



Новый неинсулинзависимый подход к терапии сахарного диабета 2 типа. Дапаглифлозин: результаты клинических исследований

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

А.М. Мкртумян, Л.В. Егшатын

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

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа является глобальной проблемой здравоохранения, которая достигла масштабов эпидемии как в развитых, так и развивающихся странах. Согласно данным за 2013 г., в мире зафиксировано 381 млн 800 тыс. пациентов с СД 2 типа [1]. Рост популяции пациентов с СД 2 типа и частоты его хронических осложнений, особенно сердечно-сосудистых заболеваний и болезни почек, – одна из наиболее актуальных проблем, с которой сегодня сталкивается мировое сообщество.

Гипергликемия при СД 2 типа вызвана сочетанием прогрессирующей дисфункции бета-клеток и резистентности мышц, печени и адипоцитов к инсулину. Гипергликемия в свою очередь способствует дальнейшему снижению функции бета-клеток и увеличению инсулинорезистентности за счет так называемой глюкозотоксичности [2].

Лечение СД 2 типа направлено на минимизацию риска развития микро- и макрососудистых осложнений. Изменение образа жизни

В мире прослеживается тенденция к увеличению популяции пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Несмотря на наличие разных классов противодиабетических препаратов, поиск сахароснижающих средств с максимальной эффективностью и минимальными побочными эффектами, такими как увеличение массы тела и уровня гипогликемии, продолжается. В данной статье проанализирован новый класс пероральных противодиабетических препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) с уникальными характеристиками. Терапевтической мишенью ингибиторов SGLT2 являются почки. Ингибиторы SGLT2 снижают концентрацию глюкозы в крови за счет снижения реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах, что приводит к увеличению экскреции глюкозы. Снижение гипергликемии происходит независимо от инсулина и функции бета-клеток поджелудочной железы. Эффективность ингибиторов SGLT2 в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа продемонстрирована в контролируемых клинических исследованиях. Ингибиторы SGLT2 эффективны в снижении гликированного гемоглобина HbA1c, массы тела, характеризуются низким риском гипогликемий и в целом хорошо переносятся пациентами. Наиболее частыми нежелательными явлениями могут быть урогенитальные инфекции.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, дапаглифлозин

остаётся краугольным камнем терапии больных СД 2 типа. Однако многие пациенты не достигают индивидуальной терапевтической цели, в связи с чем требуется фармакологическое вмешательство. Существует целый арсенал противодиабетических препаратов, но их терапевтическая эффективность нередко сочетается с такими побочными эффектами, как увеличение массы тела или уровня гипогликемии [3]. Более того, действие всех препаратов опосредовано через инсулин, и эффективность большинства из них зависит от функции бета-клеток. При прогрессировании заболевания и снижении функции бета-клеток эти методы лечения становятся менее эффективными [4–6]. Таким образом, возникает потребность в новых препаратах с инсулиннезависимым механизмом действия и эффективностью, не зависящей от функции бета-клеток поджелудочной железы. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) – это новый класс пероральных противодиабетических препаратов, позволяющих уменьшить уровень гликемии независимо от инсулина и функции бета-клеток.

Роль почек в гомеостазе глюкозы

До недавнего времени почки в контексте СД рассматривались в качестве органа-мишени. В течение последнего десятилетия все больше внимания уделяется роли почек в гомеостазе глюкозы. У здоровых людей суточная фильтрация глюкозы в клубочках почек составляет около 180 г. Из-за активной системы реабсорбции эта глюкоза практически полностью реабсорбируется в проксимальном канальце нефрона. Моча, поступающая в петлю Генле, свободна от глюкозы. Повышение концентрации глюкозы в плазме крови приводит (в линейной зависимости) к увеличению ее фильтрации в клубочках. При увеличении скорости поступления глюкозы в проксимальный каналец выше 260–350 мг/мин/1,73 м², например у пациентов с СД, избыток глюкозы превышает реабсорбтивный потенциал, и она выделяется с мочой. У здорового взрослого человека это соответствует концентрации глюкозы в крови около 10–11 ммоль/л (180–200 мг/дл). 90% профильтрованной глюкозы реабсорбируется в начальной части проксимального канальца (S1-сегмент), а остальные 10% –

