



Действовать нельзя ждать: где поставить запятую? Гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Рассмотрению стратегического подхода к терапии СД 2 типа был посвящен симпозиум «Действовать нельзя ждать: где поставить запятую? Гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа», организованный при поддержке компании «АстраЗенека» в рамках VIII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет – пандемия XXI века» (Москва, 28 февраля 2018 г.). Председатель мероприятия Михаил Борисович АНЦИФЕРОВ, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер», заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный врач г. Москвы, отметил, что от правильно поставленной запятой может зависеть исход заболевания, поэтому грамматическая задача, обозначенная в теме симпозиума, актуальна и требует решения. Свой вариант ответа представили ведущие российские эксперты в области эндокринологии, кардиологии и нефрологии. Выступающие сделали акцент на ранней и эффективной интервенции с помощью современного класса сахароснижающих препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.



Профессор, д.м.н.
А.М. Мкртумян

В настоящее время распространенность сахарного диабета (СД) достигла уровня эпидемии и продолжает неуклонно расти. Ежегодно количество страдающих СД увеличивается на 9,5 млн. К 2030 г., по прогнозам

Поздний гликемический контроль: возможно ли наверстать упущенное?

Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), их число превышает полмиллиарда^{1,2}. Как отметил заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», руководитель отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН, СД 2 типа отличается прогрессирующим течением, напоминающим принцип домино: одно нарушение

влечет за собой целую цепь изменений. Поэтому добиваться контроля над заболеванием с течением времени становится все сложнее. Результаты исследования UKPDS свидетельствуют, что эффект лечения – достижение на фоне монотерапии целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) < 7,0% – сохраняется в течение пяти лет, в дальнейшем контроль утрачивается и каждые следующие пять лет для его поддержания необходимо наращивать терапию, то есть добавлять пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) и инсулин³. Хороший гликемический контроль ассоциируется со снижением

¹ Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 1. P. 140–149.

² Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 7-й выпуск. М., 2015.

³ Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.



VIII Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет – пандемия XXI века»

риска развития осложнений. Однако макрососудистые осложнения формируются уже на стадии предиабета, микрососудистые – с началом гипергликемии⁴. «Следовательно, необходимо не только эффективное управление гликемией, но и раннее вмешательство», – подчеркнул выступающий. Исследование UKPDS доказало, что снижение уровня HbA1c на 1% (например, с 9 до 8%) в дебюте СД 2 типа приводит к уменьшению риска смерти от причин, связанных с заболеванием, на 25%, смерти от всех причин – на 7%, инфаркта миокарда – на 18%^{3, 5}. Согласно результатам исследования VADT поздняя интенсивная терапия при длительности диабета более 11 лет и высоком уровне HbA1c не оказывала значимого влияния ни на микро-, ни на макрососудистые осложнения⁶.

При выборе препарата необходимо учитывать не только его антигипергликемическую эффективность, но и экстрагликемическое действие. Речь, в частности, идет о способности влиять

на артериальную гипертензию, дислипидемию, массу тела, инсулинорезистентность, секрецию инсулина. Немаловажными являются профиль безопасности, переносимость, удобство применения, стоимость сахароснижающей терапии.

«Нет сомнений, что нужно снижать уровень глюкозы в крови возможными средствами, но цели должны быть приемлемыми и для пациента, и для врача⁷», – отметил А.М. Мкртумян.

В этой связи интерес представляют результаты плацебоконтролируемого исследования EXTENSION по оценке эффективности и безопасности ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2) дапаглифлозина у больных СД 2 типа, не достигших адекватного гликемического контроля на первоначальной сахароснижающей терапии. Общая длительность наблюдения составила 104 недели⁸.

Пациенты, включенные в 52-недельный период наблюдения и равнозначно рандомизирован-

ные на группу дапаглифлозина 10 мг/сут (n = 284) и группу плацебо (n = 284), были сопоставимы по массе тела, среднему значению HbA1c и глюкозы плазмы натощак (ГПН), скорости клубочковой фильтрации, возрасту, длительности диабета, наличию сердечно-сосудистых осложнений, а также по получаемой сахароснижающей терапии.

