



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Форсига – уникальный подход к лечению больных сахарным диабетом типа 2 на всех этапах прогрессирования заболевания

А.М. Мкртумян

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

В настоящее время пациентам с сахарным диабетом типа 2 стал доступен еще один способ управления заболеванием – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Это препараты с инновационным инсулиннезависимым механизмом действия на уровне почек.

В России первым представителем данного класса стал дапаглифлозин (Форсига). В плацебоконтролируемых исследованиях фазы IIb/III дапаглифлозин как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии продемонстрировал эффективное снижение гликемии при низком риске гипогликемий. Дополнительными преимуществами препарата являются снижение массы тела и артериального давления без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений.

В данной статье рассматриваются эффекты дапаглифлозина на факторы сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, дапаглифлозин, сердечно-сосудистые заболевания

Введение

Сахарный диабет (СД) – огромная медико-социальная проблема, решение которой становится вызовом всему мировому сообществу. Несмотря на огромный арсенал эффективных лекарственных препаратов, современных технологий, постоянно совершенствующихся образовательных и профилактических методик, человечество проигрывает борьбу с СД и его осложнениями, приводящими к инвалидизации и преж-

девременной смерти. Так, по данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), в 2010 г. в мире насчитывалось 285 млн больных, в 2013-м – уже 382 млн, в 2015-м – 415 млн. Не стоит забывать, что 85–90% из них – пациенты с СД типа 2. При этом у половины заболевание остается невыявленным [1–3].

Основная причина смерти пациентов с СД типа 2 – сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Необходимо отметить, что

СД типа 2 сам по себе является фактором риска развития ССЗ [4, 5], а при сочетании ССЗ и диабета смертность увеличивается в несколько раз [6]. В 2015 г. в мире зарегистрировано 5 млн смертей, причиной которых стал СД. Эта цифра оказалась гораздо выше количества смертей от СПИДа, туберкулеза и малярии вместе взятых [3]. Часто пациенты с СД типа 2 имеют несколько сопутствующих заболеваний, что повышает риск развития ССЗ. У 71% пациентов отмечена артериальная гипертензия, 65% – дислипидемия, 85% – избыточная масса тела или ожирение [7, 8].

На сегодняшний день нет неопровержимых доказательств того, что контроль гликемии снижает частоту сердечно-сосудистых событий и смерти [9–12]. Кроме того, существует опасение, что интенсивное снижение глюкозы или использование некоторых сахароснижающих препаратов может привести к неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам [13]. Именно поэтому для снижения сердечно-сосудистой смертности среди пациентов с СД типа 2 необходимы активная профилактика и лечение ССЗ.

Наличие большого количества факторов риска развития ССЗ у таких больных обуславливает многофакторный подход к тера-



пии [14, 15]. Он включает контроль артериального давления, уровня липидов, снижение массы тела, отказ от курения и назначение антитромбоцитарной терапии, если таковая необходима.

К сожалению, приходится констатировать, что, несмотря на предпринимаемые меры и большой арсенал препаратов, лишь небольшое количество пациентов достигает целей лечения [16].

В связи с вышесказанным представляется актуальным создание такого лекарственного средства, которое помимо эффективного контроля гликемии воздействовало на дополнительные факторы риска ССЗ.

В настоящее время такие препараты появились. Это ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). Их отличает инновационный инсулин-независимый механизм действия на уровне почек.

В России первым представителем данного класса препаратов стал дапаглифлозин (Форсига). Дапаглифлозин ингибирует НГЛТ-2 в проксимальных отделах почечных канальцев. Поскольку данный транспортер является основным переносчиком глюкозы, участвующим в ее реабсорбции в почечных канальцах, его ингибирование приводит к снижению реабсорбции глюкозы в почках, увеличению глюкозы в моче и выведению избытка глюкозы из организма. Результат действия дапаглифлозина – снижение концентрации глюкозы натощак и после приема пищи, а также уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [17].

Дапаглифлозин и гликемический контроль

Гипергликемия считается мощным независимым фактором риска развития ССЗ. Частота сердечно-сосудистых событий ассоциируется с более высокими показателями HbA1c. Следовательно, контроль гликемии может повлиять на прогрессирование ССЗ и частоту смертей от них [18–20].

Результаты проспективно-го наблюдательного исследо-

вания с участием пациентов с СД типа 2 показали, что снижение уровня HbA1c на 1% сопровождается сокращением риска смерти, а также микро- и макрососудистых осложнений, приводящих к развитию инфаркта миокарда, ишемического инсульта и сердечной недостаточности (рис. 1) [18].

Дапаглифлозин прежде всего сахароснижающий препарат, который продемонстрировал эффективность в отношении гликемического контроля как в виде моно-, так и в виде комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами.