в конечной (S2- и S3-сегменты) (рис. 1) [7–9]. Поскольку глюкоза не способна свободно проникать через клеточную мембрану, во всасывании ее в кишечнике и реабсорбции в почках участвуют натрий-зависимые переносчики глюкозы (SGLT), кодируемые геном SLC5A [10]. Семейство генов SLC5A выявлено в различных тканях и детально исследовано. К настоящему моменту выделены, клонированы и расшифрованы молекулярные структуры двух натрий-глюкозных котранспортеров глюкозы – SGLT1 и SGLT2. Оба переносчика глюкозы идентичны по аминокислотному составу и состоят из 672 аминокислот [8]. SGLT1 – транспортер с высокой аффинностью, но малой способностью транспортировать глюкозу через клеточную мембрану, экспрессируется преимущественно в клетках тонкой кишки, меньше в клетках почек (в дистальных сегментах S2 и S3 проксимального канальца, где реабсорбируются примерно 10% глюкозы, не подвергшейся обратному всасыванию в сегменте S1), а также сердца, скелетных мышц, трахеи и легких. Низкие уровни данного белка зафиксированы в половых органах

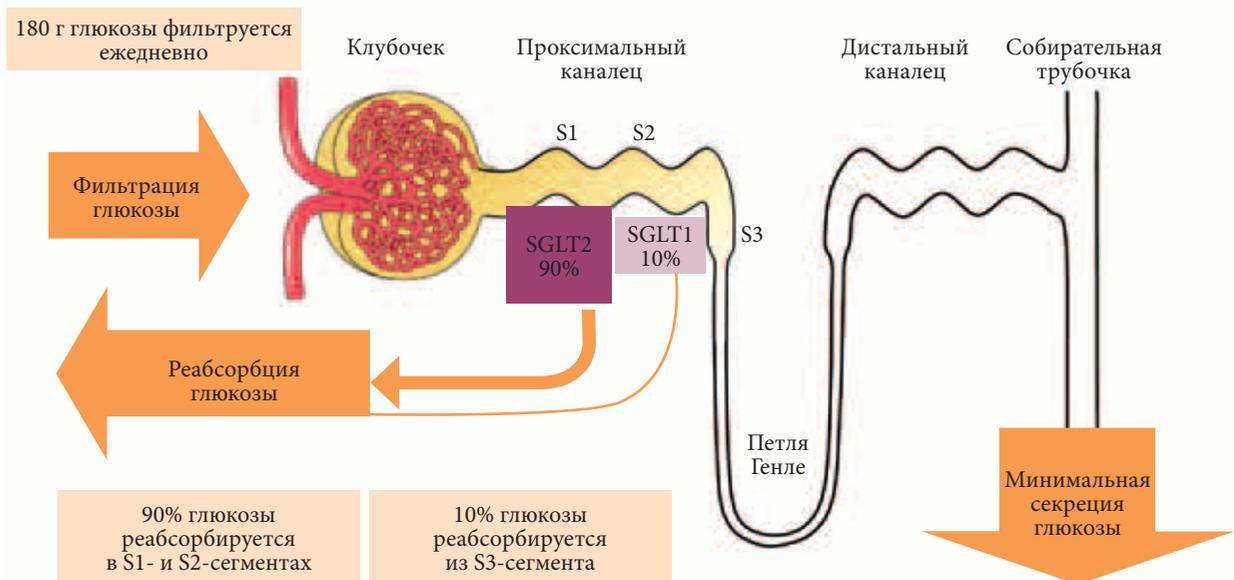


Рис. 1. Фильтрация и реабсорбция почками глюкозы за счет активного транспорта



(шейка матки, яичники, предстательная железа, семявыносящие протоки). Мутации SGLT1 приводят к мальабсорбции глюкозы и галактозы.

