



Оптимизация терапии сахарного диабета 2 типа

Анализу нового направления оптимизации терапии сахарного диабета 2 типа, основанного на снижении гипергликемии путем выведения глюкозы почками, был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании «Берингер Ингельхайм», состоявшийся 26 февраля 2015 г. в рамках VII Всероссийского диабетологического конгресса. Эксперты обсудили перспективы терапии сахарного диабета 2 типа в свете применения нового класса пероральных сахароснижающих препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.



Профессор
А.М. Мкртыян

По мнению заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителя отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА, для того чтобы понять необходимость новых вариантов лечения сахарного диабета (СД) 2 типа, следует понять, какие нерешенные вопросы в этой области существуют. СД 2 типа является широко распространенным заболеванием, создающим серьезные проблемы

Перспективы терапии сахарного диабета 2 типа: современный взгляд на проблему

как для пациента, так и для здравоохранения. Распространенность заболевания в мире достигла эпидемического уровня и продолжает расти – к 2035 г. ожидается увеличение числа пациентов с СД до 582 млн. При этом доля СД 2 типа в структуре всех диабетических заболеваний составляет 90%.

СД опасен прежде всего осложнениями, которые развиваются у пациентов с увеличением стажа заболевания, что приводит к снижению качества жизни, ранней инвалидизации и смерти. Статистика показывает, что среди пациентов с СД каждый шестой теряет зрение из-за развития ретинопатии, каждый третий нуждается в трансплантации почки или гемодиализе и каждому второму пациенту будет проведена ампутация конечностей.

Каждые 6 секунд от осложнений СД умирает один человек.

СД является тяжелым бременем и для здравоохранения. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), ежегодно фиксируются более 5 млн

смертей от СД, приблизительно 10 млн новых случаев заболевания, количество недиагностированных пациентов достигает порядка 175 млн, глобальные расходы здравоохранения, связанные с СД, составляют 548 млн долларов США¹.

Доказано, что некомпенсированный СД 2 типа значительно увеличивает риск развития осложнений. Так, диабет считается независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, от которых умирает около 80% пациентов.

Улучшение гликемического контроля, безусловно, ассоциируется со снижением риска развития осложнений. Данные исследования UKPDS показывают, что снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) всего на 1% достоверно уменьшает риск микрососудистых осложнений на 37%, заболеваний периферических сосудов – на 43%, риск смерти, связанной с диабетом, – на 21%². Таким образом, взаимосвязь между контролем гликемии и риском развития осложнений не вызывает сомнений.

¹ International Diabetes Federation. Diabetes Atlas // www.idf.org/diabetes-atlas (accessed on 13 January 2014).

² Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A. et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study // *BMJ*. 2000. Vol. 321. № 7258. P. 412–419.



Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»

По мнению профессора А.М. Мкртумяна, для оптимизации контроля СД необходимо тщательно контролировать все показатели гликемической триады – глюкозу плазмы натощак (ГПН), постпрандиальную гликемию (ППГ) и HbA1c.

Несмотря на то что для лечения СД 2 типа применяется большое количество сахароснижающих препаратов, значительной доле пациентов так и не удается поддерживать гликемию в пределах целевых значений (< 7%): 63% больных имеют уровень HbA1c > 7%, 37% – > 8%, 20% – > 9%, 12% больных – > 10%³. Принимая во внимание, что СД 2 типа – прогрессирующее заболевание, добиться контроля над ним с течением времени становится все сложнее.

Согласно исследованию UKPDS, эффект от лечения у пациентов,

достигших на фоне монотерапии целевого уровня HbA1c, был кратковременным – уже через четыре года показатели HbA1c превышали целевые значения.

Лечение диабета – трудный процесс. При выборе препарата специалисту приходится учитывать не только его эффективность, но и риск развития нежелательных реакций.

Эффективная терапия СД 2 типа связана с увеличением массы тела. Повышение массы тела, например, наиболее частый побочный эффект инсулинотерапии, приема традиционных пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Это чревато усугублением инсулинорезистентности, ухудшением клинической картины заболевания, удорожанием лечения.

Кроме того, эффективная терапия СД 2 типа ассоциируется с увеличением количества случаев тяжелой гипогликемии, что является еще одним нерешенным вопросом в достижении контроля над заболеванием. Крупные исследования (ADOPT, VADT, ACCORD, ADVANCE) подтвердили, что лечение до цели повышает риск развития тяжелых гипогликемий на фоне большинства существующих способов терапии.

