

Интенсификация сахароснижающего лечения у больных сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии: перспективы использования дапаглифлозина

Сухарева О.Ю.¹, Шестакова М.В.^{1,2}

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Интенсификация сахароснижающего лечения у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), не достигающих удовлетворительного гликемического контроля на инсулинотерапии, представляет собой сложную клиническую задачу. В статье обобщены результаты многоцентровых исследований, изучавших эффекты использования ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2 дапаглифлозина) у пациентов с СД2, получающих инсулин.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; инсулинотерапия; ингибитор НГЛТ-2; дапаглифлозин

Intensification of glucose-lowering treatment in patients with diabetes mellitus type 2 on insulin therapy: Perspectives of dapagliflozin

Sukhareva O.Y.¹, Shestakova M.V.^{1,2}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Intensification of antihyperglycaemic treatment in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus who were on insulin therapy remains a difficult issue. Results from clinical trials with the sodium-glucose linked transporter (SGLT-2) inhibitor dapagliflozin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus using insulin are summarised and discussed in the article.

Keywords: diabetes mellitus type 2; insulin therapy; SGLT-2 inhibitor; dapagliflozin

DOI: 10.14341/DM7745

Использование инсулинотерапии с течением времени становится необходимым у значительной части пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), что обусловлено сложным патогенезом заболевания и постепенным снижением функциональной активности β -клеток. Ведение больных с СД2, получающих инсулинотерапию, традиционно представляет собой сложную клиническую задачу. С одной стороны, использование в схеме лечения инсулина имеет практически неограниченный сахароснижающий потенциал, с другой — несет определенные риски, самыми значимыми из которых являются риск гипогликемий и увеличение массы тела. Эти негативные эффекты зачастую затрудняют достижение пациентами целевых значений гликемического контроля и ухудшают приверженность к лечению.

Выбор способа дальнейшей интенсификации лечения у больных СД2, уже получающих инсулинотерапию, но не достигающих на этом фоне удовлетворительного гликемического контроля, является зоной особой ответственности клинициста. Общая сложность курации этой категории больных усугубляется проблемами возрастающего риска гипогликемий при повышении дозы инсулина, увеличения массы тела, обеспечения

адекватной коррекции дозы как инсулина, так и других сахароснижающих средств в случае совместного использования и т.д.

Открытие новых патогенетических механизмов, ответственных за поддержание хронической гипергликемии при СД2, создает предпосылки для разработки перспективных классов сахароснижающих препаратов. Подтверждение в качестве одного из таких механизмов повышенной реабсорбции глюкозы в почках реализовалась в создание перспективного класса сахароснижающих средств — ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2). В свою очередь, возникает необходимость изучения эффектов, оказываемых новыми препаратами в комбинации с уже используемыми средствами, в том числе инсулином, и определения их позиций в терапевтических алгоритмах.

Дапаглифлозин является первым зарегистрированным в РФ НГЛТ-2. Программа клинических исследований дапаглифлозина, являющаяся на настоящий момент самой обширной среди ингибиторов НГЛТ-2, показала его эффективность как в монотерапии, так и при сочетании с различными пероральными средствами, в том числе метформином, сульфонилмочевинной, глипти-

нами, тиазолидиндионами, а также в комбинации с инсулином [1].

Ингибитор НГЛТ-2 дапаглифлозин: основные характеристики

Механизм действия

В норме в почках реабсорбируется около 180 г глюкозы в сутки с достижением аглюкозурии. До 90% этого количества всасывается в S1 сегменте проксимального извитого канальца посредством НГЛТ-2, обладающего низкой аффинностью, но очень высокой емкостью. При СД доказано парадоксальное увеличение почечной реабсорбции глюкозы и дезадаптация защитного механизма, позволяющего почкам экскретировать глюкозу при повышении уровня сахара в крови. Почечный порог глюкозы, находящийся в норме в пределах 10–12 ммоль/л, смещен при этом к более высоким значениям гликемии. Ключевую роль в этом играет повышенная активность белков-транспортёров, преимущественно относящихся к НГЛТ-2, что способствует увеличению емкости почечного глюкозного транспорта и возрастанию реабсорбции глюкозы в почках. В результате для развития глюкозурии требуется достижение значимо более высоких показателей глюкозы плазмы, что способствует поддержанию хронической гипергликемии в организме.

Ингибитор НГЛТ-2 дапаглифлозин обладает высокой селективностью и индуцирует экскрецию с мочой около 60–80 г глюкозы в сутки, что соответствует формированию энергодифицита около 300 кКал, а также сопровождается увеличением осмотического диуреза приблизительно на 350 мл (т.е. на 1–1,5 дополнительных мочеиспускания в сутки). Принципиально, что действие ингибитора НГЛТ-2 является независимым от уровня инсулина в крови.