SGLT2 – транспортер с низкой аффинностью, но высокой способностью транспортировать глюкозу. SGLT2 почти всегда располагается в эпителиальных клетках начального отдела проксимального канальца нефрона, в S1-сегменте, где реабсорбируется большая часть глюкозы [11, 12]. Показано, что SGLT2 селективно экспрессируются в почках и не экспрессируются в более чем 70 других тканях, в том числе печени, скелетной мускулатуре, жировой ткани, молочной железе, мочевом пузыре и головном мозге (см. таблицу) [11]. SGLT2 считается основным транспортным белком, задействованным в реабсорбции глюкозы из клубочкового ультрафильтраата обратно в кровеносное русло [13, 14].

Реабсорбция глюкозы эпителиальными клетками почечных канальцев требует ковалентной реабсорбции натрия. Обратный захват натрия осуществляется с помощью аденозинтрифосфатного насоса через базолатеральную мембрану клетки. Реабсорбция клетками глюкозы и натрия происходит в соотношении 1:1. Выделение глюкозы в кровь из клеток почечных канальцев осуществляется с помощью глюкозных транспортеров семейства GLUT.

Как показали результаты генетических исследований лиц с семейной почечной глюкозурией, в 90% случаев обнаруживается инактивирующая мутация гена SCL5A2, кодирующего именно SGLT2. Тем самым доказано, что у человека SGLT2 является основным механизмом реабсорбции глюкозы в почках [15]. При этом у пациентов с семейной почечной глюкозурией не наблюдаются гипогликемии или другие клинические последствия сниженной реабсорбции глюкозы, хотя они имеют выраженную глюкозурию [16, 17]. Это, а также то, что у пациентов с СД 2 типа парадоксально возрастает реабсорбция глюкозы в почках вследствие повышения экспрессии и функциональной активности SGLT2, послужило отправной точкой для дальнейших исследований в отношении ингибирования SGLT2 как терапевтической мишени при СД 2 типа. Ингибирование SGLT1 неразумно, поскольку кишечная мальабсорбция глюкозы и галактозы приводит к изнурительной осмотической диарее.

Ингибиторы SGLT2

Первой субстанцией, тормозящей активность транспортеров глюкозы в почках, был флоризин. Он был выделен из коры яблони в 1835 г. Флоризин, обладающий эффектами хинина, изначально изучали в качестве жаропонижающего средства и использовали при

малярии. Его антидиабетические свойства исследовали в 1980-х гг. Было установлено, что глюкозурия обусловлена ингибированием как SGLT1, так и SGLT2. Из-за его неселективности и блокирующего эффекта SGLT1 флоризин не подходил для использования у человека. Однако результаты исследований у животных были многообещающими. У крыс с удаленной поджелудочной железой (до 90% массы) флоризин вызывал глюкозурию, что сопровождалось снижением уровня гликемии и резистентности к инсулину, а также улучшение функции бета-клеток поджелудочной железы [18, 19]. Данные результаты послужили основанием для разработки лекарственных средств с высокой селективностью по отношению к SGLT2.

Ингибиторы SGLT2, разработанные для преодоления недостатков флоризина, представляют новый класс противодиабетических препаратов, отличающихся влиянием на механизм регуляции гипергликемии, не зависящий от инсулина и гликемического статуса пациентов. Особенностью данного класса препаратов является их влияние на снижение массы тела и, что важно, минимальный риск гипогликемий.

