

УДК 611.852.5; 611.852.6

**ПРИНЦИПАЛЬНО НОВЫЙ
ИНСУЛИНЕЗАВИСИМЫЙ ПОДХОД
К ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА
2-ГО ТИПА – ВЫВЕДЕНИЕ ИЗ ОРГАНИЗМА
ИЗБЫТОЧНОГО КОЛИЧЕСТВА ГЛЮКОЗЫ**

Офлиди Елена Ивановна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

В статье представлен новый класс препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа – ингибиторы натриево-глюкозных котранспортеров 2-го типа (ингибиторы SGLT-2).

Ключевые слова: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА, ИНГИБИТОРЫ НАТРИЕВО-ГЛЮКОЗНЫХ КОТРАНСПОРТЕРОВ 2-ГО ТИПА (ИНГИБИТОРЫ SGLT-2), ДАПАГЛИФЛОЗИН

UDC 611.852.5; 611.852.6

**NEW PRINCIPAL NON-DEPENDENT
INSULINE APPROACH TO 2-TYPE DIABETES
MELLITUS TREATMENT – EXCRETION
OF GLUCOSE EXCESS**

Oflidi Elena Ivanovna
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar,
Russia*

The article presented the new class of the drugs for 2-type diabetes mellitus treatment – inhibitors 2-type sodium-glucose co-transporters (inhibitors SGLT-2).

Key words: 2-TYPE DIABETES MELLITUS, INHIBITORS 2-TYPE SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTERS (INHIBITORS SGLT-2), DAPAGLIFLOZIN

Принципиально новый инсулиннезависимый подход к терапии сахарного диабета 2-го типа – выведение из организма избыточного количества глюкозы. Новым классом препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа являются ингибиторы натриево-глюкозных котранспортеров 2-го типа (ингибиторы SGLT-2).

Несмотря на внедрение широкого арсенала новых лекарственных препаратов, добиться долгосрочного адекватного контроля сахарного диабета 2-го типа не всегда удается. Во многих странах мира уровень интегрального показателя углеводного обмена – гликированного гемоглобина (HbA1c) остается высоким у 50–70 % пациентов. Добиться целевых значений крайне сложно. Если он остается повышенным $>7\%$, то тогда неизбежно прогрессируют диабетические осложнения. Однако при снижении гликированного гемоглобина $<6,5\%$ возрастает опасность гипогликемий и смертности больных.

Существует целый арсенал противодиабетических препаратов, но их терапевтическая эффективность нередко сочетается с такими побочными эффектами, как увеличение массы тела или уровня гипогликемии. 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. Таким образом, возникает потребность в новых препаратах с инсулиннезависимым механизмом действия и эффективностью, не зависящей от функции бета-клеток поджелудочной железы.

В последние годы разработан принципиально новый класс лекарственных препаратов – ингибиторы натриево-глюкозных котранспортеров 2-го типа (ингибиторы SGLT-2), которые могли бы способствовать снижению уровня гликемии в крови не за счет стимуляции

секреции инсулина или снижения инсулинорезистентности, а благодаря увеличению экскреции глюкозы почками.

Почки играют важную роль в регуляции обмена глюкозы в организме: реабсорбируют приблизительно 180 г глюкозы в сутки. Большая часть глюкозы, фильтруемой почками (90 %), реабсорбируется в проксимальной части почечных канальцев при участии натриево-глюкозных котранспортеров 2-го типа (SGLT-2) и вновь поступает в кровотоки.

На проведение исследований в этом направлении натолкнуло редкое генетическое заболевание – семейная ренальная глюкозурия, или почечный диабет, при котором наблюдается глюкозурия при нормальном уровне сахара в крови. Главный дефект связан с нарушением функции натриево-глюкозного котранспортера 2-го типа в результате вторичной мутации НККТ2 (SGLT-2), что способствует экскреции с мочой свыше 100 г глюкозы. Доброкачественная природа семейной ренальной глюкозурии позволила определить ингибирование SGLT-2 в качестве приемлемого подхода к лечению пациентов с диабетом. Полученные данные привели к разработке ингибиторов SGLT-2, которые являются новым уникальным, патогенетически обоснованным, перспективным подходом в терапии сахарного диабета 2-го типа.

Наиболее изученным ингибитором SGLT-2 является дапаглифлозин. Ингибирование SGLT-2 под действием дапаглифлозина приводит к выделению с мочой приблизительно 70 г глюкозы в сутки, за счет чего достигается значимое и стойкое снижение уровня HbA_{1c}, дополнительное преимущество связано со снижением массы тела.

Клинические возможности ингибиторов SGLT-2

Дапаглифлозин – активный высокоселективный ингибитор SGLT-2 обратимого действия. Его сахароснижающий эффект дозозависимый. Преимуществом ингибиторов SGLT-2 является то, что их механизм

действия не зависит от функциональной способности или массы бета-клеток и чувствительности к инсулину. Следовательно, они могут применяться у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа независимо от стадии диабета в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином.