Добавление дапаглифлозина (препарат Форсига) к ранее применяемой терапии способствовало снижению HbA1c, массы тела, систолического артериального давления (САД), а также удержанию или улучшению результатов, достигнутых к 104-й неделе наблюдения, по сравнению с добавлением плацебо. Так, по динамике HbA1c разница между группами составила -0,35%, массы тела – -3,16 кг, САД – -2,03%.

«Таким образом, для меня вопрос о постановке запятой решен окончательно – нужно действовать, нельзя ждать!» – констатировал профессор А.М. Мкртумян, завершая выступление.

Преимущество раннего контроля гликемии: пора действовать!

Доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», к.м.н. Наталья Альбертовна ЧЕРНИКОВА в начале выступления отметила, что согласно данным IDF за 2017 г. в мире насчитывается 425 млн пациентов с СД и 352 млн лиц с предиабетом. У последних с течением времени уровень ГПН и HbA1c

возрастает, что чревато развитием поздних сосудистых осложнений. С предиабетом могут быть ассоциированы такие макрососудистые осложнения, как эндотелиальная дисфункция, застойная сердечная недостаточность, инсульт, заболевания периферических сосудов, инфаркт миокарда и ишемическая болезнь сердца. Кроме того, если не так давно СД считался болезнью пожилых



К.м.н.
Н.А. Черникова

⁴ Haffner S.M., Stern M.P., Hazuda H.P. et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? // JAMA. 1990. Vol. 263. P. 2893–2898.

⁵ Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 15. P. 1577–1589.

⁶ Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? // Diabetologia. 2009. Vol. 52. № 7. P. 1219–1226.

⁷ Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. № 1. P. 193–203.

⁸ Leiter L.A., Cefalu W.T., de Bruin T.W. et al. Long-term maintenance of efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease // Diabetes Obes. Metab. 2016. Vol. 18. № 8. P. 766–774.



людей, то, по оценке экспертов IDF, когорты пациентов помолодела. Возраст больных сахарным диабетом преимущественно варьируется от 40 до 59 лет. Поэтому ранняя инвалидизация и смертность приходится на лиц еще трудоспособного возраста.

Однако получены обнадеживающие данные: с 2007 по 2012 г. значительно увеличилось количество предотвратимых осложнений СД 2 типа. Речь, в частности, идет о ретинопатии – на 33%, ампутации нижних конечностей – на 60%, заместительной почечной терапии в связи с терминальной почечной недостаточностью – на 95%, сердечной недостаточности – на 130%, инсульте – на 106%⁹.

В связи с этим, по мнению Н.А. Черниковой, лечение СД 2 типа требует раннего вмешательства, использования проактивных подходов. Необходимо также учитывать, что чем выше исходный уровень HbA1c, тем труднее достигать цели лечения¹⁰.

Подтверждение, что ранняя активная терапия способствует профилактике микро- и макрососудистых осложнений^{3, 5}, получено при длительном наблюдении за пациентами исследования UKPDS. Получавшие интенсивную сахароснижающую терапию достигали лучшего контроля гликемии, имели более низкие показатели риска развития микро- и макрососудистых осложнений по сравне-

нию с применявшими стандартную терапию.

Однако в клинической практике отмечается тенденция откладывать интенсификацию сахароснижающей терапии у больных с декомпенсированным диабетом. Установлено, что у пациентов с HbA1c > 7,5%, получавших один ПССП, среднее время до интенсификации лечения дополнительным ПССП составляет два года, с HbA1c > 7,5% и получавших два ПССП – семь лет¹¹.