Многочисленные фармацевтические фирмы исследовали синтетические производные флоризина. Результаты экспериментальных и клинических исследований

эндокринология

Таблица. Натрий-глюкозные котранспортеры (SGLTs), широко представленные в организме человека

Транспортер	Основное расположение	Функция
SGLT1	Кишечник, сердце, трахея, почки	Котранспортеры глюкозы, галактозы и натрия в кишечнике и проксимальных канальцах почек
SGLT2	Почки	Котранспортеры натрия и глюкозы в S1-сегменте проксимальных канальцев почек
SGLT3	Кишечник, матка, яички, щитовидная железа, легкие	Транспорт натрия (не глюкозы)
SGLT4	Кишечник, почки, печень, желудок, легкие	Транспорт глюкозы и маннозы
SGLT5	Почки	Неизвестна
SGLT6	Спинальный мозг, почки, головной мозг, кишечник	Транспорт миоинозитола и глюкозы

показали, что синтезированные ингибиторы SGLT2 приводят к уменьшению гиперинсулинемии, резистентности к инсулину и уровня HbA1c, а также к нормализации синтеза глюкозы и ее утилизации в печени.

Ингибиторы SGLT2 вследствие уникального механизма действия [20, 21], не зависящего от выраженности резистентности к инсулину и недостаточности бета-клеток, одинаково эффективны как у пациентов с СД 2 типа с длительностью заболевания менее одного года, так и у пациентов с СД 2 типа длительного течения (более десяти лет) [22]. Все ингибиторы обладают высокой селективностью к SGLT2 по отношению к SGLT1 [23].

Дапаглифлозин (Форсига)

Дапаглифлозин – активный и высокоселективный ингибитор SGLT2 обратимого действия. Его

сахароснижающий эффект дозозависимый [24]. Основной гипогликемический эффект дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и его активности. Тем не менее в доклинических исследованиях отмечалось улучшение функции бета-клеток [25].

Дапаглифлозин обладает высокой (75%) биодоступностью при введении внутрь, быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация препарата в крови достигается спустя 1–2 часа после приема. Прочно связан с белком и в крайне незначительных количествах выделяется с мочой (2%), метаболизируется с помощью глюкуронозилтрансферазы с образованием неактивных метаболитов (глюкуронидат и дапаглифлозин 3-О-глюкуронид, выделяющиеся с мочой). Дапаглифлозин имеет линейную фармакокинетику и достаточно длительный период полувыведе-

ния ($13,8 \pm 9,4$ часа), позволяющий применять его один раз в сутки [26, 27].

В исследовании у животных и в клинических исследованиях у пациентов с СД 2 типа показано, что дапаглифлозин снижает уровень гликемии как натощак, так и после еды за счет стимуляции выведения избыточного количества глюкозы с мочой [24, 28]. Важный момент: Форсига снижает только повышенный уровень гликемии и не влияет на нормальную концентрацию глюкозы в крови. Частота гипогликемий на фоне применения дапаглифлозина не отличается от таковой при использовании плацебо [29–31].

Монотерапия препаратом Форсига эффективно снижает уровень гликемии у пациентов с СД 2 типа по сравнению с плацебо (рис. 2) [29–31].

По сравнению с плацебо выявлено и достоверное снижение массы тела в среднем на 2–3 кг [20, 25, 27]. Эффект снижения массы тела связан с потерей глюкозы и отрицательным энергетическим балансом. На основании количественного определения глюкозурии установлено, что суточная потеря составляет примерно 70 г глюкозы, что соответствует 280 ккал.

Комбинированная терапия с метформином продемонстрировала лучший эффект по сравнению с монотерапией метформином. Добавление дапаглифлозина в дозе 10 мг к метформину не только сопровождалось более выраженной динамикой HbA1c через 24 недели, но и позволяло добиться устойчивого гликемического контроля. Через 102 недели применения данной комбинации динамика HbA1c в группе метформина и дапаглифлозина составляла -0,78%, тогда как в группе метформина и плацебо данный показатель увеличился на 0,02% (рис. 3) [32].

