. Vol. 5. № 9. P. 709–717.



ности, неалкогольной жировой болезни печени, хронической болезни почек, сердечно-сосудистых патологий.

По данным исследований, интенсификация терапии СД 2 типа на раннем этапе позволяет снизить риск развития микро- и макрососудистых осложнений.

Так, в исследовании UKPDS установлено, что риск развития заболеваний, обусловленных микро- и макрососудистыми осложнениями диабета, был ниже у тех пациентов, у которых удалось достичь лучшего контроля гликемии. Показано, что ранняя интенсификация терапии СД 2 типа способствует уменьшению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

К сожалению, в реальной клинической практике не соблюдаются рекомендации по внедрению ранней интенсификации терапии. Отмечается значительная задержка назначения препаратов второй или третьей линии. Так, при уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) 8% монотерапия продолжается еще 1,6 года, при HbA1c > 8% двойная терапия – еще 6,9 года.

Безусловно, метформин является оптимальным препаратом первой линии в лечении СД 2 типа в отсутствие противопоказаний. Однако если в течение первого года монотерапии метформином количество пациентов с уровнем HbA1c < 7%, первоначально достигших уровня < 6,5%, составляет 80–82%, спустя три года – только 26–27%¹². При декомпенсации СД на метформине добиться необходимого результата можно только с помо-

щью назначения дополнительно препарата.

Стратификация лечебной тактики в зависимости от уровня HbA1c отражена в Российских алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД. При уровне HbA1c 6,5–7,5% начинать лечение можно с метформина. При непереносимости или противопоказаниях в качестве монотерапии могут быть назначены средства, ассоциирующиеся с минимальным риском гипогликемий (ингибиторы ДПП-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), ингибиторы SGLT2). При ожирении и АГ предпочтительны агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы SGLT2. Они способствуют снижению массы тела и систолического АД. В случае непереносимости или противопоказаний к препаратам первого ряда рекомендуются сахароснижающие препараты альтернативных классов (сульфонилмочевина (СМ), глиниды, пиоглитазон, acarbose). Эффективный темп снижения HbA1c – более 0,5% за шесть месяцев¹³.

При неэффективности монотерапии метформином встает вопрос о выборе второго препарата.

Несмотря на более доступную цену по сравнению с современными препаратами и эффективное снижение уровня HbA1c, препараты СМ обладают рядом недостатков. Они ассоциируются с высоким риском гипогликемий, увеличением массы тела и недостаточной стойкостью действия. Ингибиторы SGLT2, напротив, характеризуются низким риском гипогликемий, эффективным снижением массы тела и уровня АД, а также

долгосрочным удержанием эффекта¹⁴.

Так, в рандомизированном клиническом исследовании продемонстрирован долгосрочный гликемический эффект – в течение четырех лет и хорошая переносимость дапаглифлозина в отличие от препаратов СМ, назначенных в дополнение к метформину¹⁵.

Ингибиторы ДПП-4 также по праву могут рассматриваться в качестве эффективного метода терапии СД 2 типа с низким риском развития гипогликемий. Однако при сравнении с ингибиторами SGLT2 выявляется ряд недостатков, например отсутствие влияния на АД, нейтральное воздействие на массу тела и сердечно-сосудистые риски.

Итак, ингибиторы SGLT2 в отличие от других сахароснижающих препаратов оказывают выраженное кардиопротективное действие. Однако эффективность этой группы препаратов зависит от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Следует отметить, что микроальбуминурия и снижение СКФ – независимые факторы риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа. В исследованиях не отмечено ухудшения функции почек и снижения расчетной СКФ в группах дапаглифлозина по сравнению с группами плацебо или контроля.

Результаты плацебоконтролируемого исследования дапаглифлозина (препарат Форсига®) позволяют сделать вывод, что препарат является обоснованным дополнением к метформину. Показано, что комбинация «Форсига® + метформин» лучше снижает уровень HbA1c, чем комбинация «ингибитор

¹² Cook M.N., Girman C.J., Stein P.P., Alexander C.M. Initial monotherapy with either metformin or sulphonylureas often fails to achieve or maintain current glycaemic goals in patients with type 2 diabetes in UK primary care // *Diabet. Med.* 2007. Vol. 24. № 4. P. 350–358.