В то же время анализ базы данных страховых заявок США в отношении 11 525 пациентов с СД 2 типа, которые принимали метформин с другими ПССП или без них в течение трех месяцев и более, продемонстрировал, что ранняя интенсификация терапии связана с более значительным снижением уровня HbA1c. Новые подходы к терапии предполагают воздействие сразу на несколько патогенетических звеньев и, следовательно, использование комбинаций лекарственных средств с дополнительными механизмами действия и приемлемыми профилями безопасности.

С внедрением в клиническую практику инновационного класса сахароснижающих препаратов – ингибиторов НГЛТ-2 – интенсификация лечения с ранним использованием комбинированной терапии стала более безопасной и эффективной. Так, ингибиторы НГЛТ-2, первым представителем которых является

дапаглифлозин, характеризуются низким риском гипогликемий^{12, 13}.

Были проведены сравнительные исследования эффективности и безопасности комбинаций метформина с дапаглифлозином и метформина с производными сульфонилмочевины. Так, в многоцентровом рандомизированном исследовании на фоне терапии комбинацией «метформин + дапаглифлозин» количество сообщений хотя бы об одном эпизоде гипогликемии было более чем в десять раз меньше, чем на фоне терапии комбинацией «метформин + глипизид» – 3,5 и 40,8% соответственно.

В другом исследовании применение комбинации «метформин + дапаглифлозин» в качестве стартовой терапии через 24 недели привело к более значимому снижению HbA1c (-2,0%) и массы тела (-3,3 кг) по сравнению с монотерапией¹⁴.

Преимущества, которые демонстрирует ингибитор НГЛТ-2 дапаглифлозин, – улучшение контроля гликемии, снижение массы тела и артериального давления, безопасность в отношении гипогликемий обуславливают возможность его применения при инициации и интенсификации терапии СД 2 типа.

Завершая выступление, Н.А. Черникова отметила: «Мое мнение – не ждать, а действовать. Необходимо только соблюдать баланс между эффективностью и безопасностью терапии».

⁹ www.diabetes.org.uk/resources-s3/2017-11/state%20of%20the%20nation%202014.pdf.

¹⁰ *Esposito K., Chiodini P., Bellastella G. et al.* Proportion of patients at HbA1c target < 7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 3. P. 228–233.

¹¹ *Khunti K., Wolden M.L., Thorsted B.L. et al.* Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 11. P. 3411–3417.

¹² *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 glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 9. P. 2015–2022.

¹³ *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.

¹⁴ *Henry R.R., Murray A.V., Marmolejo M.H. et al.* Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2012. Vol. 66. № 5. P. 446–456.



VIII Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет – пандемия XXI века»

Актуальное место ингибиторов НГЛТ-2 в терапии сахарного диабета 2 типа

Заведующая кафедрой эндокринологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), д.м.н., профессор **Нина Александровна ПЕТУНИНА** начала свое выступление с краткого экскурса в историю фармакотерапии СД.

До середины 1990-х гг. лекарственный арсенал был весьма скромным: инсулин, производные сульфонилмочевины и бигуаниды. В начале XXI в. он существенно расширился благодаря акарбозе, глитазонам, глинидам, агонистам рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, глиптинам. Сегодня верхнюю ступень фармакотерапевтических возможностей по праву занимают ингибиторы НГЛТ-2, первым представителем которых стал дапаглифлозин. «Это объясняется триединством действия данного инновационного класса противодиабетических препаратов, что важно для многофакторного управления заболеванием», – отметила выступающая. Ингибиторы НГЛТ-2 регулируют гипергликемию не зависящим от инсулина и гликемического статуса пациентов способом. Кроме того, их применение способствует снижению массы тела, артериального давления^{1,2}.

Накопленная доказательная база в отношении эффективности и безопасности ингибиторов НГЛТ-2 дала основание включить

их в первую линию стартовой терапии диабета¹⁵. В современных алгоритмах лечения больных СД также сделан акцент на своевременной интенсификации лечения.