В целом препарат продемонстрировал благоприятный профиль побочных реакций. Однако, учитывая способность ингибиторов SGLT2 вызывать глюкозурию,

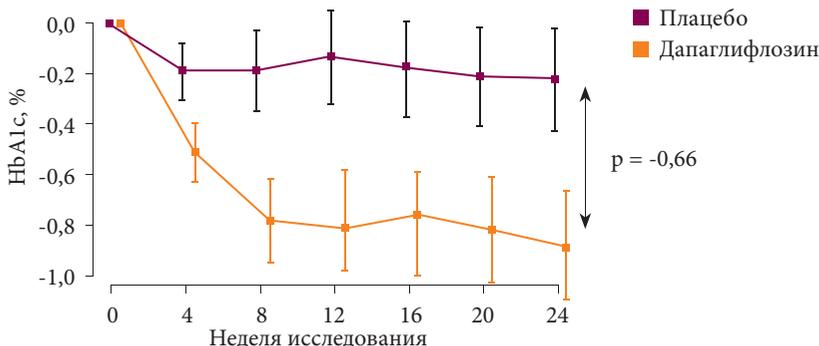


Рис. 2. Форсига: значительное снижение уровня HbA1c по сравнению с плацебо к 24-й неделе

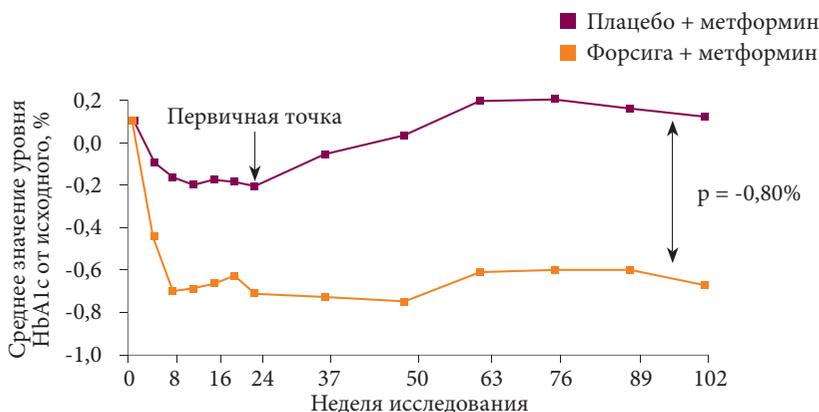


Рис. 3. Высокая эффективность дапаглифлозина в комбинации с метформином



можно было ожидать увеличения частоты мочеполовых инфекций.

СД 2 типа – заболевание, которое связано с повышенным риском инфекций мочевыводящих путей (ИМП) и половых инфекций, таких как вульвовагинит и баланит у женщин и грибковая генитальная инфекция у мужчин [33, 34]. Риск инфекций только частично обусловлен глюкозурией. Имеют значение и такие факторы, как дисфункция иммунной системы, гликозилирование уроэпителиальных клеток [35].

Данные 12 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований [36, 37] показали, что встречаемость ИМП была выше в группе дапаглифлозина – 5,7 и 4,3% для 5 и 10 мг препарата соответственно (3,7% в группе плацебо). Эти результаты были значимы только в отношении дапаглифлозина 5 мг. Первое событие ИМП обычно имело место на относительно ранней стадии лечения, чаще у женщин. Большинство ИМП были легкими и умеренными по тяжести, в большинстве случаев хорошо купировались первичным курсом стандартной терапии и редко приводили к исключению пациентов из исследования (0,2% в группе дапаглифлозина 10 мг против 0% в группе плацебо). Встречаемость пиелонефрита была редкой. Пиелонефрит развивался с одинаковой частотой в группе плацебо и дапаглифлозина (0,1%) [36]. Встречаемость генитальных инфекций в той же популяции составила 5,7 и 4,8% для дапаглифлозина 5 и 10 мг соответственно по сравнению с 0,9% в группе плацебо. Эти инфекции чаще фиксировались у женщин и, как правило, в начале лечения, хорошо купировались стандартной терапией и не приводили к исключению пациентов из исследования [37].