В настоящее время дапаглифлозин зарегистрирован для мо-

нотерапии СД типа 2, стартовой комбинированной терапии с метформином (МЕТ), при отсутствии адекватного гликемического контроля в качестве дополнительного препарата к МЕТ, производным сульфонилмочевинны (СМ) (в том числе в комбинации с МЕТ), тиазолидинионам, ингибиторам дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) (в том числе в комбинации с МЕТ), препаратам инсулина (в том числе в комбинации с одним или двумя пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП)) [17]. Данные, характеризующие сахароснижающую эффективность дапаглифлозина, представлены на рис. 2 [21–26].

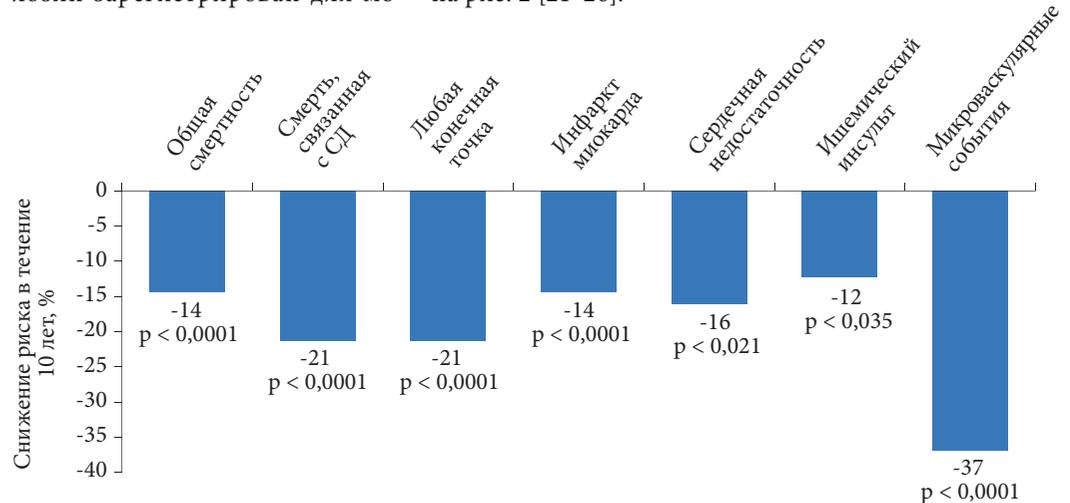
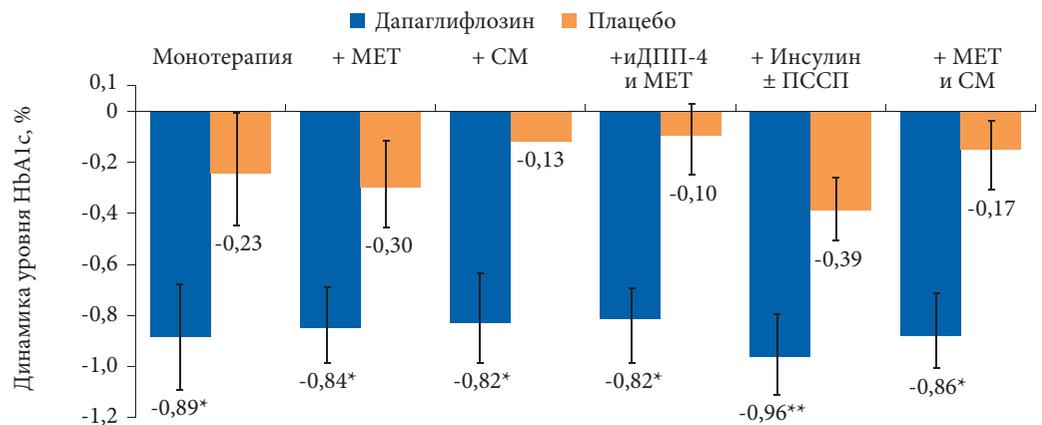


Рис. 1. Снижение микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с СД типа 2 при уменьшении уровня HbA1c на 1%



* p < 0,0001. ** p < 0,001.

Рис. 2. Изменение уровня HbA1c от исходных значений к 24-й неделе в различных исследованиях дапаглифлозина в дозе 10 мг



Кроме того, дапаглифлозин продемонстрировал эффективность в отношении длительного контроля гликемии – на протяжении четырех лет [27].

Некоторые исследователи полагают, что высокий постпрандиальный уровень и значительная вариабельность гликемии в течение суток вносят свой вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений и увеличение сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СД типа 2 [28]. Следовательно, снижение постпрандиальной гликемии, отмеченное при приеме дапаглифлозина, способно повлиять и на сердечно-сосудистые риски [29, 30].

Гипогликемия

Гипогликемия как следствие интенсификации терапии может повысить риск развития сердечно-сосудистых событий, госпитализации и общей смертности [31, 32]. Поскольку реабсорбция глюкозы в почках не зависит от инсулина и его эффектов, применение дапаглифлозина не приводит к дополнительному риску гипогликемии. Так, частота ее эпизодов при приеме препарата в качестве монотерапии или добавлении его к МЕТ сопоставима с таковой для плацебо – не более 5% [21, 22]. В случае комбинированной терапии с производными СМ или инсулином отмечена более высокая частота гипогликемии [17].