В клинической практике в силу доступности и эффективности наиболее часто используется комбинация «метформин + производные сульфонилмочевины». Однако, как показывают результаты исследований, добавление высокоселективного ингибитора НГЛТ-2 дапаглифлозина к метформину способствует более длительному удержанию гликемического контроля.

В исследовании, проведенном S. Del Prato и соавт., оценивались эффекты четырехлетней комбинированной терапии метформин + дапаглифлозин и метформин + глипизидом. Комбинация «метформин + дапаглифлозин» обеспечивала стойкое снижение уровня HbA1c по сравнению с комбинацией «метформин + глипизид» – на 0,30%¹³.

Не менее важные результаты получены в отношении динамики массы тела. Через четыре года различие между группами составило в среднем 4,38 кг в пользу дапаглифлозина.

В исследовании был подтвержден и гипотензивный эффект дапаглифлозина: устойчивое снижение САД относительно исходных значений. К концу наблюдения разница между группами по динамике САД составила -3,67 мм рт. ст.



Профессор, д.м.н.
Н.А. Петунина

В обновленных алгоритмах Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологов (2018) рекомендовано более раннее назначение ингибиторов НГЛТ-2 по сравнению с назначением ингибиторов дипептидилпептидазы 4¹⁶. Так, исследование J. Rosenstock и соавт. (2016) продемонстрировало преимущество комбинации «метформин + дапаглифлозин» над комбинацией «метформин + саксаглиптин» в отношении снижения уровня HbA1c (-1,20 против -0,88%), массы тела (-2,39 против 0,0 кг), а также артериального давления (-3,5 против -0,3 мм рт. ст.)¹⁷.

Установлено, что тяжелые гипогликемии ассоциируются с повышением сердечно-сосудистых рисков и частоты смертельных исходов от разных причин, в том числе сердечно-сосудистых. Поэтому одним из основных параметров безопасности в ряде исследований стала частота гипогликемий. С. J. Bailey и соавт. (2013) доказали, что добавление дапаглифлозина к метформину не увеличивает риск гипогликемий¹⁸.

¹⁵ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 8-й выпуск. М., 2017.

¹⁶ Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2018 executive summary // *Endocr. Pract.* 2018. Vol. 24. № 1. P. 91–120.

¹⁷ Rosenstock J. WCRDC, 2016. Poster 99.

¹⁸ Bailey C.J., Gross J.L., Hennicken D. et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial // *BMC Med.* 2013. Vol. 11. ID 43.



Важно и то, что эффективность дапаглифлозина в снижении гликемии не зависит от длительности СД 2 типа, гликемического статуса пациентов и предшествующей сахароснижающей терапии¹⁹.

Как известно, СД характеризуется прогрессирующим течением с развитием поздних осложнений. Поэтому, по мнению профессора Н.А. Петуниной, нельзя ждать такого исхода событий, следует действовать как

можно раньше. Применение ингибиторов НГЛТ-2, способствующих улучшению контроля гликемии, снижению массы тела и артериального давления, позволяет реализовать цели лечения.



Профессор, д.м.н.
В.Б. Калашников

По словам заведующего отделом кардиологии и сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», члена-корреспондента Российской академии наук, д.м.н., профессора Виктора Борисовича КАЛАШНИКОВА, на первый взгляд кажется очевидным, что цель сахароснижающей терапии – контроль гликемии, антигипертензивной – снижение артериального давления, гиполипидемической – снижение уровня холестерина, антиагрегантной терапии – снижение агрегации тромбо-

Почему при сахарном диабете 2 типа важно контролировать факторы сердечно-сосудистого риска

цитов. В действительности все гораздо сложнее. Лечение диабета представляет собой более трудную задачу в силу вовлеченности в патологический процесс разных органов и систем.

На протяжении длительного времени антиагрегантная терапия аспирином применяется для профилактики сердечно-сосудистых исходов. Так, в 1988 г. было продемонстрировано, что терапия аспирином у больных, перенесших инфаркт миокарда, снижает пятидневную сосудистую смертность на 23%²⁰.