«Следовательно, нерешенных вопросов еще много. Поэтому необходимы новые терапевтические опции для лечения СД 2 типа, которые обеспечат лучший гликемический контроль и низкий риск развития гипогликемии без увеличения массы тела», – подчеркнул профессор А.М. Мкртумян в заключение.

Функция почек и современная сахароснижающая терапия: вопросы эффективности и безопасности

Ведущий австрийский ученый, профессор Гюнтрам ШЕРНТАНЕР акцентировал внимание участников симпозиума на таком современном подходе к лечению СД 2 типа, как применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Механизм действия препаратов данного класса, одним из представителей которого является эмпаглифлозин, сводится к угнетению реабсорбции глюкозы в почках с последующим уменьшением гипергликемии.

В настоящее время известны три функции почек в регуляции уровня глюкозы: влияние на продукцию глюкозы, ее утилизацию, фильтрацию и реабсорбцию.

Почка продуцирует глюкозу посредством глюконеогенеза, главным образом в корковом слое, что составляет порядка 20% от об-

щего количества глюкозы в организме. Еще в 1998 г. С. Мейер и соавт. установили наличие печеночного и почечного высвобождения глюкозы при СД 2 типа, показав значительную роль почек в высвобождении глюкозы⁴. Это подтвердили и результаты исследования по оценке эндогенного высвобождения глюкозы (ЭВГ) у пациентов до и после трансплантации печени⁵. Было показано, что после трансплантации печени уровень ЭВГ не падает до нуля. «Примечательно, что через час после удаления печени эндогенное высвобождение уменьшается лишь на 50%, а почки берут на себя недостающую часть», – уточнил докладчик.

Почки утилизируют глюкозу для удовлетворения собственных энергетических потребностей, прежде всего в корковом слое.



Профессор
Г. Шертанер

Основные же потребители глюкозы, в частности такие, как мозг, используют около 10% от общего захвата в почках⁶.

Значительная роль отводится почкам в поддержании баланса глюкозы посредством ее реабсорбции. У здоровых людей в клубочках почек за сутки фильтруется примерно 180 г глюкозы, которая подвергается практически полной реабсорбции в проксимальных

³ Saydah S.H., Fradkin J., Cowie C.C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes // JAMA. 2004. Vol. 291. № 3. P. 335–342.

⁴ Meyer C., Stumvoll M., Nadkarni V. et al. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus // J. Clin. Invest. 1998. Vol. 102. № 3. P. 619–624.

⁵ Joseph S.E., Heaton N., Potter D. et al. Renal glucose production compensates for the liver during the anhepatic phase of liver transplantation // Diabetes. 2000. Vol. 49. № 3. P. 450–456.

⁶ Gench J.E. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications // Diabet. Med. 2010. Vol. 27. № 2. P. 136–142.



канальцах переносчиками SGLT1 и SGLT2. 90% глюкозы реабсорбируется в S1-сегменте, где основным натрийзависимым переносчиком глюкозы, ответственным за реабсорбцию, является SGLT2-белок. Переносчик SGLT1 локализуется в тонкой кишке в дистальных сегментах S2 и S3 проксимального канальца, где реабсорбируется примерно 10% глюкозы⁷.

Еще в прошлом веке исследования показали, что скорость реабсорбции отфильтрованной глюкозы у больных СД повышена⁸. Позже в экспериментальных исследованиях на моделях животных было продемонстрировано, что инсулинорезистентность увеличивает почечную SGLT-экспрессию. Доказано, что почечный порог глюко-

зы повышен у больных СД 2 типа, что подтверждается изменениями показателей реабсорбции глюкозы почками⁹. Адаптация происходит при высоком уровне глюкозы плазмы, который способствует повышению почечного порога. Это приводит к дальнейшему увеличению глюкозы плазмы.

В последнее время синтезирован ряд молекул, которые ингибируют натрий-глюкозный котранспортер 2 типа (SGLT2). Ингибирование SGLT2 посредством независимого от инсулина механизма действия приводит к увеличению экскреции глюкозы с мочой, что способствует снижению глюкозы плазмы с последующим снижением массы тела¹⁰. Кроме того, повышенная экскреция мочи позволяет

уменьшить содержание натрия, и, как следствие, снижается артериальное давление (АД).

По мнению выступающего, преимуществами ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при СД 2 типа являются инсулиннезависимый механизм действия, снижение уровня HbA1c, ГПН, ППГ, массы тела, АД, глюкозурии. «Это достаточно хороший способ снижения дозы инсулина, предотвращающий возможный риск развития инфаркта миокарда или сердечно-сосудистой недостаточности», – отметил Г. Шертанер. Потенциальными рисками считаются гипогликемия, дисфункция почек, диуретический эффект, гиповолемия, гипотензия, нарушение минерального обмена.