Клинические особенности

Инсулиннезависимый механизм действия и результаты клинических исследований предполагают у препаратов этой группы следующие характеристики сахароснижающего эффекта:

- 1) не зависит от выраженности дисфункции β -клеток и инсулинорезистентности;
- 2) не зависит от длительности СД и сохраняется в течение длительного времени;
- 3) зависит от сохранности почечной функции;
- 4) сопровождается низким риском гипогликемий;
- 5) сопровождается снижением массы тела и АД;
- 6) возможно использование в комбинации со всеми основными пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) и инсулином (*не изучена комбинация с агонистами рГПП-1).

Совокупность этих особенностей делает препараты группы глифлозинов привлекательными для использования у больных СД2 на инсулинотерапии с учетом профиля характерных побочных эффектов последнего вида лечения.

Использование дапаглифлозина у пациентов с СД2, получающих инсулинотерапию: результаты клинических исследований

Механизм снижения гликемии, осуществляемый ингибиторами НГЛТ-2, принципиально отличен от большинства традиционных сахароснижающих средств, чьи эффекты опосредованы инсулином (стимуляция его секреции, улучшение чувствительности к нему, непосредственное введение извне). Это обосновывает возможность рационального взаимодополняющего использования дапаглифлозина в комбинации с другими препаратами из арсенала диабетолога. В серии клинических исследований показана его сахароснижающая эффективность при применении с метформином, сульфонилмочевинной, глиптинами, тиазолидиндионами и инсулином (*комбинация с агонистами рецепторов ГПП-1 на настоящий момент является неизученной) [1].

Основные клинические аспекты интенсификации сахароснижающего лечения дапаглифлозином у лиц, не достигающих удовлетворительной компенсации на фоне инсулинотерапии, были получены в исследованиях J.Wilding и соавт. [2–4].

Первое многоцентровое исследование, изучавшее сахароснижающий потенциал дапаглифлозина у больных СД2, получающих инсулинотерапию и ПССП, длилось 12 недель и было опубликовано в 2009 г. [2]. Терапия дапаглифлозином в дозе 10 мг в среднем позволила достичь снижения HbA_{1c} на 0,7% по сравнению с плацебо, что сопровождалось снижением массы тела на 2,5 кг. При этом снижения $HbA_{1c} \geq 0,5\%$ достигли 65,2% больных, принимавших дапаглифлозин, и только 15,8% в группе плацебо.

Обобщенные результаты программы клинических исследований J.Wilding с оценкой долгосрочных эффектов применения дапаглифлозина у больных СД2, получающих инсулинотерапию

Ниже будут поэтапно обобщены результаты первичного 24-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах [3], сопровождавшегося несколькими периодами продолженного наблюдения, что в итоге позволило получить результаты с общей длительностью 2 года, что является самым продолжительным сроком среди исследований подобного типа [4].

Популяция исследования состояла из 808 больных СД2 в возрасте 18–80 лет, с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена несмотря на длительное использование инсулина в дозе ≥ 30 Ед/сут (HbA_{1c} 7,5–10,5%). Пациенты получали инсулин как в монотерапии, так и в составе комбинации (до 2 ПССП в стабильной дозе).

Дизайн исследования. После 2-недельного вводного периода больные были рандомизированы, чтобы получать плацебо или дапаглифлозин в дозе 2,5 мг, 5 мг или 10 мг один раз в день дополнительно к исходной сахароснижающей терапии в соотношении 1 : 1 : 1.

Таблица 1

Основные исходные характеристики больных в исследовании J.Wilding [3], М (±SD)

	Плацебо + инсулин (N=193)	Дапаглифлозин 2,5 мг + инсулин (N=202)	Дапаглифлозин 5/10 мг + инсулин (N=211)	Дапаглифлозин 10 мг + инсулин (N=194)
Возраст, годы	58,8 (8,6)	59,8 (7,6)	59,3 (7,9)	59,3 (8,8)
Масса тела, кг	94,5 (19,8)	93,0 (16,7)	93,3 (17,4)	94,5 (16,8)
ИМТ, кг/м ²	33,1 (5,9)	33,0 (5,0)	33,0 (5,3)	33,4 (5,1)
Окружность талии, см	110,2 (14,5)	109,7 (13,4)	109,3 (13,4)	109,6 (12,5)
Длительность СД, г	13,5 (7,3)	13,6 (6,6)	13,1 (7,8)	14,2 (7,3)
HbA _{1c} , %	8,47 (0,77)	8,46 (0,78)	8,62 (0,89)	8,57 (0,82)
ГПН, ммоль/л	9,5 (3,2)	10,0 (3,3)	10,3 (3,3)	9,6 (3,0)

Блоковая схема рандомизации использовалась с целью включить не менее 40% участников, получающих только инсулинотерапию (т.е. исходно не принимавших ПССП) [3].

Исследование состояло из трех периодов:

- период лечения (24 недели);
- первый период продолженного наблюдения (24 недели); после него с 48-й недели участия в исследовании пациенты, получавшие дапаглифлозин в дозе 5 мг, переводились на дозу 10 мг на весь оставшийся период (далее группа дапаглифлозина 5/10 мг);
- второй период продолженного наблюдения (длительностью 56 недель).