¹³ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й вып. М.: УП ПРИНТ, 2017.

¹⁴ Nauck M.A., Del Prato S., Meier J.J. et al. Dapagliflozin versus glipizide 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. Vol. 34. № 9. P. 2015–2022.

¹⁵ Del Prato S., Nauck M., Durán-García 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. Vol. 17. № 6. P. 581–590.



ФОРСИГА® — самый назначаемый ИНГЛТ2, доказавший свою эффективность и безопасность в реальной клинической практике¹⁻³

3 года¹ и 60 000³ пациентов в России

Значимое снижение HbA_{1c}¹

Снижение массы тела¹

Снижение артериального давления¹

ФОРСИГА®

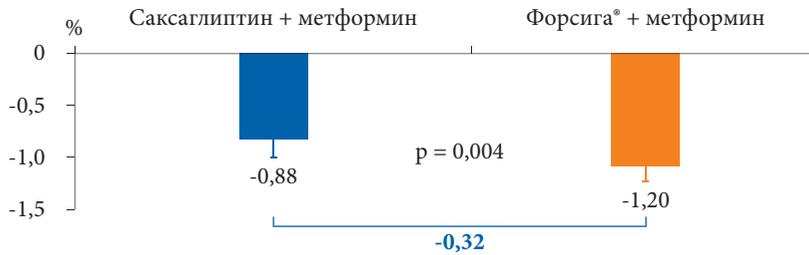
ПРОСТОЕ ДОСТИЖЕНИЕ УСПЕХА

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата ФОРСИГА™. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига® (Глифиза™). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. СОСТАВ. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит. **Активное вещество:** дапаглифлозин пропаноида моногидрат 6,150 мг, в пересчете на дапаглифлозин 5 мг. **Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магния стеарат; оболочка таблетки: Опалдрай® II желтый (повиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, краситель оксид железа желтый). **Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит. Активное вещество:** дапаглифлозин пропаноида моногидрат 12,30 мг, в пересчете на дапаглифлозин 10 мг. **Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магния стеарат; оболочка таблетки: Опалдрай® II желтый (повиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, краситель оксид железа желтый). **ОПИСАНИЕ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг.** Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне и «1427» на другой стороне. **Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.** Ромбовидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «10» на одной стороне и «1428» на другой стороне. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения — ингибитор почечных канальцев переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ: А10ВХ09. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Механизм действия.** Дапаглифлозин — мощный (константа ингибирования (K_i) 0,55 нМ), селективный обратимый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). Реабсорбция глюкозы в почечных канальцах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) продолжается, несмотря на гипергликемию. Тормозит почечный перенос глюкозы, дапаглифлозин снижает ее реабсорбцию в почечных канальцах, что приводит к выведению глюкозы почками. Результатом действия дапаглифлозина является снижение концентрации глюкозы натощак и после приема пищи, а также снижение концентрации гликолизированного гемоглобина у пациентов с СД 2.

2. Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается уже после приема первой дозы препарата, сохраняется в течение последующих 24 часов и продолжается на протяжении всей терапии. Количество глюкозы, выводимой почками за счет этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Действие дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину. Выведение глюкозы почками, вызванное дапаглифлозином, сопровождается потерей калорий и снижением массы тела. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Сахарный диабет 2 типа** в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии; добавления к терапии метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетический кетоацидоз. Почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (СКФ < 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 «петлевые» диуретики (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»), или со сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острых заболеваний (таких как желудочно-кишечные заболевания). Пожилые пациенты в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящей системы, риск снижения объема циркулирующей крови, пожилые пациенты, хроническая сердечная недостаточность, повышенное значение креатинина. **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 диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Внутри, независимо от приема пищи. **Монотерапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки. **Комбинированная терапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидионами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совмещении назначения препарата Форсига® с препаратом инсулина или препаратом, повышающим секрецию инсулина (например, производными сульфонилмочевины) может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина. **Стартовая комбинированная терапия с метформин:** рекомендуемая доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина — 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Взадействование препарата с безопасностью. Общая частота развития нежелательных явлений (краткосрочная терапия) у пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, была схожей с таковой в группе плацебо. Количество нежелательных явлений, приводящих к отмене терапии, было небольшим и сбалансированным между группами лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводящими к отмене терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг, были повышение концентрации креатинина в крови (0,4%), инфекции мочевыводящих путей (0,3%), тошнота (0,2%), головкружение (0,2%) и сыпь (0,2%). Частота развития гипогликемии зависела от типа базовой терапии, используемой в каждом исследовании. В исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформин продолжительностью до 102 недель частота развития эпизодов легкой гипогликемии была схожей (< 5%) в группах лечения, включая плацебо. Во всех исследованиях нежелательные реакции, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых исследованиях, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых исследованиях. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000) и неучтенной частоты (невозможно оценить по полученным данным). **Нежелательные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях. Инфекции и инвазии. Часто:** вульвовагинальный кандидоз и подобные инфекции половых органов, инфекции мочевыводящих путей. **Нечасто:** вульвовагинальный зуд. **Нарушения метаболизма и питания. Очень часто:** гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином). **Нечасто:** снижение ОЦК, жажда. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Нечасто:** запор. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто:** повышение потоотделения. **Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани. Часто:** боль в спине. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Часто:** диурез, полиурия. **Нечасто:** никтурия. **Лабораторные и инструментальные данные. Часто:** дислипидемия, повышение значения гемоглобина. **Нечасто:** повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Дапаглифлозин безопасен и хорошо переносится здоровыми добровольцами при однократном приеме в дозах до 500 мг (в 50 раз выше рекомендуемой дозы). Глюкоза определялась в моче после приема препарата (как минимум, в течение 5 дней после приема дозы 500 мг), при этом не выявлены случаи обезвоживания, гипотонии, электролитного дисбаланса, клинически значимого влияния на интервал QTc. Частота развития гипогликемии была схожей с частотой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с СД2, принимавших препарат однократно в дозах до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы) в течение 2 недель, частота развития гипогликемии была немного выше, чем при приеме плацебо, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных явлений, включая обезвоживание или артериальную гипотензию, была схожей с частотой в группе плацебо, при этом не выявлены клинически значимые, дозозависимые изменения лабораторных показателей, включая сывороточную концентрацию электролитов и биомаркеры функции почек. В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию, учитывая состояние больного. Выведение дапаглифлозина с помощью гемодиализа не изучено. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ.** Исследования по изучению влияния дапаглифлозина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводились. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг. По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги; по 2 или 4 блистера в картонной упаковке с инструкцией по применению или по 10 таблеток в перфорированном блистере из алюминиевой фольги; по 3 или 9 перфорированных блистеров в картонной упаковке с инструкцией по применению. Места вскрытия картонной упаковки защищены двумя защитными прозрачными бесцветными стикерами: на среднюю часть каждого стикера, ограниченную линиями отрыва, нанесен рисунок в виде желтой сетки. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** При температуре не выше 30°С, в местах, недоступных для детей. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту. Препарат Форсига не показан для лечения ожирения и артериальной гипертонии. Изменения массы тела и артериального давления были вторичными конечными точками. Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. СБЛ/КЛ: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1,2. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014; 2. Форсига: открывая новые горизонты в лечении сахарного диабета 2 типа. Пресс-релиз // Информационный интернет-портал компании «АстраЗенека» Россия для российских специалистов в сфере здравоохранения. www.az-most.ru. [Электронный ресурс]. 16 ноября 2016. URL: <https://www.az-most.ru/news/forziga-new-horizon.html>; 3. Приверженность пациентов терапии растет при участии их в программе «Карта здоровья». [Электронный ресурс]. 18.08.2017. URL: https://www.az-most.ru/support/publications/priverzennost_KC.html



Юбилейная научно-практическая конференция
«Современные проблемы и инновации в эндокринологии»



Среднее снижение HbA1c от исходного уровня на фоне приема комбинаций «саксаглиптин + метформин» и «Форсига® + метформин»

ДПП-4 (саксаглиптин) + метформин» (рисунок). Кроме того, статистически достоверно уменьшается масса тела¹⁶.