По данным объединенного анализа 12 клинических рандомизированных плацебоконтролируемых исследований фазы 2b/3 с включением более чем 4000 пациентов и продолжительнос-

тью наблюдения от 12 до 102 недель, применение дапаглифлозина было связано с транзиторным снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на первой неделе терапии и последующим увеличением показателя до исходных значений (82,53 мл/мин/1,73 м²) или выше. Показатель рСКФ оставался стабильным в течение двух лет. На 102-й неделе в обеих группах наблюдалось увеличение рСКФ – +2,02 мл/мин/1,73 м² в группе дапаглифлозина и +0,66 мл/мин/1,73 м² в группе плацебо. Через 24 недели у сопоставимого числа пациентов в группе дапаглифлозина и плацебо отмечались нежелательные явления, связанные с почками: 1,2% в группе дапаглифлозина и 0,9% в группе плацебо. В большинстве случаев все события были связаны с изменением лабораторных показателей, были нетяжелыми и носили обратимый характер. Серьезных нежелательных явлений не зафиксировано. Через 102 недели частота нежелательных явлений, связанных с почками, составила 2% в группе дапаглифлозина и 1,6% в группе плацебо. Дисбаланса между группами в отношении серьезных нежелательных явлений, включая появление почечной недостаточности или ухудшение функции почек, прогрессирование нефропатии, случаи острой нефропатии, связанной с приемом препарата, не наблюдалось [38]. В целом при наблюдении в течение двух лет не выявлено повышения риска переломов костей в сравнении с плацебо.

При анализе данных об онкологической безопасности отмечался дисбаланс в частоте случаев развития рака мочевого пузыря и молочной железы между группами дапаглифлозина и плацебо. Обратите внимание: ни по одному виду опухоли не получено достоверной разницы между группами. Анализ по онкологической безопасности включал 5501 пациента из группы дапаглифлозина и 3184 пациента из группы плацебо.

У 9 (0,16%) пациентов группы дапаглифлозина (все мужчины) был диагностирован рак мочевого пузыря. В группе плацебо зафиксирован 1 (0,03%) подобный случай (p = 0,15). При анализе выявлено, что все случаи рака зарегистрированы в первые два года (43–727 дней) лечения. Большинство пациентов имели гематурию исходно. У троих она развилась в течение первых шести месяцев лечения. Это позволяет предположить, что дапаглифлозин не является причиной опухолей и зарегистрированные случаи просто манифестировали при наблюдении. Частота рака молочной железы среди 2531 женщины группы дапаглифлозина (n = 10; 0,4%) также оказалась несколько выше, чем среди 1359 женщин контрольной группы (n = 3; 0,22%). Данная разница носила недостоверный характер (p = 0,27). Двум из десяти больных раком молочной железы диагноз поставили в первые шесть недель терапии. Все случаи диагностированы в течение первого года исследования. Следует также отметить, что в соответствующей возрастной группе заболеваемость раком молочной железы составляет 0,25%, пациенты с СД имеют более высокую частоту.

Дополнительные данные и наблюдение до четырех лет в клинических исследованиях показали, что общая доля пациентов со злокачественными и неуточненными опухолями была одинаковой в популяции, получавшей дапаглифлозин и плацебо. Не выявлено также признаков наличия канцерогенности или мутагенности при применении ингибиторов SGLT2. Кроме того, SGLT2 не экспрессируется в мочевом пузыре и молочной железе человека [11].

Исходя из этих данных дапаглифлозин был одобрен FDA после того, как его одобрило Европейское агентство по лекарственным препаратам (EMA) [16, 39].

Препарат Форсига был зарегистрирован в России в августе 2014 г. Он может назначаться как в монотерапии, так и в комби-



нации с метформином. Форсига применяется в дозе 10 мг/сут независимо от приема пищи. Препарат может применяться у пациентов с легким нарушением функции почек и любыми нарушениями функции печени.