Эмпаглифлозин в клинической практике

Возможности применения эмпаглифлозина для оптимизации терапии СД 2 типа были наглядно продемонстрированы профессором Г. Шертанером в ходе разбора клинических случаев.

Докладчик отметил, что эмпаглифлозин может применяться:

- ✓ в виде монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем, назначение метформина которым считается нецелесообразным ввиду непереносимости, двухкомпонентной терапии – в комбинации с метформином, сульфонилмочевинной, пиоглитазоном, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4);
- ✓ трехкомпонентной терапии – добавление к комбинации «метформин + сульфонилмочевина», «метформин + иДПП-4», «метформин + пиоглитазон», «метформин + базальный ин-

сулин», «метформин + агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1)»;

- ✓ четырехкомпонентной терапии – добавление к комбинации «метформин + иДПП-4 + базальный инсулин», «метформин + сульфонилмочевина + базальный инсулин», «метформин + базальный инсулин + агонист ГПП-1».

Далее докладчик перешел к разбору клинических случаев.

Клинический случай 1. Пациентка А., 55 лет. Замужем, имеет двоих детей. Страдает СД 2 типа пять лет, артериальной гипертензией – девять лет, остеопорозом – два года. Вес – 80,6 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 29 кг/м². Профессия – водитель такси.

Анамнез: на момент постановки диагноза уровень HbA1c составлял 8,3%. Терапия заболевания включала диету, изменение образа жизни и прием метформина в дозе 1000 мг

два раза в день. После шести месяцев терапии уровень HbA1c снизился до 7,2%, масса тела – на 3,5 кг. В 56 лет пациентка вновь обратилась за медицинской помощью. Уровень HbA1c на момент обращения составлял 7,9%, АД – 146/90 мм рт. ст., несмотря на прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов Са, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 76 мл/мин/1,73 м². Пациентке потребовалась интенсификация терапии. Цель – снизить уровень HbA1c, массу тела, АД и при этом исключить эпизоды гипогликемии. По мнению докладчика, в основе выбора препарата должен лежать персонифицированный подход. Применение препаратов сульфонилмочевины или базального инсулина могло бы привести к увеличению массы тела и риска развития гипогликемии, а пациентка работает водителем такси, и эпи-

⁷ Bays H. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. № 3. P. 671–681.

⁸ Magensen C.E. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1971. Vol. 28. № 1. P. 101–109.

⁹ Polidori D., Sha S., Sarich T. et al. Canagliflozin lowers the renal threshold for glucose excretion in lean, obese and type 2 diabetic subjects // Diabetologia. 2010. Vol. 53. Suppl. 1 // download.springer.com/static/pdf/497/art%253A10.1007%252Fs00125-010-1872-z.pdf?auth66=1427461652_190e66d7b1460ef699d275d14d57b265&ext=.pdf.

¹⁰ Abdul-Chani M.A., Norton L., Defronzo R.A. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes // Endocr. Rev. 2011. Vol. 32. № 4. P. 515–531.

эндокринология



Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»

зоды гипогликемии могут представлять реальную опасность для нее. Прием пиоглитазона мог привести к увеличению массы тела и повысить риск переломов. Хорошим дополнением к метформину могли бы стать иДПП-4, но они не способствуют снижению массы тела и АД, а агонисты ГПП-1 имеют побочные эффекты (рвота). В данной ситуации наиболее оптимальным выбором можно считать назначение ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, который не только эффективно снижает уровень HbA1c, но и способствует снижению массы тела и АД.

Лечение: в добавление к метформину назначен эмпаглифлозин в дозе 10 мг один раз в сутки.

Результаты лечения: через шесть месяцев терапии уровень HbA1c снизился с 7,9 до 7,1%, масса тела – с 77 до 75 кг, АД – с 146/90 до 139/88 мм рт. ст. При проведении самостоятельных контрольных измерений уровня глюкозы крови было зафиксировано, что он не опускался ниже 4,4 ммоль/л.

Клинический случай 2. Пациентка М., 53 года. Замужем, имеет одного ребенка, работник офиса. Страдает диабетом девять лет. Вес – 82 кг, ИМТ – 33 кг/м².

Анамнез: на момент постановки диагноза СД 2 типа уровень HbA1c был равен 7,9%. Начальное лечение включало диету и изменение образа жизни. Из-за отсутствия результата был назначен метформин в дозе 1000 мг два раза в день. После года терапии уровень HbA1c снизился до 7,2%, но масса тела осталась неизменной. Уровень экскреции альбумина – 80 мг/сут.