В исследовании на животных и у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, принимавших участие в клинических исследованиях, показано, что дапаглифлозин снижает только повышенный уровень гликемии как натощак, так и после еды за счет стимуляции выведения избыточного количества глюкозы с мочой. Однако он не влияет на нормальную концентрацию глюкозы в крови. Частота возникновения гипогликемий на фоне применения дапаглифлозина не отличается от таковой при использовании плацебо.

Механизм действия препаратов из группы ингибиторов SGLT-2 не связан с риском развития гипогликемии.

Уровень глюкозы не опускается ниже нормогликемии:

- при снижении уровня глюкозы в плазме ниже 76 мг/дл под действием глюкагона быстро запускается компенсаторный процесс активации глюконеогенеза в печени;
- происходит увеличение реабсорбции глюкозы в почках при участии SGLT-1.

Монотерапия дапаглифлозином способствует эффективному снижению уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с плацебо. Комбинированная терапия с метформином продемонстрировала лучший эффект по сравнению с монотерапией этим препаратом. Добавление дапаглифлозина в дозе 10 мг к метформину не только сопровождалось более выраженной динамикой HbA_{1c} через 24 недели, но и позволяло добиться устойчивого гликемического контроля. Через 102 недели применения данной комбинации динамика HbA_{1c} в

группе пациентов, принимавших метформин и дапаглифлозин, составила 0,78 %, тогда как в группе больных, принимавших метформин и плацебо, данный показатель увеличился на 0,02 %.

Выявлено достоверное снижение массы тела пациентов в среднем на 2–4 кг. Эффект снижения массы связан с потерей глюкозы и отрицательным энергетическим балансом. На основании количественного определения глюкозурии установлено, что суточная потеря составляет примерно 70 г глюкозы: 270–300 ккал в сутки, 9000 ккал в месяц, 1 кг жировой ткани. Снижение массы тела ассоциировано с потерей жировой ткани, а уменьшение подкожной и, особенно, висцеральной жировой ткани, ассоциированной с инсулинорезистентностью, очень важно у лиц с сахарным диабетом 2-го типа.

В целом дапаглифлозин продемонстрировал благоприятный профиль побочных реакций. Однако с учетом ингибиторов SGLT-2 он вызывает глюкозурию, и можно ожидать увеличения частоты мочеполовых инфекций. Данные 12-ти рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали, что встречаемость инфекций мочевыводящих путей (ИМП) была выше в группе пациентов, принимавших дапаглифлозин – 5,7 % и 4,3 % для 5 и 10 мг соответственно (3,7 % в группе плацебо). Случаи пиелонефрита встречались редко. Он развивался с одинаковой частотой в группе плацебо и дапаглифлозина (0,1 %). Встречаемость генитальных инфекций в той же популяции составила 4,8 % для группы пациентов, принимавших дапаглифлозин, по сравнению с 0,9 % в группе плацебо. Эти инфекции чаще фиксировали у женщин и, как правило, в начале лечения. Они хорошо купировались стандартной терапией и не приводили к исключению пациентов из исследования.

По данным объединенного анализа 12 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований функция почек оставалась стабильной в течение 2-х лет терапии дапаглифлозином. После первоначального

небольшого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) она возвратилась к исходному уровню. Безопасность этой терапии для почек доказана. Дапаглифлозин, ингибитор SGLT-2, вызывающий терапевтическую глюкозурию, не оказывает повреждающего действия на ткань почек. Нефропротективный эффект этого препарата возможен.

Данный класс препаратов предлагает новые инсулиннезависимые механизмы для коррекции гликемии при сахарном диабете 2-го типа при хорошей переносимости, а также отсутствии негативного влияния на массу тела, риска гипогликемий и других нежелательных побочных эффектов. Безопасность этих препаратов обусловлена крайне ограниченным спектром действия – ингибированием специфического белка, представленного практически только в эпителиальных клетках проксимальных канальцев нефрона.

Препарат Форсига (дапаглифлозин) – первый высокоселективный ингибитор SGLT-2 в России зарегистрирован в августе 2014 г.:

- прием 1 таблетки 10 мг в сутки независимо от приема пищи;
- может назначаться как при монотерапии, так и в комбинации с метформином;
- может применяться у пациентов с легкими нарушениями функции почек и любыми нарушениями функции печени;
- у пациентов пожилого возраста нет необходимости корректировать дозу препарата. Однако при выборе дозы следует учитывать, что у этой категории пациентов наиболее вероятны нарушения функции почек и риск снижения объема циркулирующей крови (ОЦК).