Поэтому может потребоваться снижение их дозы [17].

Негликемические эффекты дапаглифлозина на факторы сердечно-сосудистого риска

Проведенные исследования показали, что дапаглифлозин влияет и на другие факторы сердечно-сосудистого риска, такие как инсулинорезистентность, артериальное давление и масса тела.

Влияние на инсулинорезистентность

Установлено, что выведение глюкозы с мочой опосредованно способствует снижению инсулинорезистентности и увеличению чувствительности периферических тканей к инсулину. Так, через две недели приема дапаглифлозина инсулинопосредованная утилизация глюкозы выросла на 18%. Вероятнее всего, это результат уменьшения глюкозотоксичности и восстановления функции бета-клеток [33]. Поскольку инсулинорезистентность и, как следствие, гиперинсулинемия ассоциируются с прогрессированием атеросклероза [34], улучшение чувствительности к инсулину и/или снижение инсулина в плазме может положительно повлиять на сердечно-сосудистые исходы.

Снижение артериального давления

Анализ данных 12 плацебоконтролируемых исследований показал,

что терапия дапаглифлозином в дозе 10 мг в течение 24 недель по сравнению с терапией плацебо снижает систолическое (-4,4 против -0,9 мм рт. ст.) и диастолическое (-2,1 против -0,5 мм рт. ст.) артериальное давление (АД) [17]. В прямом сравнительном исследовании дапаглифлозина и СМ (при добавлении к МЕТ) разница в снижении систолического АД (САД) между группами составила -3,67 мм рт. ст. при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) -5,92... -1,41. Достигнутый результат сохранялся в течение четырех лет (рис. 3) [27].

При применении дапаглифлозина в дозе 10 мг в сутки (по сравнению с плацебо) у пациентов с СД типа 2 и артериальной гипертензией, получавших блокаторы рецепторов ангиотензина II или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, в том числе в комбинации с другим гипотензивным препаратом, через 12 недель терапии зафиксировано снижение САД на 4,3 мм рт. ст. (95% ДИ -6,5... -2,0, $p = 0,0002$). При этом показатели HbA1c уменьшились на 0,61% ($p < 0,0001$) [35]. Необходимо отметить, что уменьшение АД не сопровождалось увеличением частоты сердечных сокращений.

У пациентов с артериальной гипертензией и исходным САД более 140 мм рт. ст. зафиксировано более выраженное снижение

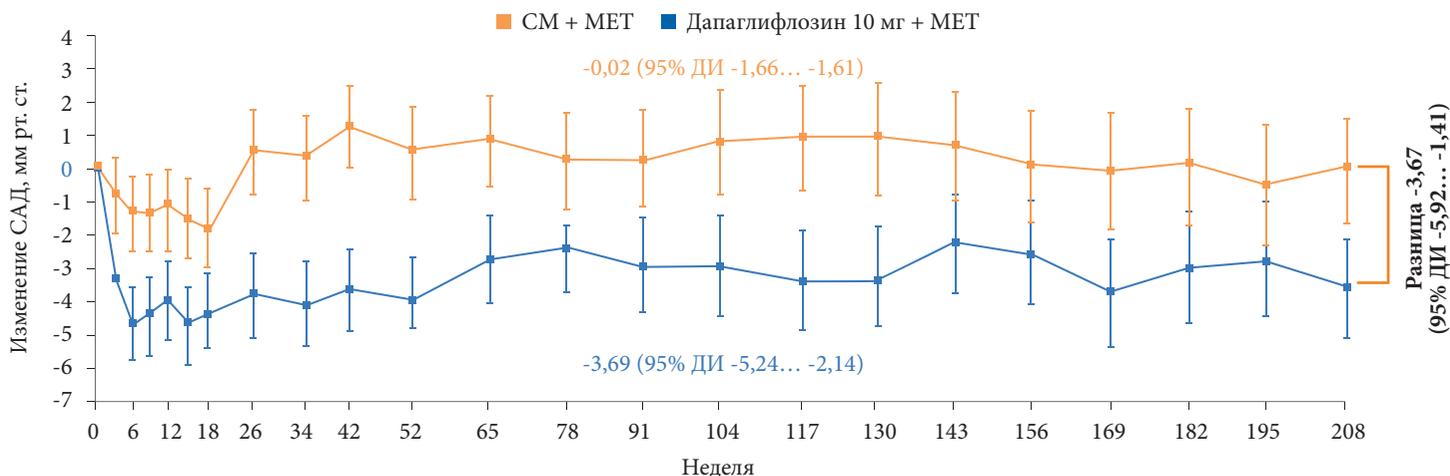


Рис. 3. Динамика САД на фоне применения дапаглифлозина в течение четырех лет (208 недель) наблюдения



АД. Так, в основной группе указанный показатель уменьшился на 13,0–14,4 мм рт. ст., в группе сравнения – на 8,0–11,2 мм рт. ст. ($p < 0,001$) [36].