После смены места жительства пациентка прекратила прием метформина из-за диареи. Уровень HbA1c повысился до 10%, массы тела – с 82 до 86 кг. Назначение базально-болюсной инсулинотерапии (общая доза – 90 ЕД) позволило снизить значение HbA1c до 8%, однако масса тела увеличилась до 91 кг. Добав-

ление лираглутида (один раз в день) способствовало снижению показателей HbA1c еще на 1% и массы тела, но появившаяся на фоне препарата рвота вынудила прекратить его прием, после чего доза инсулина была увеличена до 110 ЕД/сут.

Как отметил профессор Г. Шернтанер, терапевтический выбор для пациента с недостаточным контролем гликемии на фоне инсулинотерапии может предусматривать дальнейшее увеличение дозы инсулина, усиление комплексной инсулиновой стратегии либо комбинацию с другими сахароснижающими препаратами – метформином, пиоглитазоном, агонистами ГПП-1, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. «Данные совместной работы с учеными из Великобритании показали, что повышение доз инсулина до 200 ЕД и более снижает уровень HbA1c, но увеличивает риск смерти от всех причин и развития злокачественных новообразований. Поэтому я против такой тактики. В случае с пациенткой М. наиболее оптимальным было добавление ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа», – пояснил докладчик.

Лечение: к базис-болюсной терапии добавлен эмпаглифлозин в дозе 10 мг один раз в день.

Результаты лечения: на фоне терапии эмпаглифлозином отмечено снижение уровня HbA1c на 0,8%, массы тела – на 5 кг, дозы инсулина – с 110 до 88 ЕД/сут, микроальбуминурии – с 80 до 49 мг/сут. Эпизоды рвоты, урогенитальных инфекций, гипогликемии не зафиксированы.

Профессор уточнил, что анализ результатов исследований о влиянии эмпаглифлозина и других ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на почки показал, что альбуминурия была значительно ниже на фоне терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

по сравнению с терапией плацебо и глимепиридом¹¹.

Клинический случай 3. Пациент И., 76 лет. Женат, имеет пятерых детей. Вес – 60 кг, ИМТ – 23 кг/м². СД 2 типа диагностирован 12 лет назад. Активно занимается спортом. Уже 14 лет на пенсии, до этого работал врачом.

Анамнез: уровень HbA1c – 7,6%. Начальная терапия – диета плюс метформин в дозе 850 мг два раза в день. В первый год лечения уровень HbA1c снизился до 6,7%. После пяти лет терапии – повысился до 7,6%. Артериальной гипертензии нет, но уже 10 лет страдает мерцательной аритмией.

В 71 год пациент перенес инсульт, уровень HbA1c повысился до 8,1%. Добавление пиоглитазона в дозе 30 мг способствовало снижению показателей HbA1c до 7,3%.

В 75 лет у больного отмечено увеличение HbA1c до 8,1% при нормальном АД. СКФ – 41 мл/мин/1,73 м², экскреция альбумина – 120 мг/сут. Имела место рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, связанная с аденомой предстательной железы и остаточной мочой. Пациент отказался от дальнейшего лечения препаратами сульфонилмочевинны и инсулина из-за риска развития гипогликемии.

По словам профессора Г. Шернтанера, больному не были назначены ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа из-за пожилого возраста и хронической почечной недостаточности, низкой массы тела и АД (117/72 мм рт. ст.), рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей. Идеальное лечение для такого больного – иДПП-4.

Результаты лечения: на фоне терапии линаглиптином в дозе 5 мг отмечалось снижение уровня HbA1c до 7,4%, альбуминурии – с 120 до 89 мг/сут. Отсутствовали изменения массы тела и АД, эпизоды гипогликемии.

Эндокринология

¹¹ Scherthaner G., Mogensen C.E., Scherthaner G.H. The effects of GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors on the renal system // Diab. Vasc. Dis. Res. 2014. Vol. 11. № 5. P. 306–323.



VII Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий»

Таким образом, индивидуальный подход к сахароснижающей терапии позволяет добиться оптимального контроля над заболеванием у пациентов с СД 2 типа. «Для эффективного снижения уровня HbA1c, массы тела и риска развития гипогликемий без инъекций инсулина наиболее оптимальное решение после метформина – назначить ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа», – констатировал докладчик.