Доза инсулина поддерживалась постоянной (в пределах 10% от исходной), а изменение разрешалось только в следующих ситуациях:

- увеличение суточной дозы >5 Ед и >10% от исходной разрешалось, если 3 и более измерения глюкозы плазмы натощак (ГПН) в течение недели до визита

либо ГПН во время визита соответствовали значениям: >13,3 ммоль/л до 12 недели; >12,2 ммоль/л между 12 и 24 неделями; >9,9 ммоль/л (или если HbA_{1c} был >8%) между 25 и 48 неделями. Между 52 и 65 неделями титрация с увеличением дозы инсулина разрешалась, если HbA_{1c} был >7,5%, и между 78 и 104 неделями, если HbA_{1c} был >7,0%;

- уменьшение дозы инсулина разрешалось при 2 и более определениях гликемии ≤4,4 ммоль/л в течение первой недели после рандомизации либо ≤3,8 ммоль/л в последующем.

Доза исследовательского препарата и сопутствующих ПССП была неизменной, если только они не рассматривались в качестве причины гипогликемии несмотря на прекращение инсулинотерапии.

Исходные характеристики пациентов. Базовые характеристики пациентов, в том числе демографические, были сопоставимы во всех группах лечения (табл. 1). В среднем длительность СД2 составляла при-

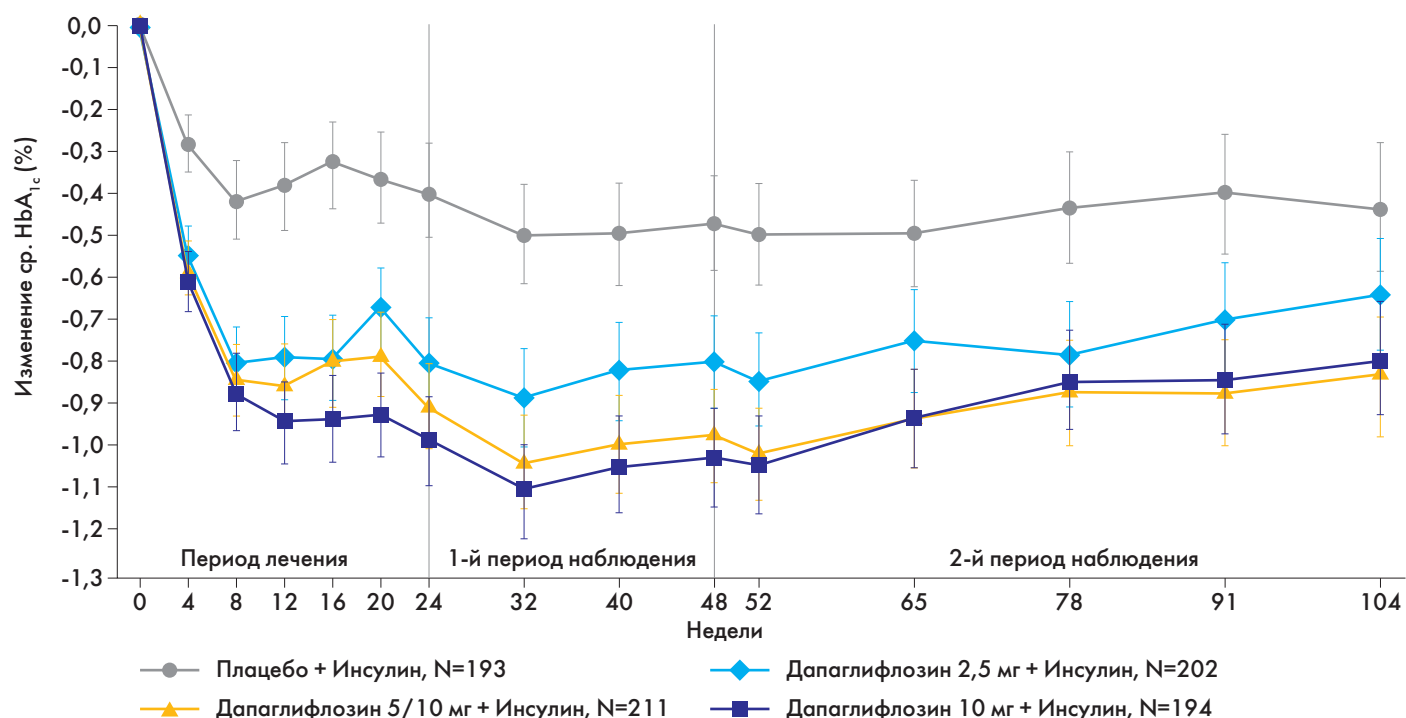


Рис. 1. Динамика HbA_{1c} на фоне приема дапаглифлозина в разных дозах по сравнению с плацебо в течение 104 недель в исследовании J.Wilding [4].