Механизм снижения АД на фоне терапии дапаглифлозином до конца не ясен. Исследователи связывают полученные результаты с умеренным диуретическим и натрийуретическим эффектами препарата, а также снижением массы тела [37, 38].

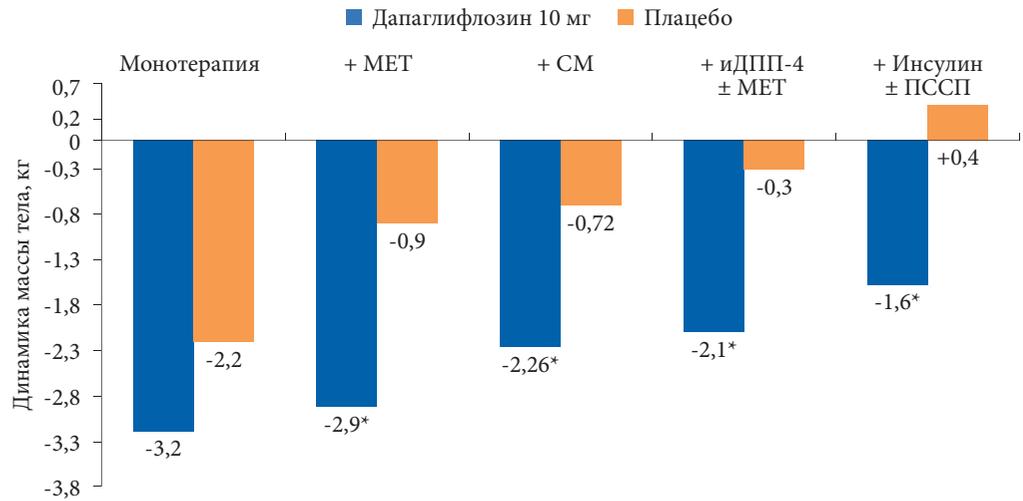
Отсутствие увеличения частоты сердечных сокращений при снижении АД можно объяснить уменьшением тонуса симпатической нервной системы. Однако нельзя исключить влияния других нейрогуморальных факторов [39].

Воздействие на массу тела

Выведение глюкозы почками сопровождается потерей калорий и снижением массы тела. Прием дапаглифлозина в дозе 10 мг в течение 12 недель способствовал выведению до 70 г глюкозы в сутки, что соответствует 280 ккал. Результаты исследований свидетельствуют о статистически достоверном снижении массы тела при приеме дапаглифлозина по сравнению с приемом плацебо (рис. 4) [21–23, 25, 40, 41].

Снижение массы тела приводит к снижению сердечно-сосудистого риска [42]. Однако наибольший интерес в этом отношении представляет возможность влияния на висцеральную жировую ткань. Висцеральное ожирение связано с повышением риска развития СД типа 2, сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности вследствие влияния цитокинов жировой ткани на прогрессирование атеросклероза [43, 44].

Оценка воздействия дапаглифлозина на жировую ткань проводилась у пациентов с СД типа 2, не контролируемым метформином. Больных ($n = 182$) рандомизировали на две группы: дапаглифлозина и плацебо. Исходно масса тела участников в среднем составила 91,5 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 31,9 кг/м², что соот-



* $p < 0,001$.

Рис. 4. Снижение массы тела через 24 недели в исследованиях дапаглифлозина

ветствует ожирению первой степени. Через два года масса тела в группе дапаглифлозина в среднем снизилась на 4,54 кг (95% ДИ -5,43... -3,66), причем на 2,8 кг за счет жировой ткани. Окружность талии уменьшилась на 5,0 см. Состав тела оценивался по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

При использовании магнитно-резонансной томографии у указанных пациентов выявлено снижение как висцеральной, так и подкожной жировой ткани (рис. 5) [45].

Таким образом, дапаглифлозин способствует снижению массы тела преимущественно за счет снижения объема жировой ткани. Это принципиальное отличие иНГЛТ-2 от других классов сахароснижающих препаратов [46].

Дапаглифлозин и функция почек

Микроальбуминурия и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – независимые факторы риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД типа 2 [47, 48]. В исследованиях длительностью до четырех лет (208 недель) не отмечено ухудшения функции почек и снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) в группах дапаглифлозина по сравнению с группами плацебо или контроля [27, 49].

Сердечно-сосудистая безопасность

В настоящее время сердечно-сосудистая безопасность сахароснижающей терапии ставится во главу угла. Многие современные сахароснижающие препараты уже подтвердили ее – исследования SAVOR, EXAMINE, TECOS [9–11]. В 2015 г. опубликованы результаты первого исследования по сердечно-сосудистым исходам терапии препаратами класса иНГЛТ-2. Они продемонстрировали преимущество