Ингибиторы SGLT2 в комплексной сахароснижающей терапии продемонстрировали эффективность во всех группах пациентов, отсутствие риска развития гипогликемий, устранение глюкозотоксичности, значимое и стойкое снижение массы тела и АД.

Что же показывают данные реальной клинической практики? В этом году на 66-й ежегодной научной сессии Американской коллегии кардиологов был представлен очередной анализ результатов исследования CVD-REAL. Это исследование представляет собой первый крупный анализ данных реальной практики о применении ингибиторов SGLT2 пациентами с СД 2 типа (более 300 000 больных из разных стран). Спектр больных СД 2 типа в выборке варьируется от не страдавших ранее сердечно-сосудистыми заболеваниями до пациентов, уже перенесших сердечно-сосудистые события.

Исследование проходило в разных когортах. В первую входили пациенты из Норвегии, Швеции, Дании, США, Великобритании, Германии. В этой когорте оценивали частоту госпитализаций вследствие развития сердечной недостаточности. Во вторую когорту входили те же страны, кроме Гер-

мании. Первичными конечными точками в исследовании в данной когорте больных были не только частота госпитализаций в связи с развитием сердечной недостаточности, но и частота смертей от любых причин.

В когортах пациентов исходные характеристики в группах другого сахароснижающего препарата и ингибиторов SGLT2 совпадали. Все больные получали кардиопротективные, антигипертензивные препараты¹⁷.

Анализ результатов исследования CVD-REAL в разных когор-

тах показал значимое снижение сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по причине сердечной недостаточности у пациентов, которые принимали ингибиторы SGLT2.

Эффекты ингибиторов SGLT2, наблюдаемые в исследовании CVD-REAL, подтверждают результаты завершённых рандомизированных контролируемых исследований.

Завершая выступление, профессор А.М. Мкртумян подчеркнул, что применение препарата Форсига® в дозе 10 мг (одна таблетка в сутки) приводит к клинически значимому и стойкому снижению уровня гликемии, массы тела и АД, способствует повышению приверженности лечению. Раннее добавление дапаглифлозина к метформину у больных СД 2 типа позволит значительно снизить сердечно-сосудистый риск и обеспечить долгосрочный контроль заболевания.

Заключение

Ингибиторы SGLT2 – новый класс противодиабетических препаратов, отличающихся механизмом регуляции гипергликемии. Их действие не зависит от уровня инсулина и гликемического статуса пациента. Дапаглифлозин – активный и высокоселективный ингибитор SGLT2 обратимого действия. Препарат Форсига® (компания «АстраЗенека») представляет собой современное антигипергликемическое средство, в состав которого входит дапаглифлозин.

В плацебоконтролируемых исследованиях препарат продемонстрировал эффективное снижение гликемии при низком

риске гипогликемий, положительное воздействие на такие факторы сердечно-сосудистого риска, как избыточная масса тела и АГ.

Преимуществом препарата Форсига® также является режим применения – один раз в сутки независимо от приема пищи в любое удобное время. Средство может использоваться как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии.

Данные завершённых клинических исследований и наблюдений в реальной клинической практике позволяют предположить, что Форсига® – перспективная опция для интенсификации сахароснижающей терапии. 🌐

¹⁶ Rosenstock J., Vico M., Wei L. et al. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. № 7. P. 1473–1478.

¹⁷ Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z. et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors) // Circulation. 2017. Vol. 136. № 3. P. 249–259.

Эндокринология