В 2004 г. опубликованы результаты исследования CARDS по оценке эффективности первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний аторвастатином в дозе 20 мг у больных диабетом без сердечно-сосудистых заболеваний (n = 2838). На фоне такой терапии отсроченные события, связанные с ишемической болезнью сердца, снизились на 36% (с -55 до -9%), коронарная реваскуляризация – на 31% (с -59

до -16%), частота инсультов – на 48% (с -69 до -11%), смертей – на 27% (с -48 до -1%, p = 0,059)²¹. Установлено также, что снижение холестерина липопротеинов низкой плотности на 1 ммоль/л вследствие гиполипидемической терапии у лиц с риском развития крупных сосудистых событий менее 10% приводит к абсолютному уменьшению основных сосудистых событий – около 11 на 1000 в течение пяти лет, в том числе сердечно-сосудистой смерти и нефатального инфаркта миокарда²².

Гипотензивная терапия также способствует уменьшению сердечно-сосудистого риска. Результаты метаанализа 123 исследований (n = 613 815) свидетельствуют, что снижение САД на 10 мм рт. ст. ассоциируется с сокращением общей смертности на 13%²³.

Согласно результатам исследований ADVANCE, ORIGIN, VADT интенсивный контроль уровня глюкозы не оказывает достоверного влияния на час-

¹⁹ Thong K.Y., Yadagiri M., Sen Gupta P. et al. Does dapagliflozin affect the metabolic response in patients with elevated alanine aminotransferase and type 2 diabetes? The Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) nationwide dapagliflozin audit // ABCD, 2016. Oral presentation A73/P427.

²⁰ Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // Lancet. 1988. Vol. 2. № 8607. P. 349–360.

²¹ Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial // Lancet. 2004. Vol. 364. № 9435. P. 685–696.

²² Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B., Emberson J. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9841. P. 581–590.

²³ Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis // Lancet. 2016. Vol. 387. № 10022. P. 957–967.



VIII Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет – пандемия XXI века»

тоту сердечно-сосудистых событий²⁴⁻²⁶.

Только в исследовании UKPDS продемонстрирована прямая зависимость частоты смертей от уровня HbA1c. Так, его снижение на 1% способствовало уменьшению общей смертности на 14%³.

По мнению профессора В.Б. Калашникова, конечной целью сахароснижающей терапии должно быть не только снижение HbA1c, но и сокращение риска сердечно-сосудистых событий, желательно, чтобы при этом еще уменьшалась общая смертность. В настоящее время в распоряжении специалистов появились новые классы противодиабетических

препаратов, которые достоверно увеличивают продолжительность жизни пациентов с СД 2 типа.

Завершены два исследования (EMPA-REG²⁷, CANVAS²⁸), доказавшие кардиопротективные эффекты эмпаглифлозина и канаглифлозина. В ближайшем будущем будут представлены результаты исследования DECLARE по оценке влияния дапаглифлозина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений в более широкой популяции пациентов.

Интерес представляют результаты международного исследования CVD-REAL, в котором анализировались данные национальных

регистров пациентов с СД 2 типа в подавляющем большинстве без сердечно-сосудистых заболеваний, которые принимали ингибиторы НГЛТ-2 (дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин). Анализ баз данных США, Норвегии, Дании, Швеции и Великобритании (n = 215 622) показал достоверно (p < 0,001) более значимое снижение общей смертности на фоне приема ингибиторов НГЛТ-2 по сравнению с применением других сахароснижающих препаратов²⁹.

По мнению профессора В.Б. Калашникова, настало время объединить усилия кардиологов и эндокринологов и действовать.

Как повлияет сахароснижающая терапия на функцию почек

Профессор кафедры внутренних профессиональных болезней и пульмонологии, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела здоровьесберегающих технологий Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Ирина Николаевна БОБКОВА в своем выступлении сделала акцент на нефропротективных свойствах ингибиторов НГЛТ-2.