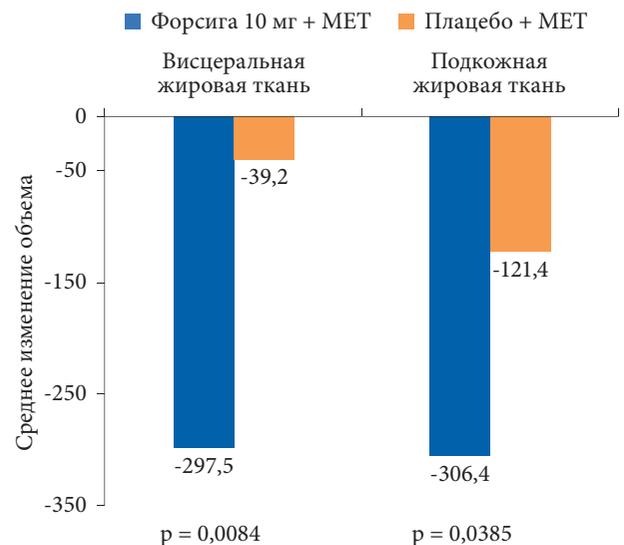


Рис. 5. Изменение объема жировой ткани через два года наблюдения



иНГЛТ-2 в отношении снижения сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности [50].

В соответствии с требованиями Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA), вступившими в силу в 2008 г. [51], для оценки сердечно-сосудистой безопасности дапаглифлозина проведен анализ данных 21 исследования фазы IIb/III длительностью до 50 месяцев (n = 9339), где были учтены риски развития крупных сердечно-сосудистых

событий: смерти от ССЗ, инфаркта миокарда, ишемического инсульта и госпитализации по причине нестабильной стенокардии (рис. 6). В анализ сердечно-сосудистых исходов был также включен показатель «госпитализация по причине сердечной недостаточности». Сердечно-сосудистые события идентифицировали по сообщениям о нежелательных явлениях. Данные предоставлялись в слепом режиме с независимым их подтверждением [52].

Статистически значимого отклонения не зафиксировано.

Для первичной составной конечной точки (смерти от ССЗ, инфаркта миокарда, ишемического инсульта и госпитализации по причине нестабильной стенокардии) отношение рисков (ОР) между группами дапаглифлозина и контроля составило 0,787 (95% ДИ 0,579–1,070), для вторичной комбинированной конечной точки (смерти от ССЗ, инфаркта миокарда, ишемического инсульта, госпитализации по причине нестабильной стенокардии и сердечной недостаточности) – 0,758 (95% ДИ 0,581–0,988). Таким образом, риск ССЗ у пациентов с СД типа 2, принимавших дапаглифлозин, не увеличился.

Отдельные компоненты комбинированных конечных точек представлены на рис. 7.

Для каждого компонента комбинированной точки ОР менее или равно 1, что свидетельствует об отсутствии увеличения риска таковых. ОР 0,57 для инфаркта миокарда и 0,36 для госпитализации по причине сердечной недостаточности позволяет сделать вывод о потенциальных преимуществах дапаглифлозина и снижении риска их развития у пациентов с СД типа 2 [52].

Полученные данные были дополнительно проанализированы в зависимости от наличия у пациентов, включенных в исследования, ССЗ в анамнезе. Данная группа составила примерно треть участников. Характеристика пациентов представлена в таблице.

У пациентов с ССЗ в анамнезе не было зарегистрировано повышения риска развития коронарных и цереброваскулярных событий [53].

Однако все вышеперечисленные исследования, за исключением одного, были инициированы для оценки прежде всего сахароснижающей эффективности дапаглифлозина. Оценка влияния на массу тела и АД были вторичными конечными точками, а сердечно-сосудистые события регистрировались как нежелательные явления. Поэтому для подтвержде-

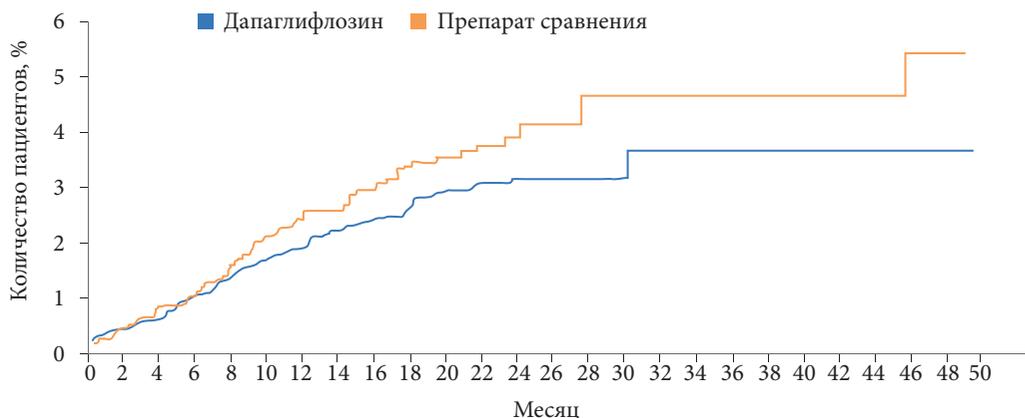


Рис. 6. Риск наступления крупного сердечно-сосудистого события при приеме дапаглифлозина и препарата сравнения по данным метаанализа 21 исследования фазы IIb/III

