

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 13, №2*

2014



## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 615.252.349

**СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ КАНАЛЬЦЕВОЙ РЕАБСОРБЦИИ ГЛЮКОЗЫ –  
НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ФАРМАКОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА**

© Решедько Г.К., Хайкина Е.В.

*Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

*Резюме:* Рассматривается клиническая фармакология, эффективность и безопасность нового класса сахароснижающих препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа: пероральных селективных ингибиторов канальцевой реабсорбции глюкозы (глифлозинов).

*Ключевые слова:* Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, канальцевая реабсорбция, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера, глифлозины.

**SELECTIVE INHIBITORS OF GLUCOSE TUBULAR REABSORPTION AS  
NEW TREND OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS PHARMACOTHERAPY**  
Reshedko G.K., Khaykina E.V.

*Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskoi str., 28*

*Summary:* The article reviews the clinical pharmacology, efficacy and safety of a new class of antidiabetic drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus: oral selective inhibitors of glucose tubular reabsorption (gliflozins).

*Key words:* type 2 diabetes mellitus, tubular reabsorption, sodium-glucose transporter inhibitors, giflozins.

## **Введение**

На базе Смоленской государственной медицинской академии успешно проводятся клинические исследования новой группы пероральных сахароснижающих препаратов для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) или глифлозинов. В 2012 г. Европейское агентство по лекарственным средствам разрешило применение первого представителя этой группы лекарственных средств – препарата Дапаглифлозин, а в 2013 г. в США был одобрен другой препарат этого класса – Канаглифлозин [1]. В Российской Федерации в 2014 г. разрешен к применению у пациентов с СД 2-го типа препарат дапаглифлозин [2].

Целью сообщения является рассмотрение свойств данной группы сахароснижающих препаратов, а именно механизма действия, фармакокинетических особенностей, эффективности, безопасности и места глифлозинов в терапии СД 2-го типа.

## **Фармакодинамика глифлозинов**

Механизм действия препаратов этой группы связан со снижением концентрации глюкозы в крови за счет стимуляции ее выведения с мочой. В норме глюкоза практически полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах почек. Основным натрийзависимым переносчиком глюкозы, ответственным за ее реабсорбцию в почках, является специфический SGLT2-белок. Ингибирование SGLT2 приводит к снижению реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах и увеличению ее экскреции с мочой с последующим снижением уровня глюкозы в плазме крови [5].

Дапаглифлозин и канаглифлозин являются высокоселективным ингибиторами SGLT2 обратимого действия, вызывающими выраженный дозозависимый сахароснижающий эффект натощак и после еды за счет стимуляции выведения глюкозы с мочой [4, 7]. В исследованиях у животных доказано, что длительное применение этих лекарственных средств приводит к уменьшению продукции глюкозы печенью и повышению чувствительности тканей к инсулину [1]. Помимо сахароснижающего действия при применении этих препаратов отмечается усиление натрийуреза с последующим умеренным снижением артериального давления посредством влияния на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и снижением массы тела при усилении глюкозурии [3].

### **Фармакокинетика глифлозинов**

Дапаглифлозин обладает высокой биодоступностью (75%) при введении внутрь. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, имеет длительный период полувыведения ( $13,8 \pm 9,4$  ч), позволяющий применять его 1 раз в сут. [10]. В свою очередь канаглифлозин демонстрирует сходные фармакокинетические свойства (биодоступность при приеме внутрь – 65%, период полувыведения – 10,6-13,1 ч, высокая степень связывания с белками плазмы, отсутствие выраженного метаболизма цитохромами P450 в печени) [6].

### **Эффективность глифлозинов**

Эффективность зарегистрированных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера была изучена в рандомизированных мультицентровых клинических исследованиях. Так, дапаглифлозин исследовался в 19-ти клинических исследованиях, у более 5000 пациентов, получавших препарат. Через 12-24 недели применения дапаглифлозина в виде монотерапии или в качестве дополнительного препарата к другим сахароснижающим препаратом снижение уровня гликированного гемоглобина составляло 0,54-0,89%, а снижение массы – 2-3 кг по сравнению с плацебо [12]. Было отмечено антигипертензивное действие дапаглифлозина, что проявилось снижением систолического артериального давления на 2-5, а диастолического на 1,5-3,0 мм рт. ст. Частота гипогликемии при применении дапаглифлозина не отличалась от таковой при применении плацебо [1, 12].