Профессор
А.С. Аметов

Заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Александр Сергеевич АМЕТОВ проанализировал результаты исследований фазы III по оценке эффективности и профилю безопасности эмпаглифлозина в лечении больных СД 2 типа. В программе исследований эмпаглифлозина приняли участие более 15 000 пациентов: оценивались клинические возможности эмпа-

В заключение профессор Г. Шернтанер подчеркнул, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа – это будущее сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа. Их прием способствует значительному снижению уровня HbA1c, ГПН, ППГ (независимо от функции бета-клеток), а также массы тела и АД. Препараты данного класса демонстрируют эффективность при терапии пациентов с СД 2 типа, могут сочетаться

с другими вариантами сахароснижающей терапии.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа малоэффективны у пациентов с нарушением функции почек. Именно поэтому прием эмпаглифлозина следует прекращать при СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м². Данные о безопасности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа должны быть еще оценены в долгосрочных исследованиях.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: от клинических исследований к практическому применению

глифлозина при назначении в качестве монотерапии, в комбинации с одним ПССП (метформин или пиоглитазоном), двумя ПССП (сульфонилмочевина + метформин, метформин + пиоглитазон), при добавлении к базальному инсулину и режиму множественных инъекций инсулина.

Профессор А.С. Аметов начал обзор с объединенных данных четырех исследований фазы III по 24-недельному изучению эмпаглифлозина как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими ПССП¹²⁻¹⁵. Количество участников – 2701 пациент с СД 2 типа, из них 45,5% женщин. Оценивались эффективность и профиль безопасности эмпаглифлозина в дозах 10 и 25 мг в режиме монотерапии. Участники были рандомизированы на группу плацебо (n = 825), группу эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут (n = 831) и группу эмпаглифлозина в дозе 25 мг/сут (n = 821). Эмпаглифлозин проде-

монстрировал хорошую эффективность обеих доз – динамика снижения HbA1c составила -0,62 и -0,68% соответственно (рис. 1).

Аналогичный результат был зафиксирован для обеих доз эмпаглифлозина в комбинации с метформинном (-0,57 и -0,64% соответственно), пиоглитазоном (-0,48 и -0,61%), при добавлении к комбинации «метформин + сульфонилмочевина» (-0,64 и -0,59%).

В 78-недельном исследовании эффективности препарата у пациентов, принимавших инсулин, добавление эмпаглифлозина в дозах 10 и 25 мг в день привело к снижению уровня HbA1c на 0,46 и 0,62% соответственно. У пациентов с почечной недостаточностью и СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м² уровень HbA1c снизился на 0,52 и 0,68% соответственно^{16, 17}. Кроме того, добавление доз эмпаглифлозина к инсулинотерапии способствовало уменьшению показателей ГПН (-0,7 и -1 ммоль/л соответственно).

¹² Roden M., Weng J., Eilbracht J. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013. Vol. 1. № 3. P. 208–219.

¹³ Roden M., Weng J., Eilbracht J. et al. Naive patients with type 2 diabetes (T2DM) // *Diabetes.* 2013. Vol. 62. Suppl. 1. P. A280.

¹⁴ Kovacs C.S., Seshiah V., Swallow R. et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol. 16. № 2. P. 147–158.

¹⁵ Häring H.U., Merker L., Seewaldt-Becker E. et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 11. P. 3396–3404.

¹⁶ Rosenstock J., Jelaska A., Wang F. et al. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycemic control with weight loss in insulin-treated type 2 diabetes (T2DM) // *Diabetes.* 2013. Vol. 62. Suppl. 1. P. A285.

¹⁷ Barnett A.H., Mithal A., Manassie J. et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014. Vol. 2. № 5. P. 369–384.