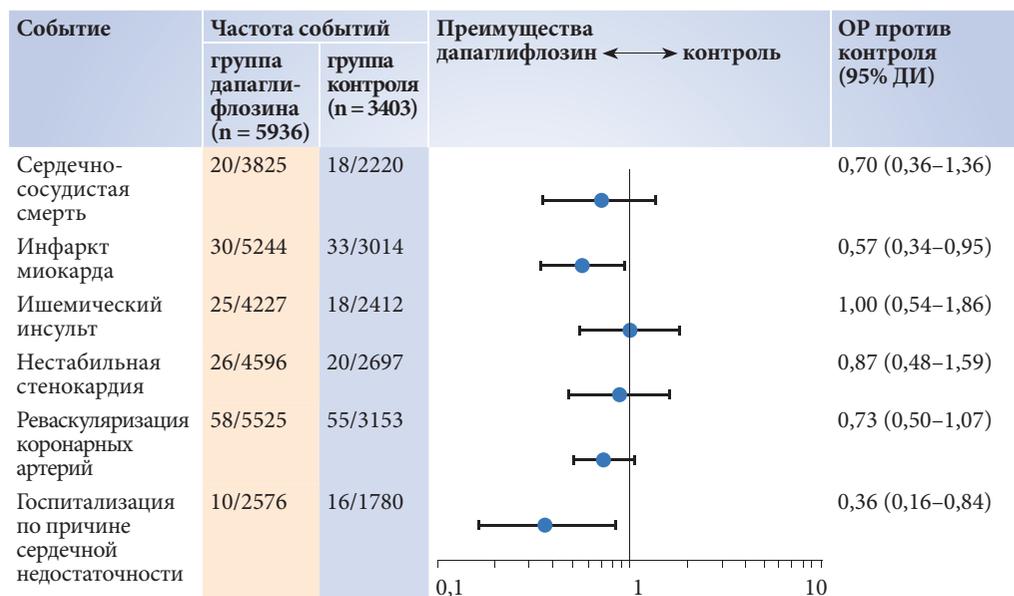


Рис. 7. Компоненты комбинированных конечных точек по результатам анализа данных 21 исследования фазы IIb/III

ДЛЯ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА

ФОРСИГА®

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ ингибитор
SGLT2 с 4-летней доказанной
эффективностью и безопасностью ¹

- Значимое снижение HbA_{1c} ¹⁻⁴
- + Стабильное снижение массы тела ¹⁻⁴
- + Снижение артериального давления ¹⁻⁴
- + Низкий риск гипогликемии ¹⁻⁴



1 таблетка в сутки, в любое время,
независимо от приема пищи²


форсига
(дапаглифлозин) таблетки 10 мг
простое достижение успеха



Сокращенная информация по медицинскому применению препарата ФОРСИГА™. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига™ (Forxiga™). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **СОСТАВ. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит. Активное вещество:** дапаглифлозина пропандиола моногидрат 6,150 мг, в пересчете на дапаглифлозин 5 мг. **Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магния стеарат; оболочка таблетки: Опадрай® II желтый (поливинилпиррольный спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, краситель оксид железа желтый). **Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит. Активное вещество:** дапаглифлозина пропандиола моногидрат 12,30 мг, в пересчете на дапаглифлозин 10 мг. **Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магния стеарат; **оболочка таблетки:** Опадрай® II желтый (поливинилпиррольный спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, краситель оксид железа желтый). **ОПИСАНИЕ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг.** Крутые 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 натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** А10ВХ09. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Механизм действия.** Дапаглифлозин — мощный (константа ингибирования (Ki) 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. Тормозя почечный перенос глюкозы, дапаглифлозин снижает её 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 гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД2. 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 метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндиолами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформином), 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 метформином, 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). **СОСТОРОЖНОСТЬ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящей системы, 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 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.** Внутрь, 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 метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндиолами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформином), 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 метформином:** 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. Краткий обзор профиля безопасности.** 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, приведших 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 исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформином продолжительностью до 102 недель частота развития эпизодов легкой гипогликемии была схожей (< 5%) в группах лечения, включая плацебо. Во всех исследованиях эпизоды тяжелой 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. Ниже представлены нежелательные реакции, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических 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 неуточненной частоты (невозможно оценить по полученным данным). **Нежелательные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях. Инфекции и инвазии. Часто:** вульвовагинит, 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:** повышенное потоотделение. **Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани. Часто:** боль в спине. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Часто:** дизурия, полиурия. **Нечасто:** никтурия. **Лабораторные и инструментальные данные. Часто:** дислипидемия, повышение значения гематокрита. **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 выявлено клинически значимых, дозозависимых изменений лабораторных показателей, включая сывороточную 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 к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось. **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 пачке с инструкцией по применению или по 10 таблеток в перфорированном блистере из алюминиевой фольги; по 3 или 9 перфорированных блистеров в картонной пачке с инструкцией по применению. Места вскрытия картонной пачки заклеены 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°C, 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 гипертензии. Изменения массы тела и артериального давления были вторичными конечными точками.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Информация предоставлена только для медицинских работников. ССЫЛКИ: 1. DeI Prato S, et al. Diabetes Obes Metab. 2015 Jun;17(6):581-90; 2. 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; 3. Bailey CJ, et al. Lancet 2010;373:2223-33; 4. Bailey CJ, et al. BMC Med 2013;11:43; 5. Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год. // Сайт Правительства России [Электронный ресурс], 13.01.2016. URL: <http://government.ru/docs/21361/>