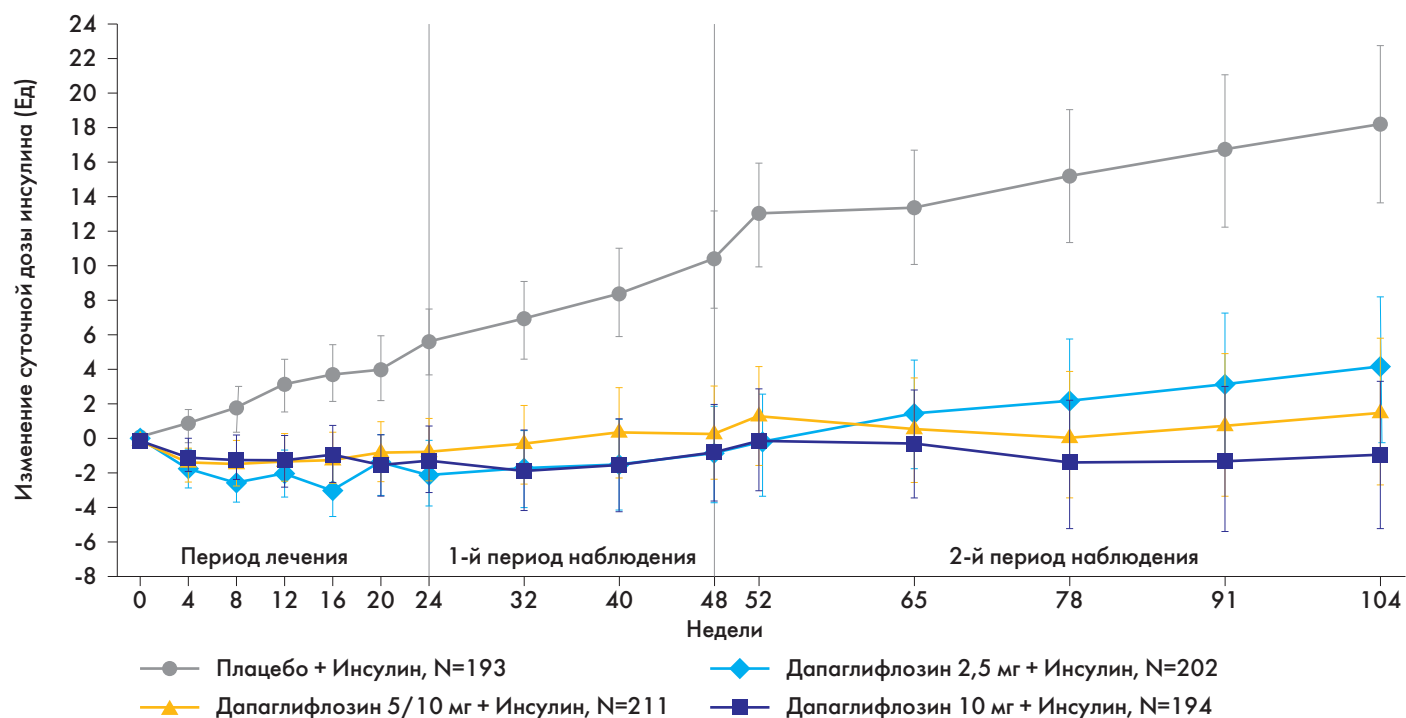


Рис. 2. Динамика средней суточной дозы инсулина на фоне приема дапаглифлозина в разных дозах по сравнению с плацебо в течение 104 недель в исследовании J.Wilding [4].