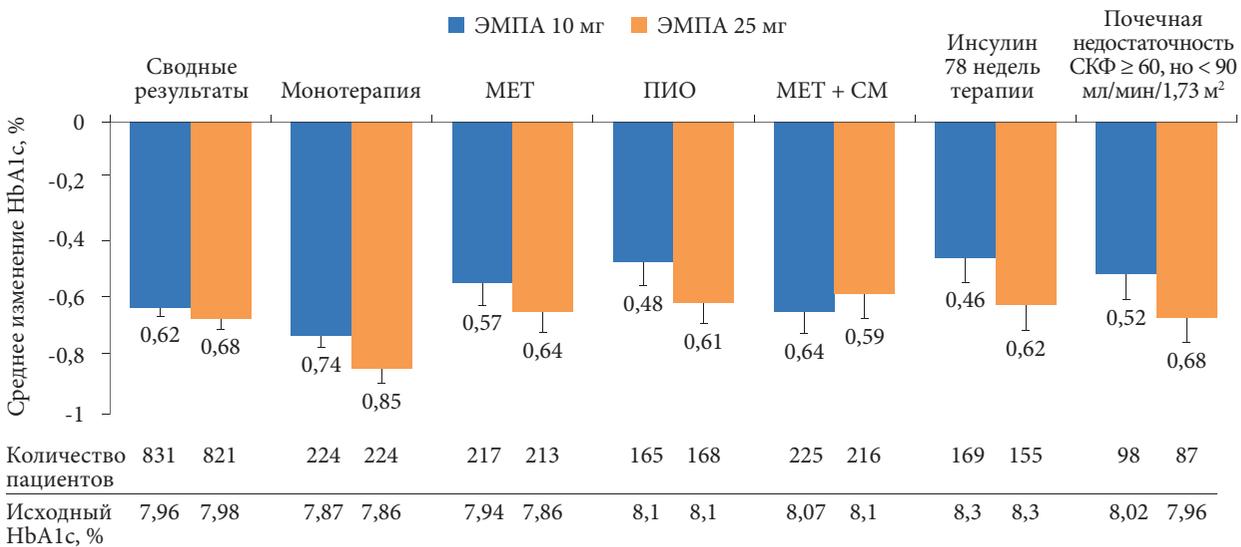


Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»

Объединенные данные продемонстрировали эффективность доз эмпаглифлозина в отношении снижения массы тела у больных СД 2 типа (-1,8 и -2,0 кг) и в монотерапии, и в комбинации с ПССП, но особенно заметное уменьшение массы тела отмечалось при добавлении эмпаглифлозина в дозах 10

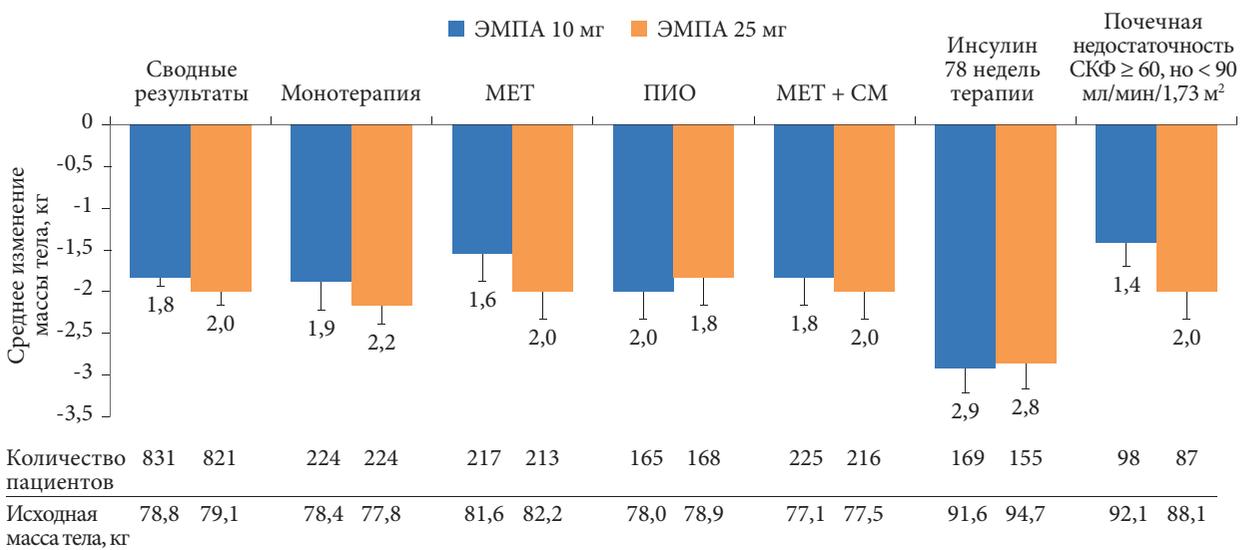
и 25 мг к инсулину (-2,9 и -2,8 кг соответственно) (рис. 2). Согласно полученным данным, эмпаглифлозин способствовал снижению систолического АД (САД). Сводные результаты использования препарата в дозах 10 и 25 мг показали снижение САД на 3,4 и 3,8 мм рт. ст. «Я это расцениваю как не-

прямой эффект, через призму снижения глюкозотоксичности, а следовательно, и через уменьшение секреции инсулина, напряжения гиперинсулинемии, массы тела», – уточнил докладчик. По мнению профессора А.С. Аметова, обнадеживают и данные по безопасности и переносимос-



Примечание. ЭМПА – эмпаглифлозин, MET – метформин, ПИО – пиоглитазон, CM – сульфонилмочевина.