Известно, что почки играют важную роль в регуляции гомеостаза глюкозы. Речь, в частности, идет о продукции глюкозы в корковом веществе, утилизации глюкозы в мозговом веществе почек и реабсорбции глюкозы в нефронах³⁰. У здоровых лиц суточная фильтрация глюкозы составляет 180 г, и эта глюкоза практически полно-

стью реабсорбируется в проксимальном канальце нефрона. 90% профильтрованной глюкозы реабсорбируется в начальном отделе проксимального канальца (S1), остальные 10% – в конечном (S2 и S3). Повышение концентрации глюкозы в плазме крови приводит к увеличению ее фильтрации. У больных диабетом при увеличении скорости поступления глюкозы в проксимальные канальцы и превышении реабсорбтивного потенциала почек избыток глюкозы выводится с мочой.

В реабсорбции глюкозы в почках участвуют натрий-зависимые транспортеры глюкозы – НГЛТ-1 и НГЛТ-2. НГЛТ-1 в меньшей степени экспрессируется в клетках почек, причем в основ-



Профессор, д.м.н.
И.Н. Бобкова

ном в дистальных сегментах S2 и S3, где реабсорбируется порядка 10% глюкозы, не подвергшейся всасыванию в сегменте S1. Поэтому ингибирование НГЛТ-1 не представляет особого интереса с точки зрения терапевтических возможностей.

²⁴ ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S.N. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2560–2572.

²⁵ ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H.C., Bosch J. et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. № 4. P. 319–328.

²⁶ Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.

²⁷ Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.

²⁸ www.georgeinstitute.org/sites/default/files/canvas-study-results-ada-2017.pdf.

²⁹ 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.

³⁰ Cherney D.Z., Perkins B.A., Soleymanlou N. et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus // Circulation. 2014. Vol. 129. № 5. P. 587–597.



НГЛТ-2 располагается в эпителиальных клетках начального отдела проксимального канальца нефрона – в S1-сегменте, где реабсорбируется до 90% глюкозы.

Вследствие функциональной активности НГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа значимо возрастает реабсорбция глюкозы почками. Поэтому ингибирование НГЛТ-2 стало новым подходом к лечению пациентов с СД 2 типа^{31,32}.

Новый подход к терапии СД 2 типа основан на развитии лекарственно-индуцированной глюкозурии и снижении почечного порога глюкозы с помощью ингибиторов НГЛТ-2. Далее профессор И.Н. Бобкова пояснила, что при сахарном диабете проксимальные канальцы максимально используют свои возможности для реабсорбции глюкозы, которых все равно не хватает, что чревато развитием неспецифического воспаления.

Ингибирование НГЛТ-2 позволяет уменьшить реабсорбцию глюкозы почками, что приводит к выведению в среднем до 70 г глюкозы в сутки и снижению гипергликемии и глюкозотоксичности.

Не менее важно, что ингибирование глюкозо-натриевого котранспортера 2 типа одновременно способствует блокированию транспорта натрия. Это позволяет улучшить регуляцию гемодинамики почек. Ее нарушение в сочетании с развитием клубочковой гиперfiltrации признано одним из основных механизмов поражения почек.

Установлено, что применение ингибиторов НГЛТ-2 у больных диабетом уменьшает клубочковую гиперfiltrацию через восстановление обратной тубулогломерулярной связи³⁰. Таким

образом, помимо прямого сахароснижающего эффекта ингибиторы НГЛТ-2 обладают натрийуретическим действием.

Ингибирование НГЛТ-2 усиливает выведение мочевой кислоты с мочой. В клинических исследованиях на фоне применения ингибиторов НГЛТ-2 отмечалось устойчивое снижение уровня мочевой кислоты в плазме. Так, терапия дапаглифлозином способствовала снижению уровня мочевой кислоты на 36,0–41,5 мкмоль/л^{33,34}.