Таблица. Исходные характеристики пациентов, включенных в анализ данных по сердечно-сосудистой безопасности дапаглифлозина (в виде средних величин)

Показатели	Все пациенты		Пациенты с ССЗ в анамнезе	
	группа дапаглифлозина (n = 5936)	группа контроля (n = 3403)	группа дапаглифлозина (n = 1856)	группа контроля (n = 1358)
Возраст, лет	56,9	58,2	62,4	62,9
Возраст ≥ 65 лет, %	24,0	28,8	40,9	43,1
ИМТ, кг/м ²	31,3	31,6	32,4	32,5
Длительность СД, лет	6,9	7,6	11,1	11,2
ССЗ, %	31,3	39,9	100,0	100,0
Артериальная гипертензия, %	65,7	71,9	89,8	92,8
Хроническая сердечная недостаточность, %	4,0	4,8	12,8	12,1
Курение, %	43,3	46,3	53,3	56,4
рСКФ, %:				
< 30 мл/мин/1,73 м ²	0,2	0,2	0,3	0,3
от ≥ 30 до < 60 мл/мин/1,73 м ²	11,3	11,4	19,1	18,1
от ≥ 60 до < 90 мл/мин/1,73 м ²	52,4	52,7	57,9	56,8
≥ 90 мл/мин/1,73 м ²	36,2	35,7	22,8	24,7

дения действия дапаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД типа 2 необходимо проведение специального исследования. В настоящее время уже закончен набор участников в крупнейшее многоцентровое рандомизированное исследование по сердечно-сосудистой безопасности дапаглифлозина – DECLARE-TIMI58. В него включено более 17 000 пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность и сердечно-сосудистая смерть. Период наблюдения составит около 4,5 года. Помимо сердечно-сосудистых событий будет изу-

чена долгосрочная безопасность дапаглифлозина, в том числе в отношении функции почек [54].

Вывод

Большинство больных СД типа 2 во всем мире не достигают своих целевых показателей гликемии, массы тела и АД. Дапаглифлозин (иНГЛТ-2) представляет собой новый инструмент для лечения таких пациентов на всех этапах заболевания независимо от сохранности функции бета-клеток и собственной секреции инсулина. Препарат не только всесторонне контролирует уровень гликемии, но и оказывает положительное воздействие на такие факторы

сердечно-сосудистого риска, как избыточная масса тела и артериальная гипертензия. Применение дапаглифлозина в дозе 10 мг (одна таблетка в сутки) приводит к клинически значимому и стойкому снижению уровня гликемии, массы тела и АД. Режим применения препарата – один раз в сутки независимо от приема пищи в любое удобное время – может повысить приверженность пациентов лечению, что в свою очередь способно существенно повлиять на достижение целевых уровней глюкозы в крови, удержание контроля над заболеванием и, как следствие, снизить риск развития его поздних осложнений. ☺

Литература

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 5th ed., 2011.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed., 2013.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th ed., 2015.
4. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9733. P. 2215–2222.
5. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management // JAMA. 2002. Vol. 287. № 19. P. 2570–2581.
6. Di Angelantonio E., Kaptoge S., Wormser D. et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality // JAMA. 2015. Vol. 314. № 1. P. 52–60.
7. www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/2014StatisticsReport.html.
8. www.cdc.gov/diabetes/statistics/comp/fig7_overweight.htm.
9. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 3. P. 232–242.



10. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 14. P. 1327–1335.
11. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 14. P. 1317–1326.
12. 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.
13. Udell J.A., Cavender M.A., Bhatt D.L. et al. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials // Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. Vol. 3. № 5. P. 356–366.
14. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. № 6. P. 1364–1379.
15. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. № 39. P. 3035–3087.
16. Stark Casagrande S., Fradkin J.E., Saydah S.H. et al. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988–2010 // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. № 8. P. 2271–2279.
17. 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.
18. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // BMJ. 2000. Vol. 321. № 7258. P. 405–512.
19. Elley C.R., Kenealy T., Robinson E., Drury P.L. Glycated haemoglobin and cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes: a large prospective cohort study // Diabet. Med. 2008. Vol. 25. № 11. P. 1295–1301.
20. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G. et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus // Ann. Intern. Med. 2004. Vol. 141. № 6. P. 421–431.
21. Ferrannini E., Ramos S.J., Salsali A. et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 10. P. 2217–2224.
22. Bailey C.J., Gross J.L., Pieters A. et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9733. P. 2223–2233.
23. Strojek K., Yoon K.H., Hrubá V. et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 10. P. 928–938.
24. Mathieu C., Ranetti A.E., Li D. et al. A randomized, double-blind, phase 3 trial of dapagliflozin add-on to saxagliptin + metformin in type 2 diabetes // American Diabetes Association Scientific Sessions, 2015. Abstr. 105-OR.
25. Wilding J.P., Woo V., Soler N.G. et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2012. Vol. 156. № 6. P. 405–415.
26. Matthaesi S., Rohwedder K., Grohl A. et al. Dapagliflozin improves glycaemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulphonylurea // European Association for the Study of Diabetes, 2013. Abstr. 937-P.
27. 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.
28. Standl E., Schnell O., Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and glycemic variability: should we care? // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. Suppl. 2. P. S120–S127.
29. Komoroski B., Vachharajani N., Feng Y. et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycaemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus // Clin. Pharmacol. Ther. 2009. Vol. 85. № 5. P. 513–519.
30. Obermeier M.T., Yao M., Khanna A. et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans // Drug Metab. Dis. 2010. Vol. 38. № 3. P. 405–414.
31. 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.
32. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 24. P. 2545–2559.
33. Merovci A., Solis-Herrera C., Daniele G. et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production // J. Clin. Invest. 2014. Vol. 124. № 2. P. 509–514.
34. Howard G., O'Leary D.H., Zaccaro D. et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators // Circulation. 1996. Vol. 93. № 10. P. 1809–1817.
35. Weber M., Mansfield T., T'joen C. et al. Dapagliflozin for reduction of blood pressure in diabetic patients inadequately controlled with combination antihypertensive regimen // American Heart Association, 2013. Poster 2097.
36. Woo V., Langkilde A.M., Sugg J., Parikh S. Dapagliflozin, a novel antihyperglycemic agent that promotes urinary



- glucose excretion, reduces systolic blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus // American Heart Association, 2011. Abstr. 9520.
37. Vasilakou D., Karagiannis T., Athanasiadou E. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // Ann. Intern. Med. 2013. Vol. 159. № 4. P. 262–274.
 38. Lambers Heerspink H.J., de Zeeuw D., Wie L. et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2013. Vol. 15. № 9. P. 853–862.
 39. Cherney D.Z., Perkins B.A., Soleymanlou N. et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus // Cardiovasc. Diabetol. 2014. Vol. 13. P. 28.
 40. Jabbour S.A., Hardy E., Sugg J. et al. 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. Vol. 37. № 3. P. 740–750.
 41. 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.
 42. Wing R.R., Lang W., Wadden T.A. et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 7. P. 1481–1486.
 43. Després J.P., Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome // Nature. 2006. Vol. 444. № 7121. P. 881–887.
 44. Lee M.J., Wu Y., Fried S.K. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications // Mol. Aspects Med. 2013. Vol. 34. № 1. P. 1–11.
 45. Bolinder J., Ljunggren Ö., Johansson L. et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 2. P. 159–169.
 46. Bays H.E. Adiposopathy, diabetes mellitus, and primary prevention of atherosclerotic coronary artery disease: treating "sick fat" through improving fat function with antidiabetes therapies // Am J. Cardiol. 2012. Vol. 110. № 9. Suppl. P. 4B–12B.
 47. Weir M.R. Microalbuminuria and cardiovascular disease // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 2. № 3. P. 581–590.
 48. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // Circulation. 2003. Vol. 108. № 17. P. 2154–2169.
 49. Ptaszynska A., Chalamandaris A.-G., Sugg J.E. et al. Effect of dapagliflozin on renal function // Diabetes. 2012. Vol. 61. Suppl. P. A283. Abstr. 1098-P.
 50. 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.
 51. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Food and Drug Administration, 2008 // www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf.
 52. EMDAC background document // www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf.
 53. Sonesson C., Frederich R., Johansson P. et al. Cardiovascular safety of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with various degrees of cardiovascular risk // European Society of Cardiology, 2014. Poster P6094.
 54. DECLARE-TIMI58 TRIAL (clinicaltrials.gov identifier: NCT01730534), 2015.

Forxiga – a Unique Approach at All Stages of Disease Progression in Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

A.M. Mkrtumyan

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Ashot Musaelovich Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

Currently, inhibitors of sodium-glucose co-transporter type 2 as another means for managing type 2 diabetes mellitus has become available. These are the drugs with an innovation insulin-independent mechanism of action targeting kidneys.

Dapagliflozin (Forxiga) has become the first member of such pharmaceutical class in Russia. During Phase IIb/III placebo-controlled study dapagliflozin was applied both as monotherapy and as a part of a combination therapy, that demonstrated efficient decrease of glycemia at low risk of hypoglycemia. In addition, the benefits of the drug are displayed by lowering body weight and arterial blood pressure without compensatory increase in heart beat rate. Here we discuss effects of dapagliflozin on factors of cardiovascular risk.

Key words: type 2 diabetes mellitus, inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2, dapagliflozin, cardiovascular diseases

Эндокринология