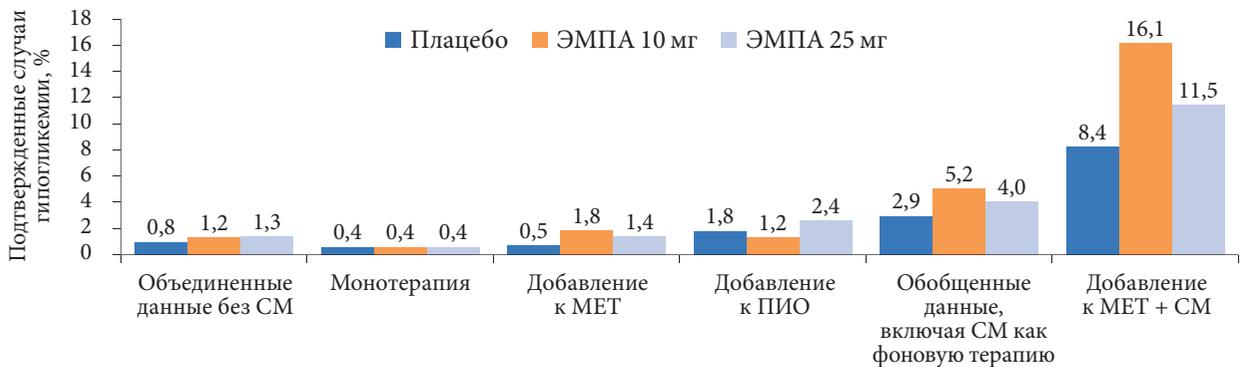
Рис. 1. Плацебоскорректированное изменение HbA1c по сравнению с исходным уровнем. Объединенные данные по эффективности исследований фазы III



Примечание. ЭМПА – эмпаглифлозин, MET – метформин, ПИО – пиоглитазон, CM – сульфонилмочевина.

Рис. 2. Плацебоскорректированное изменение массы тела по сравнению с исходным уровнем. Объединенные данные по эффективности исследований фазы III

Эндокринология



Примечание. ЭМПА – эмпаглифлозин, МЕТ – метформин, ПИО – пиоглитазон, СМ – сульфонилмочевина.

Рис. 3. Риск развития гипогликемии. Объединенные данные по безопасности и переносимости исследований фазы III

ти эмпаглифлозина. Согласно исходным характеристикам объединенной популяции средний возраст 55,6 года, ИМТ – 28,7 кг/м², уровень HbA1c – 7,9%, 19% больных имели в анамнезе инфекции мочеполовых путей, хронические или рецидивирующие инфекции.

Прежде всего оценивалась степень риска развития гипогликемии, которая оказалась очень низкой. Согласно обобщенным данным, исключая сульфонилмочевину, эпизоды гипогликемии имели место в 0,8% случаев в группе плацебо, в 1,2% случаев в группе эмпаглифлозина 10 мг/сут и в 1,3% случаев в группе эмпаглифлозина 25 мг/сут (рис. 3).

Наибольшее количество случаев гипогликемии отмечалось в группе комбинированной терапии с добавлением сульфонилмочевины как в виде фоновой терапии (2,9, 5,2 и 4,0% соответственно), так и в сочетании с метформином (8,4, 16,1 и 11,5% соответственно).

Инфекции мочевых путей чаще отмечались у женщин. Во всех трех группах превалировала легкая степень тяжести инфекций (6,9, 7,5 и 6,7% соответственно) над умеренной (1,1, 1,7 и 0,9%) и тяжелой (0,2, 0,1 и 0%).

Аналогичная ситуация наблюдалась и в отношении инфекций половых путей: преобладала легкая степень тяжести (0,6, 2,9 и 2,4% соответственно). При этом инфекции половых путей умеренной степени

тяжести наблюдались только в 0,1, 1,3 и 1,2% случаев соответственно, тяжелая степень отсутствовала.

Профессор представил режим дозирования препарата. Рекомендуемая стартовая доза составляет 10 мг в день. Если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, она может быть увеличена до 25 мг (одна таблетка принимается один раз в день).

Максимальная суточная доза составляет 25 мг.

Препарат принимается независимо от приема пищи и в любое время суток. Пациентам с почечной не-

достаточностью (СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м²) препарат не назначается в связи с неэффективностью. Для снижения риска развития гипогликемии в комбинированной терапии с сульфонилмочевинной и инсулином рекомендуется уменьшение дозы последних.

«Хорошо, что еще один представитель класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа появился в нашей клинической практике, и хорошо, что его можно эффективно комбинировать с другими антидиабетическими препаратами», – отметил А.С. Аметов, завершая выступление.