Таким образом, потенциальные нефропротективные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 можно подразделить на прямые и непрямые. Прямой защитный эффект заключается в уменьшении гиперfiltrации, глюкозотоксичности (гипертрофии, цитокиновый ответ), гиперурикемии, камнеобразования. Непрямой – в улучшении гликемического контроля, повышении чувствительности к инсулину, снижении артериального давления, массы тела и массы жировой ткани³⁵.

Накопленная доказательная база позволяет сделать вывод о хорошем профиле безопасности дапа-

глифлозина в отношении функции почек. Использование дапаглифлозина в качестве монотерапии у больных СД 2 типа в исследованиях (шесть месяцев и два года) не приводило к значимым и стойким изменениям расчетной скорости клубочковой filtration. В исследовании длительностью четыре года у пациентов с СД 2 типа, получавших дапаглифлозин в комбинации с метформином, функция почек не изменялась на протяжении всего периода наблюдения¹³.

Исследования продолжаются: в 2019 г. завершится исследование DECLARE, в 2020 г. – DAPA-CKD. В них также будет оцениваться влияние дапаглифлозина на почечные исходы.

Профессор И.Н. Бобкова выразила надежду, что результаты исследований смогут еще раз подтвердить необходимость ранней интенсификации терапии СД 2 типа, в том числе с помощью такого перспективного класса сахароснижающих препаратов, как ингибиторы НГЛТ-2. Поэтому, по мнению выступающей, следует действовать, а не выжидать.

Заключение

Резюмируя сказанное, председатель симпозиума профессор М.Б. Анциферов отметил высокую значимость затронутых проблем и предложил другую формулировку главной темы симпозиума: «Действовать! Нельзя ждать!» Преимущества нового класса препаратов очевидны. Ингибитор НГЛТ-2 дапаглифлозин (препарат Форсига) помимо значимого снижения гликированного гемоглобина, устранения глюко-

зотоксичности и снижения массы тела оказывает натрийуретический эффект, умеренно снижает артериальное давление, что может способствовать профилактике развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективность и профиль безопасности дапаглифлозина (препарат Форсига) обуславливают целесообразность его использования как при инициации, так и при интенсификации терапии СД 2 типа. Ⓢ

³¹ Wright E.M. Renal Na(+)-glucose cotransporters // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2001. Vol. 280. № 1. P. F10–18.

³² Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A., Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of filtered glucose load in humans // Diabetes. 2013. Vol. 62. № 10. P. 3324–3328.

³³ Chino Y., Samukawa Y., Sakai S. et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria // Biopharm. Drug Dispos. 2014. Vol. 35. № 7. P. 391–404.

³⁴ Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials // Ann. Med. 2012. Vol. 44. № 4. P. 375–393.

³⁵ Thomas M.C. Renal effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes // Ther. Adv. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 5. № 3. P. 53–61.