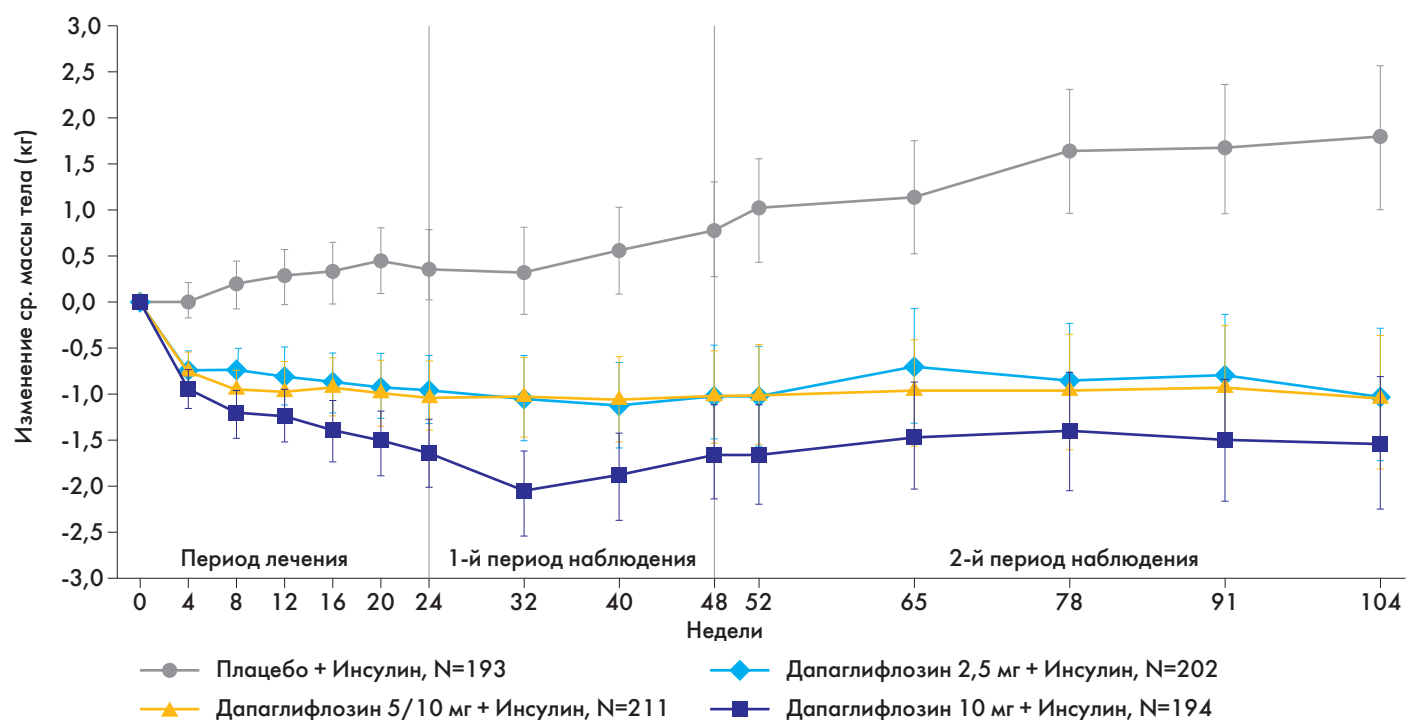


Рис. 3. Динамика массы тела на фоне приема дапаглифлозина в разных дозах по сравнению с плацебо в течение 104 недель в исследовании J.Wilding [4].

мерно 13,6 лет, длительность инсулинотерапии – около 6 лет, показатель HbA_{1c} – 8,5%, ГПН – 9,9 ммоль/л. Средняя доза инсулина составила 77,1 Ед/сут, при этом 17% участников использовали только базальный инсулин, 83% применяли короткий инсулин в различных режимах, в том числе в виде базис-болюсной терапии. Примерно 50% больных получали комбинацию инсулина и ПССП (преимущественно метформин). Значительная часть больных имела сердечно-сосуди-

стую патологию: артериальная гипертензия – у 85,5%, ИБС – у 18,9% и заболевания периферических сосудов – у 10,5%. Исходно у 40,3% участников имела диабетическая нейропатия, у 27,1% – ретинопатия и у 14,0% – нефропатия.

Сахароснижающая эффективность

Динамика HbA_{1c} . Через 24 недели во всех группах терапии дапаглифлозином динамика снижения HbA_{1c} была

более выражена по сравнению с плацебо. К 48-й неделе исследования в группе дапаглифлозина 10 мг уровень HbA_{1c} был ниже, чем в группе плацебо, на 0,54% (95% ДИ 0,38%; 0,70%; $P<0,001$). На 104-й неделе для всех доз дапаглифлозина было подтверждено долгосрочное сохранение эффективности (рис. 1). Отличия от плацебо по скорректированному среднему изменению HbA_{1c} по сравнению с исходными значениями составили -0,4% (95% ДИ -0,6; -0,2; $p=0,0002$) и -0,4% (95% ДИ -0,6; -0,2; $p=0,0007$) в группах дапаглифлозина 5/10 мг и 10 мг соответственно.

Динамика ГПН. По сравнению с исходными данными через 24 недели при использовании дапаглифлозина различия с плацебо по скорректированному среднему изменению ГПН составили от -0,65 до -1,12 ммоль/л ($P<0,001$). Через 2 года различия с плацебо по этому показателю составили -0,89 ммоль/л (95% ДИ -1,48; -0,31; $p=0,0031$) и -0,31 ммоль/л (95% ДИ -0,89; 0,28; $p=0,3065$) в группах дапаглифлозина 5/10 мг и дапаглифлозина 10 мг соответственно.

Динамика среднесуточных доз инсулина. Применение дапаглифлозина позволило достичь значимого снижения HbA_{1c} без увеличения среднесуточной дозы инсулина, тогда как в группе плацебо этот показатель, напротив, прогрессивно увеличивался: на +10,54 Ед к 48-й неделе и +18,3 Ед к 104-й неделе исследования. Через 2 года различия с группой плацебо по скорректированному среднему изменению суточной дозы инсулина от исходных значений составили -16,8 Ед (95% ДИ -20,5; -8,0; $p<0,0001$) и -19,2 Ед (95% ДИ -25,5; -12,9; $p<0,0001$) в группе дапаглифлозина 5/10 мг и дапаглифлозина 10 мг соответственно (рис. 2).

Доли пациентов, у которых потребовалось изменение дозы инсулина. Необходимость уменьшения среднесуточной дозы инсулина при приеме дапаглифлозина возникала у большего числа пациентов. Через 2 года различия с плацебо в показателе скорректированной доли пациентов, которым потребовалась редукция дозы $\geq 10\%$ в группах дапаглифлозина 5/10 мг и 10 мг, составили 6,3% (95% ДИ 0,4–12,1; $p=0,0361$) и 10,0% (95% ДИ 3,6–16,4; $p=0,0022$) соответственно.