Препарат Форсига (дапаглифлозин) в исследованиях продолжительностью 104 недели продемонстрировал долговременную гликемическую эффективность, стабильное снижение у пациентов массы тела, преимущественно за счет жировой массы, и низкий риск развития гипогликемических состояний.

Клинический портрет типичного пациента, которому показано назначение дапаглифлозина:

- значительно повышенный уровень HbA1c (>7 %);
- избыточная масса тела / ожирение;
- прием метформина или ингибиторов ДПП-4 и иногда гипотензивных препаратов;
- работающий и поэтому особенно нуждающийся в минимизации риска развития гипогликемии;
- нормальная функция почек или ее легкое снижение.

Врачи, назначая дапаглифлозин, должны принимать во внимание следующие особенности:

- Его действие развивается в первый день приема, поэтому следует:
 - снизить дозу сопутствующих диуретических препаратов;
 - со временем, при необходимости, снизить дозу гипотензивных препаратов;
 - учитывать развитие полиурии.
- Необходимость профилактики ИМП и генитальных инфекций:
 - тщательная гигиеническая обработка наружных половых органов у женщин и у мужчин;
 - при развитии грибковой инфекции – назначение местных препаратов (например, клотримазола), при этом нет необходимости в отмене дапаглифлозина.

- Развитие гиповолемии / дегидратации ограничивалось единичными нетяжелыми случаями у пожилых больных.

Предикторы хорошего / недостаточного ответа на терапию дапаглифлозином у больных сахарным диабетом 2-го типа: степень снижения уровня HbA1c в значительной мере зависит от трех факторов:

- исходный уровень HbA1c: чем он выше, тем значительнее снижение;
- СКФ: чем она выше, тем сильнее снижение, поэтому назначение дапаглифлозина не рекомендуется при СКФ < 60 мл/мин;
- возраст больного: чем он моложе, тем значительнее снижение, что главным образом коррелирует со СКФ у больного. По этой причине, а также по причине малочисленности исследований назначение дапаглифлозина больным старше 75 лет не рекомендуется.

Клинический случай: женщина, 66 лет.

Диагноз: сахарный диабет 2-го типа (с 1998 г.), полинейропатия, артериальная гипертензия (с 1992 г.), инсульт (2000 г.), дислипидемия с 1990 г., избыточная масса тела по женскому типу.

Образ жизни. На пенсии, вдова, активный жизненный статус. Мечтала получить простое лекарство для решения всех диабетических проблем, «волшебную таблетку», которая помогла бы снизить массу тела и улучшить контроль диабета.

Исходная терапия:

- метформин – 1000 мг два раза в день;
- бисопролол – 5 мг один раз в день, рамиприл – 10 мг один раз в день, аторвастатин – 20 мг один раз в день, аспирин.

Основные показатели на момент начала терапии дапаглифлозином:

HbA1c – 8,1 %; масса тела – 71,9 кг; рост – 165 см; индекс массы тела (ИМТ) – 26 кг/м²; АД – 130/70; СКФ – 70 мл/мин.

Для улучшения контроля диабета пациентке в терапию был добавлен дапаглифлозин – 10 мг один раз в день. Однако через 2 недели после начала лечения возникло одно нежелательное явление – развитие генитальной инфекции легкой степени тяжести. Местная терапия

клотримазолом (свечи 200 мг 1-0-0), назначенная более чем на 2 недели, была успешной, и дапаглифлозин не отменяли.

Заключение

Проведенные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о благоприятном спектре действия ингибиторов SGLT-2. Они представляют новый класс противодиабетических препаратов, влияющих на механизм регуляции гипергликемии, не зависящий от инсулина, функции бета-клеток и гликемического статуса пациентов. Особенностью данного класса препаратов является их влияние на снижение массы тела и, что важно, уменьшение риска гипогликемий. Форсига (дапаглифлозин) является потенциальной альтернативой препаратам сульфонилмочевины у пациентов, не достигших цели на фоне монотерапии метформином.

Список литературы

1. *Аметов А. С.* Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения. – М.: «Геотар-медицина», 2013. – 1026 с.
2. *Benke T.* Перспективы применения ингибиторов SGLT-2: от впервые выявленного сахарного диабета 2-го типа до инсулинотерапии // VII Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий» 24–27 февраля 2015 г. – М., <http://internist.ru/>
3. *ДеФоронозо Р. А. Девидсон Дж. А.* Роль почек в гомеостазе глюкозы: новый путь к нормализации гликемии // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012, 14:5–14.
4. *Grandy S., Hashemi M.* Влияние снижения массы тела на изменение связанного со здоровьем качества жизни у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающих дапаглифлозин // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014, 16: 645–650.
5. *Мкртумян А. М.* Новый инсулиннезависимый подход к терапии СД 2-го типа // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2015. спец (11).
6. *Дедов И. И. Шестакова М. В.* Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-й вып. – М., 2013
7. Инструкция по медицинскому применению препарата Форсига.