ФОРСИГА®



ГЛЮКОЗА УХОДИТ, РЕЗУЛЬТАТ ПРИХОДИТ



Значимое снижение HbA1c¹



Стабильное снижение массы тела^{1*}



Снижение артериального давления^{1*}



Сокращенная информация по медицинскому применению препарата ФОРСИГА™. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига® (Глюкоза™). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **СОСТАВ. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит. Активное вещество:** дапаглифлозин пропаноиловая моногидрат 6,150 мг, в пересчете на дапаглифлозин 5 мг. **Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магния стеарат, оболочка таблетки: Опалдрай®. **И желтый (поливинилпиррольный спирт частично гидролизированный, 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 желтого цвета, с гравировкой «10» на одной стороне и «1428» на другой стороне. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения — ингибитор натрий/глюкозного транспорта 2 типа. **Код АТХ: A10BX09. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Механизм действия.** Дапаглифлозин — ингибитор (конформа ингибитор) (K0,55 нМ), селективный обратный 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. Кровяная почечная переносимость глюкозы, дапаглифлозин снижает её реабсорбцию в почечных канальцах, что приводит к выведению глюкозы почками. Результатом действия дапаглифлозина является снижение концентрации глюкозы в моче и после приема пищи, а также снижение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов с СД2. Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается в группе лечения. Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическому упражнению для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, добавление в терапию метформин, производным сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидиндионами, 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. Диабетической 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 лекарственных взаимодействий»), или со сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острой задержки жидкости (таких как ишемично-кардиальное заболевание). Пожилые пациенты в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, риск снижения объема циркулирующей крови, пожилые пациенты, хроническая сердечная недостаточность, повышенное значение гематокрита. **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 диагностики беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Внутрь, независимо от приема пищи. **Мониторинг:** 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, производным сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидиндионами, 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 совместном назначении препарата Форсига® с препаратом инсулина или препаратом, повышающим секрецию инсулина (например, с производным 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 доза метформина следует увеличить. **ПУБЛИЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Краткий обзор профиля безопасности.** Общая частота развития нежелательных явлений (краткосрочная терапия) у пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, была сопоставима с таковой в группе плацебо. Количество нежелательных явлений, приводящих к отмене терапии, было небольшим и сбалансированным между группами лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводившими 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 исследовании дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформин продолжительностью до 102 недель частота развития гипогликемии легкой гипогликемии была сопоставима (< 5%) в группе лечения, включая плацебо. Во всех исследованиях эпизоды легкой гипогликемии отмечены нечасто, и их частота была сопоставима между группой дапаглифлозина и плацебо. В исследовании дапаглифлозина в качестве добавления к препарату сульфонилмочевины или препарату инсулина отмечена более высокая частота гипогликемии. Имеются редкие нежелательные реакции, отличающиеся плацебо-контролируемых клинических исследований. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей таблицы: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000) и неизвестной частоты (невозможно оценить по полученным данным). **Нежелательные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях. Инфекции и инвазии:** Частота: вульвовагинальный баланит и подобные инфекции половых органов, инфекция мочевыводящих путей. **Нечасто:** вульвовагинальный зуд, **Нарушения метаболизма и питания:** Очень часто: гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином). **Нечасто:** снижение ОЦК, жажда. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** **Нечасто:** запор. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** **Нечасто:** повышение потливости. **Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:** **Часто:** боль в спине. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** **Часто:** дисурия, полиурия. **Нечасто:** никтурия. **Лабораторные и инструментальные данные.** **Часто:** дислипидемия, повышение значения гематокрита. **Нечасто:** дислипидемия, повышение значения гематокрита. **Нечасто:** повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Дапаглифлозин безопасен при хорошо переносимости здоровыми добровольцами при однократном приеме в дозах до 500 мг (в 50 раз выше рекомендуемой дозы). Глюкоза определяется в моче после приема препарата (как минимум, в течение 5 дней после приема дозы 500 мг), при этом не выявлены случаи обезвоживания, гипонатриемии, электролитного дисбаланса, клинически значимого влияния на интервал QTc. Частота развития гипогликемии была сопоставима 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 сопоставима с частотой при приеме плацебо, при этом не выявлено клинически значимых, дозозависимых изменений лабораторных показателей, включая сверхнормальную концентрацию электролитов и биомаркеров функции почек. В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию, учитывая состояние больного. Выведение дапаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ.** Исследования по изучению влияния дапаглифлозина на способность управлять 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 блистера в картонной упаковке с инструкцией по применению. Места вскрытия картонной упаковки защищены прозрачными бесцветными стикерами; на среднюю часть каждого стикера, на среднюю часть каждого стикера, нанесен рисунок в виде желтой сетки. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** При температуре не выше 30°С, в сухом, недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. Не применять по истечению срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту.**

*Препарат Форсига не показан для лечения ожирения и артериальной гипертензии. Изменения массы тела и артериального давления были вторичными конечными точками клинических исследований. Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

СВЛП/01. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1-5. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014;

ООО АстраЗенка Фармасьютикалз: Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru
FOR-RU-4038-11/05/2018

Реклама

AstraZeneca