Коррекция дозы необходима только при тяжелой печеночной недостаточности: начальная доза 5 мг при хорошей переносимости может быть увеличена до 10 мг в сутки. Поскольку эффективность дапаглифлозина зависит от СКФ, его применение не рекомендовано у пациентов с СКФ менее 60 мл/мин. При низких значениях СКФ использование препарата может не приводить к значимому снижению уровня гликемии.

Заключение

Проведенные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о благоприятном спектре действия ингибиторов SGLT2. Данный класс препаратов предлагает новые инсулин-независимые механизмы для коррекции гликемии при СД 2 типа при хорошей переносимости, отсутствии негативного влияния на массу тела, риска гипогликемий и других тяжелых побочных эффектов. Безопасность этих препаратов обусловлена крайне узким спектром действия – ингибированием специфического белка, представленного практически только в эпителиальных клетках проксимальных канальцев нефрона.

Определить место нового класса сахароснижающих препаратов в терапии СД 2 типа, а также соотношение «польза/риск» в отдаленном периоде должны результаты новых клинических и эпидемиологических исследований.

Препарат Форсига (дапаглифлозин) в исследованиях продолжительностью 104 недели продемонстрировал долговременную гликемическую эффективность, стабильное снижение массы тела преимущественно за счет жировой массы и низкий риск гипогликемических состояний. Форсига является потенциальной альтернативой препаратам сульфонилмочевины у пациентов, не достигших цели на фоне монотерапии метформином. ❁

Литература

1. Guariguata L., Whiting D.R., Hambleton I. et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. Vol. 103. № 2. P. 137–149.
2. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies // *Diabet. Med.* 2009. Vol. 26. № 12. P. 1185–1192.
3. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycaemia 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) // *Diabetologia.* 2012. Vol. 55. № 6. P. 1577–1596.
4. DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes.* 2009. Vol. 58. № 4. P. 773–795.
5. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
6. Brown J.B., Conner C., Nichols G.A. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 3. P. 501–506.
7. Bakris G.L., Fonseca V.A., Sharma K., Wright E.M. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications // *Kidney Int.* 2009. Vol. 75. № 12. P. 1272–1277.
8. Wright E.M. Renal Na(+)-glucose cotransporters // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001. Vol. 280. № 1. P. F10–18.
9. Moe O.W., Wright S.H., Palacin M. Renal handling of organic solutes / B.M. Brenner, ed. Brenner and Rector's *The Kidney*. 8th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. P. 214–247.
10. Silverman M. Structure and function of hexose transporters // *Annu. Rev. Biochem.* 1991. Vol. 60. P. 757–794.
11. Chen J., Williams S., Ho S. et al. Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members // *Diabetes Ther.* 2010. Vol. 1. № 2. P. 57–92.
12. Hediger M.A., Rhoads D.B. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters // *Physiol. Rev.* 1994. Vol. 74. № 4. P. 993–1026.
13. Calado J., Loeffler J., Sakallioğlu O. Familial renal glucosuria: SLC5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. № 5. P. 852–855.
14. Santer R., Kinner M., Lassen C.L. et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. № 11. P. 2873–2882.
15. Rahmoune H., Thompson P.W., Ward J.M. et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes // *Diabetes.* 2005. Vol. 54. № 12. P. 3427–3434.
16. DeFronzo R.A., Davidson J.A., Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 1. P. 5–14.
17. Wright E.M., Hirayama B.A., Loo D.F. et al. Active sugar transport in health and disease // *J. Intern. Med.* 2007. Vol. 261. № 1. P. 32–43.
18. Rossetti L., Giaccari A., DeFronzo R.A. Glucose toxicity // *Diabetes Care.* 1990. Vol. 13. № 6. P. 610–630.
19. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204042Orig1s000MedR.pdf.
20. Rossetti L., Smith D., Shulman G.I. et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats // *J. Clin. Invest.* 1987. Vol. 79. № 5. P. 1510–1515.
21. Abdul-Ghani 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.