И напротив, доля пациентов, у которых было необходимо повышение суточной дозы >5 Ед и $>10\%$ от исходной либо участие было прекращено из-за неудовлетворительного гликемического контроля на фоне приема дапаглифлозина, была существенно меньше. Различия с плацебо в скорректированных долях пациентов составили -23,9% (95% ДИ -33,0; -14,8) и -24,9% (95% ДИ -34,1; -15,6) в группах дапаглифлозина 5/10 мг и 10 мг соответственно.

Динамика изменения массы тела. Терапия дапаглифлозином характеризовалась устойчивым снижением массы тела на всем протяжении исследования, тогда как в группе плацебо этот показатель прогрессивно увеличивался (рис. 3). Через 24 недели на фоне терапии дапаглифлозином 10 мг масса тела в среднем снизилась на 1,61 кг, тогда как на плацебо произошло увеличение на 0,43 кг, а разница между этими группами составила -2,04 кг (ДИ -2,59; -1,48; $P<0,001$). Далее тренды сохраня-

лись, и к 48-й неделе различие между группами увеличилось до -2,43 кг (ДИ -3,18; -1,68 кг; $P<0,001$). Через 2 года редукция массы тела на фоне терапии дапаглифлозином сохранялась, а различия с плацебо в отношении скорректированного среднего изменения массы тела составили -2,86 кг (95% ДИ -3,92; -1,80; $p<0,0001$) и -3,33 кг (95% ДИ -4,38; -2,27; $p<0,0001$) в группах дапаглифлозина 5/10 мг и дапаглифлозина 10 мг соответственно.

Аспекты безопасности

По завершении исследования доли пациентов с нежелательными явлениями (НЯ), в том числе и серьезными (СНЯ), были сопоставимы во всех группах лечения (табл. 2). Доля пациентов с НЯ, расцененными исследователями как связанными с лечением, была выше в группах дапаглифлозина 5/10 мг и 10 мг (33,0% и 32,1%) по сравнению с плацебо (22,8%).

Трое пациентов, получавших дапаглифлозин, умерли (1 — через 13 дней после отмены дапаглифлозина и через 2 дня после замены аортального клапана и аортокоронарного шунтирования от кардиогенного шока; 1 — вследствие острого инфаркта миокарда; 1 — после кардиогенных болей в груди). Подробного анализа каждого случая в первоисточнике не представлено.

Генитальные инфекции или инфекции мочевыводящих путей (МВП). Число событий, связанных с генитальными инфекциями или инфекциями МВП (включая как неспецифические симптомы, так и верифицированные инфекции), было больше во всех группах терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо. Частота их была выше у женщин, большинство было единственными эпизодами и имело место в течение первых 24 недель лечения, имело легкую или умеренную интенсивность и отвечало на стандартную терапию. Генитальные инфекции привели к прекращению лечения у двух пациентов, получавших дапаглифлозин в период 0–24 недели. Инфекции нижних отделов МВП привели к прекращению лечения у двух пациентов, получавших дапаглифлозин, еще один прекратил лечение вследствие пиелонефрита.

Гипогликемии. Доля пациентов, имевших по меньшей мере 1 гипогликемический эпизод, была в целом сбалансирована во всех группах лечения. СНЯ вследствие гипогликемии имелись у 3 пациентов: 2 в группе дапаглифлозина 5 мг (гипогликемические события были расценены исследователем как серьезные) и 1 — в группе плацебо (гипогликемическая кома). Случаев прекращения участия в исследовании из-за гипогликемий не было.

Онкологическая безопасность. В анализируемом 2-летнем исследовании неоплазии были редкими, и в целом их частота была сбалансирована между группами лечения [4]. Злокачественные неоплазии были выявлены у 6 пациентов в группе плацебо и у 15 пациентов во всех группах дапаглифлозина (из них 4 имели место в течение 90 дней после начала приема препарата). В группах терапии дапаглифлозином было три рака мочевого пузыря, три рака груди и один рак простаты, тогда как этих форм не было в группе плацебо.

Таблица 2

Некоторые параметры безопасности применения дапаглифлозина при наблюдении длительностью 104 недели [4].

	Плацебо + инсулин (N=197)	Дапаглифлозин 2,5 мг + инсулин (N=202)	Дапаглифлозин 5/10 мг + инсулин (N=212)	Дапаглифлозин 10 мг + инсулин (N=196)
Нежелательные явления (≥ 1 события), n (%)	154 (78,2)	162 (80,2)	166 (78,3)	157 (60,1)
Серьезные нежелательные явления (≥ 1 события), n (%)	39 (19,8)	39 (19,3)	32 (15,1)	36 (18,4)
Инфекции МВП, n (%)	7 (3,6)	12 (5,9)	20 (9,4)	17 (8,7)
Генитальные микотические инфекции, n (%)	4 (2,0)	2 (1,0)	11 (5,2)	10 (5,1)
Почечные повреждения, n (%)	4 (2,0)	3 (1,5)	6 (2,8)	6 (3,1)
Гипотензия/дегидратация/гиповолемия, n (%)	2 (1,0)	5 (2,5)	5 (2,4)	4 (2,0)