Заключение

Сахарный диабет 2 типа – прогрессирующее заболевание со сложным патогенезом. Именно поэтому, по мнению экспертов, очень важным является внедрение в клиническую практику такого инновационного класса сахароснижающих препаратов, как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Данный класс препаратов отличается уникальным инсулиннезависимым механизмом действия. Одним из современных представителей ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа является эмпаглифлозин, механизм действия которого основан на блокировании реабсор-

бции глюкозы в проксимальных канальцах почек, что приводит к увеличению экскреции глюкозы и снижению уровня глюкозы крови. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что применение эмпаглифлозина как в составе монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими противодиабетическими препаратами, включая инсулин, способствует достоверно значимому снижению уровня HbA1c, уменьшению массы тела и АД. Ограничением к применению Джардинса у больных СД 2 типа является почечная недостаточность (СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м²). ☼

эндокринология

Это препарат, который я смогу оценить по достоинству...

ТАК ГОВОРIT МНЕ МОЙ ВРАЧ[§]

**ДЖАРДИНС – инновационный ингибитор SGLT2 для
лечения сахарного диабета 2 типа демонстрирует:**

- значимое снижение HbA_{1c} и снижение массы тела²⁻⁵
- эффективность лечения в моно- и комбинированной сахароснижающей терапии, включая терапию инсулином²⁻⁵
- высокий профиль безопасности и переносимости¹
- удобство применения для пациента – прием 1 раз в сутки¹

SGLT2 = натрийзависимый переносчик глюкозы 2 типа

Джардинс
(эмпаглифлозин)

[§]Типичетический пациент

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДЖАРДИНС

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Джардинс. Регистрационное удостоверение: ЛП-002735 от 28.11.2014. Торговое наименование: Джардинс. МНН: эмпаглифлозин. Лекарственная форма/состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит активное вещество эмпаглифлозин – 10 мг/25 мг. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. Фармакодинамика: эмпаглифлозин улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) путем уменьшения реабсорбции глюкозы в почках, уменьшает концентрацию глюкозы в плазме крови натощак и после приема пищи. Инсулинонезависимый механизм действия эмпаглифлозина способствует низкому риску развития гипогликемии. Эффективность эмпаглифлозина не зависит от функционального состояния бета-клеток поджелудочной железы и метаболизма инсулина. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение которым метформином считается нецелесообразным в виду переносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², беременность, период грудного вскармливания, возраст старше 85 лет, применение в комбинации с аналогами глюкозоподобного пептида 1, детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). С осторожностью: пациентам с риском развития гиповолемии: при применении гипотензивных препаратов (со случаями артериальной гипотензии в анамнезе); при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости; у пациентов старше 75 лет; при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином из-за риска развития гипогликемии при инфекциях мочевыводящих путей. Способ применения и дозы: монотерапия или комбинированная терапия: рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз в день, внутрь. Если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, она может быть увеличена до 25 мг 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Особые группы пациентов: при почечной недостаточности с СКФ от 45 до 90 мл/мин/1,73 м² коррекция дозы не требуется. Пациентам с почечной недостаточностью с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² применять препарат не рекомендуется в связи с неэффективностью. Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. Побочное действие: общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших эмпаглифлозин или плацебо в клинических исследованиях, была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулина. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших эмпаглифлозин в плацебоконтролируемых исследованиях, представлены ниже с указанием их абсолютной частоты. Частота нежелательных явлений представлена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), очень часто. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином); гиповолемия. Частые. Инфекционные и паразитарные заболевания: вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции; инфекции мочевыводящих путей. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: учащенное мочеиспускание. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной инструкции по применению препарата Джардинс. Особые указания: препарат ДЖАРДИНС не рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа и для лечения диабетического кетоацидоза. В рекомендуемой суточной дозе препарата ДЖАРДИНС содержится 113 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять пациентам с такими наследственными нарушениями, как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Клинические исследования показали, что лечение эмпаглифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производными сульфонилмочевины или инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обращайтесь в ООО «Берингер Ингельхайм»: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел: +7 495 544 50 44

Литература: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Джардинс, рег. уд. ЛП-002735 от 28.11.2014. 2. Roden M et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1:209-219. 3. Häring HU et al. Diabetes Care. 2014;37:1650-1659. 4. Häring HU et al. Diabetes Care. 2013;36:3396-3404.

5. Rosenstock J et al. Diabetes Care. 2014;37:1815-1823.

* ДЖАРДИНС не предназначен для снижения массы тела.

Информация для специалистов здравоохранения

ООО «Берингер Ингельхайм»:

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3

Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20

www.boehringer-ingenheim.ru