22. Zhang L., Feng Y., List J. et al. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. Vol. 12. № 6. P. 510–516.
23. Grempler R., Thomas L., Eckhardt M. et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 1. P. 83–90.
24. Komoroski B., Vachharajani N., Boulton D. et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 85. № 5. P. 520–526.
25. Macdonald F.R., Peel J.E., Jones H.B. et al. The novel sodium glucose transporter 2 inhibitor dapagliflozin sustains pancreatic function and preserves islet morphology in obese, diabetic rats // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. Vol. 12. № 11. P. 1004–1012.
26. Obermeier M., 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. Dispos.* 2010. Vol. 38. № 3. P. 405–414.
27. Shah N.K., Deeb W.E., Choksi R., Epstein B.J. Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Pharmacotherapy.* 2012. Vol. 32. № 1. P. 80–94.
28. Han S., Hagan D.L., Taylor J.R. et al. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats // *Diabetes.* 2008. Vol. 57. № 6. P. 1723–1729.
29. Bailey C.J., Iqbal N., T'joen C., List J.F. Dapagliflozin monotherapy in drug-naive patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 10. P. 951–959.
30. Ferrannini E., Ramos S.J., Salsali A. et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 10. P. 2217–2224.
31. Ji L., Ma J., Li H. et al. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naive Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study // *Clin. Ther.* 2014. Vol. 36. № 1. P. 84–100.
32. 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.
33. Benfield T., Jensen J.S., Nordestgaard B.G. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome // *Diabetologia.* 2007. Vol. 50. № 3. P. 549–554.
34. De Leon E.M., Jacober S.J., Sobel J.D., Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes // *BMC Infect. Dis.* 2002. Vol. 2. № 1.
35. Geerlings S., Fonseca V., Castro-Diaz D. et al. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. Vol. 103. № 3. P. 373–381.
36. Johnsson K.M., Ptaszynska A., Schmitz B. et al. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin // *J. Diabetes Complications.* 2013. Vol. 27. № 5. P. 473–478.
37. Johnsson K.M., Ptaszynska A., Schmitz B. et al. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin // *J. Diabetes Complications.* 2013. Vol. 27. № 5. P. 479–484.
38. Ptaszynska A., Johnsson K.M., Parikh S.J. et al. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events // *Drug. Saf.* 2014. Vol. 37. № 10. P. 815–829.
39. Wright E.M., Loo D.D., Hirayama B.A. Biology of human sodium glucose transporters // *Physiol. Rev.* 2011. Vol. 91. № 2. P. 733–794.

A Novel Non-Insulin Dependent Approach to Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus. Dapagliflozin: Results of Clinical Trials

A.M. Mkrtyumyan, L.V. Yegshatyan

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

Contact person: Ashot Musayelovich Mkrtyumyan, vagrashot@mail.ru

A cohort of patients with type 2 diabetes mellitus tends to increase worldwide. Despite different available classes of anti-diabetic drugs, a search still continues for sugar-decreasing agents having the maximum efficacy and minimum side effects including body weight gain and hypoglycemia level. Here, we analyzed a novel class of oral anti-diabetic drugs belonging to sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2), with unique characteristics. Kidneys are a therapeutic target for SGLT2 inhibitors. It is known that SGLT2 inhibitors decrease glucose concentration in the blood due to reducing glucose reabsorption in the proximal renal tubules that result in increased glucose excretion. Decrease of hyperglycemia occurs independently on insulin and function of beta-cells from the pancreas. Efficacy of SGLT2 inhibitors in treatment of patients with type 2 diabetes mellitus was demonstrated in controlled clinical studies. SGLT2 inhibitors are effective in lowering level of HbA1c glycosylated hemoglobin, body weight, characterized by a low risk of hypoglycemia and being, overall, well tolerated by patients. Urogenital infections may be the most common adverse events occurring during administration of SGLT2 inhibitors.

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