В целом во время применения дапаглифлозина в программе клинических испытаний общая доля пациентов со злокачественными или неуточненными опухолями была схожей в группе дапаглифлозина (1,47%) и группе плацебо/препарата сравнения (1,35%). Относительный риск, ассоциировавшийся с дапаглифлозином, не был статистически значимым ни для одной системы органов. Короткий период между первым приемом препарата и диагностикой опухоли делает причинно-следственную связь маловероятной, к тому же возможен определенный вклад неравномерной частоты обследования в повышение выявляемости новообразований: так как при инфекциях МВП анализы мочи выполняются чаще, а рак мочевого пузыря чаще диагностируется при выявлении гематурии. Известно, что ранее, в исследованиях на животных при изучении канцерогенности препарат не вызывал у них опухолей. Тем не менее, в рамках пострегистрационных исследований будет продолжено изучение вопроса, связанного с численным дисбалансом неоплазий [6].

Почечная функция. Небольшое увеличение показателя креатинина в сыворотке с соответствующим снижением расчетного клиренса креатинина отмечалось на фоне лечения дапаглифлозином 10 мг, однако это не сопровождалось значимым снижением скорости клубочковой фильтрации либо увеличением НЯ почечного повреждения/почечной недостаточности или гипотензией/дегидратацией/гиповолемией/тромбоэмболическими событиями, несмотря на то, что более половины пациентов получали диуретики. В совокупности это позволяет предположить, что дапаглифлозин не оказывает ухудшающего эффекта на долгосрочную почечную функцию (табл. 2).

Другие изменения профиля безопасности. Пациенты, получавшие дапаглифлозин, реже сообщали о НЯ, связанных с периферическими отеками. В группах терапии дапаглифлозином 5/10 мг и 10 мг отмечалось небольшое снижение артериального давления, однако использование сопутствующей гипотензивной терапии в данном исследовании не контролировалось. Также терапия дапаглифлозином характеризовалась небольшими изменениями в динамике гематокрита и холестерина ЛПВП. В целом 63% пациентов завершили исследование (104 недели), при этом 28 пациентов из британских центров прекратили участие на 48-й неделе из-за задержки получения одобрения на их участие в следующем периоде продолженного наблюдения.

Обсуждение клинических эффектов дапаглифлозина при использовании в комбинации с инсулином

Программное исследование J.Wilding и соавт. с несколькими периодами продления с общей длительностью 2 года продемонстрировало долгосрочную эффективность ингибитора НГЛТ-2 дапаглифлозина при интенсификации сахароснижающего лечения у пациентов с СД2, получающих инсулинотерапию (HbA_{1c} -0,4% vs плацебо для дапаглифлозина 10 мг).

Важно заметить, что дизайн рассмотренной выше исследовательской программы позволяет оценить непосредственный эффект дапаглифлозина относительно улучшения гликемического контроля (исходная терапия оставалась прежней, не проводилось активной титрации инсулина до заранее определенной цели, доза других ПССП по возможности оставалась неизменной).

Основные проблемы управления СД как непрерывно прогрессирующим заболеванием у больных, получающих инсулинотерапию, нашли свое отражение в характеристиках группы плацебо: достижение HbA_{1c} ~8% через 2 года терапии ассоциировалось с непрерывным повышением средней суточной дозы инсулина и постепенным увеличением массы тела. В противоположность этому, терапия дапаглифлозином обеспечивала значимое улучшение гликемического контроля без увеличения суточной потребности в инсулине и с устойчивым снижением веса. Способность оказывать благоприятное воздействие на массу тела при совместном использовании с инсулином выгодно отделяет ингибиторы НГЛТ-2 и метформин от остальных ПССП, которые преимущественно характеризуются нейтральным или негативным эффектом.

Результаты обсуждаемого 2-летнего исследования поддерживают возможность использования дапаглифлозина в качестве долгосрочной терапии, поскольку его эффективность не зависит от прогрессирующей с течением времени недостаточности β -клеток. Полученные результаты в отношении длительного сахароснижающего эффекта и снижения массы тела согласуются с данными других исследований с большой длительностью (в частности, в комбинации с метформином и в сравнении с препаратами сульфонилмочевины (СМ) [7, 8]. Недавно опубликовано 4-летнее исследование, сравнивавшее у лиц, исходно получавших монотерапию метформином, долгосрочную эффективность интенсификации сахароснижающего ле-

чения посредством присоединения дапаглифлозина либо секрететагога — препарата сульфонилмочнвины (СМ). Было показано, что через 2 года терапии и до окончания лечения сахароснижающая эффективность дапаглифлозина превышает потенциал препарата СМ, что сопровождается разнонаправленной динамикой массы тела с достижением различия в 4,38 кг к окончанию исследования [8].

Важной особенностью ингибитора НГЛТ-2 является отсутствие стимулирующего влияния на выработку инсулина и, соответственно, низкий риск развития гипогликемий в монотерапии либо в комбинации с препаратами, не стимулирующими секрецию инсулина. Однако при сопутствующем приеме секрететагогов (препаратов СМ) либо инсулинотерапии может потребоваться снижение их дозы. Важно, что в исследовании J. Wilding улучшение гликемического контроля и снижение HbA_{1c} было достигнуто без увеличения числа «больших» гипогликемий, несмотря на то, что когорта больных характеризовалась высокими суточными дозами инсулина (в среднем около 77 Ед/сут). Нельзя не отметить, что у пациентов с высокими суточными дозами инсулина вопрос дальнейшей интенсификации лечения вообще является чрезвычайно сложным, так как весьма вероятно, что в терапии используется инсулин короткого действия, который образует нерациональные комбинации с большинством классов традиционных сахароснижающих препаратов [9].

Присутствие глюкозы в моче вследствие фармакологического ингибирования ее почечной реабсорбции ассоциировано со специфическим побочным эффектом — повышением риска развития урогенитальных инфекций. Однако мета-анализ исследований с ингибиторами НГЛТ-2 [5] показал, что эти риски реализуются в большей степени за счет генитальных инфекций ($OR=5,06$ (95% ДИ 3,44–7,45)), чем инфекций МВП ($OR=1,42$ (95% ДИ 1,06–1,90)). Сходные особенности инфекционных процессов (чаще встречаются у женщин, характеризуются легкой и умеренной интенсивностью, хорошим ответом на обычное лечение, редко приводят к прекращению приема препарата) являются характерными для всего класса ингибиторов НГЛТ-2 [1].

Интересно, что применительно к ингибиторам НГЛТ-2 относительно простой сахароснижающий меха-

низм — уменьшение почечной реабсорбции глюкозы — в силу сопровождающих его последующих эффектов (развитие умеренного осмотического диуреза, потеря некоторого количества глюкозы с мочой и др.) начинает оказывать системное воздействие на показатели, которые традиционно относятся к сердечно-сосудистым факторам риска (снижение массы тела, систолического АД и др.). Гипотетически совокупность этих эффектов может способствовать снижению сердечно-сосудистого риска. Ответ на этот вопрос ожидается из крупномасштабного исследования DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) с включением около 17,5 тыс. пациентов. Предварительные результаты мета-анализа 14 клинических исследований с дапаглифлозином длительностью до 2 лет показали, что показатель отношения рисков для композитной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) составил 0,819 (95% ДИ: 0,583; 1,152) [10].

Заключение

Данные завершенных клинических исследований позволяют предположить, что ингибитор НГЛТ-2 дапаглифлозин является перспективной опцией интенсификации сахароснижающего лечения у больных с СД2, не достигающих удовлетворительного гликемического контроля на инсулинотерапии с дополнительными ПССП или без них. Снижение уровня HbA_{1c} на фоне терапии дапаглифлозином сопровождается снижением массы тела без увеличения дозы инсулина. В целом, терапия дапаглифлозином характеризуется хорошей переносимостью, хотя частота генитальных инфекций и инфекций МВП выше, чем при приеме плацебо.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие получения вознаграждения за данную публикацию.

Авторами осуществлялась лекторская деятельность: Сухарева О.Ю.: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim; Шестакова М.В.: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim.

Список литературы

1. Nauck M. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2014;1335. doi: 10.2147/dddt.s50773
2. Wilding JPH, Norwood P, T'Joan C, et al. A Study of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Receiving High Doses of Insulin Plus Insulin Sensitizers: Applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1656-1662. doi: 10.2337/dc09-0517
3. Wilding JPH. Long-Term Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving High Doses of Insulin. *Ann Intern Med.* 2012;156(6):405. doi: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00003
4. Wilding JPH, Woo V, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(2):124-136. doi: 10.1111/dom.12187
5. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):262. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007
6. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. Dapagliflozin Summary of Product Characteristics (SmPC). 2013. Available from: http://www.forxiga.eu/Forxiga%20Summary%20of%20Product%20Characteristics_SmPC_.pdf
7. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Medicine.* 2013;11(1):43. doi: 10.1186/1741-7015-11-43
8. 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;17(6):581-590. doi: 10.1111/dom.12459

9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №1S. – С. 1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Aleksandrov AA, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (In Russ)] doi: 10.14341/DM20151S
10. Ptaszynska A, Johnsson KM, Apanovitch AM, et al. Safety of dapagliflozin in Clinical Trials for T2DM. *Diabetes*. 2012;61:A258. [Abstract 1011-P].

Сухарева Ольга Юрьевна

к.м.н., в.н.с. отделения диабетической нефропатии и гемодиализа Института диабета
ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва, Российская
Федерация

E-mail: olgasukhareva@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна

член-корр. РАН, директор Института диабета ФГБУ Эндокринологический научный центр
Минздрава России, заведующая кафедрой диабетологии и эндокринологии Педиатрического
факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Рукопись получена: 26.11.2015.
Принята к публикации: 20.01.2016.