Канаглифлозин изучался в 9-ти клинических исследованиях III фазы с участием примерно 10,3 тыс. пациентов, в т.ч. пожилого возраста и с умеренной почечной недостаточностью [4]. Длительность применения канаглифлозина составляла в среднем 38 недель, 1832 пациентами – более 50 недель. Терапия канаглифлозином продемонстрировала клинически значимое снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак на 16,2-42,4%, уровня гликированного гемоглобина на 0,45-1,10% и массы тела на 0,7-3,5 кг [9].

### **Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) глифлозинов**

На сегодняшний день дапаглифлозин и канаглифлозин демонстрируют благоприятный профиль безопасности. Однако, в клинических исследованиях в группах активного препарата чаще, чем в группе плацебо, наблюдались инфекции мочевыводящих путей, генитальные грибковые инфекции, особенно у женщин, и учащение мочеиспускания [6, 9, 11]. Кроме того, при анализе 11 клинических исследований, было выявлено 9 случаев рака мочевого пузыря среди 5478 пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с 1 (0,03%) случаем среди 3156 пациентов, не получавших препарат [1]. К другим НЛР дапаглифлозина и канаглифлозина относят снижение артериального давления, гиперкалиемию и гипогликемию. Риск развития этих НЛР может ограничить применение препаратов этой группы у пациентов со сниженной функцией почек и лицами пожилого возраста [3, 6, 11].

### **Обсуждение результатов исследований**

В Европе и Российской Федерации дапаглифлозин зарегистрирован для лечения больных СД 2-го типа в качестве дополнительного средства к диете и физическим упражнениям в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин, и для применения в виде монотерапии у пациентов с непереносимостью метформина [1, 11, 12]. При этом ведущие европейские эксперты подчеркивают необходимость дальнейшего изучения препарата у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и нарушенной функцией почек [3, 11]. Канаглифлозин был разрешен к применению в США у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с диетой и физическими упражнениями при условии проведения дополнительного длительного клинического исследования по изучению безопасности канаглифлозина [4, 6].

Смоленская государственная медицинская академия в настоящее время участвует в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании CANVAS, целью которого является изучение влияния канаглифлозина на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также и оценка его безопасности и переносимости пациентами с неадекватно контролируемым СД 2-го типа и повышенным сердечно-сосудистым риском [8].

## Заключение

Селективные ингибиторы канальцевой реабсорбции глюкозы предлагают новые возможности в лечении СД 2-го типа – это выраженный, не зависящий от инсулина, сахароснижающий эффект, наряду со слабым антигипертензивным действием и отсутствием негативного влияния на массу тела [1, 3]. Препараты этого класса обладают благоприятными фармакокинетическими свойствами и имеют, в целом, хорошую переносимость [1, 9, 11]. Однако, эффективность и безопасность длительного применения глифлозинов, особенно на фоне постепенного снижения функции почек у пациентов с СД 2-го типа, остается неизвестной. Глюкозурия, вызываемая данной группой препаратов, является основной причиной наиболее распространенных НЛР: инфекций мочевыводящих путей и урогенитальных грибковых поражений. Окончательное место препаратов этой группы в терапии СД 2-го типа должны определить результаты длительных маркетинговых клинических и фармакоэпидемиологических исследований.

## Литература

1. Ушкалова Е.А. Новый класс антидиабетических препаратов – ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров // Фарматека. – 2013. – №16. – С. 33-36.
2. Форсига, инструкция по применению. URL: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_71740.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_71740.htm)
3. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы, перспективы лечения. // Сах. диабет. – 2011. – №1. – С. 81-88.
4. Babu A. Canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes // Drugs Today (Barc). – 2013. – V.49, N6. – P. 363-376.
5. Hardman TC, Dubrey SW. Development and Potential Role of Type-2 Sodium-Glucose Transporter Inhibitors for Management of Type 2 Diabetes // Diabetes Therapy. – 2011. – V.2, N3. – P. 133-145.
6. INVOKANA™ [prescribing information]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc., March 2013.
7. Komoroski B., Vachharajani N., Boulton D. et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects // Clin. Pharmacol. Therapy. – 2009. – N85. – P.5 20-526.
8. Neal B., Perkovic V., de Zeeuw D. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)-A randomized placebo-controlled trial // Am. Heart J. – 2013. – V.166, N2. – P. 217-223.
9. Nisly S.A., Kolanczyk D.M., Walton A.M. Canagliflozin, a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in the treatment of diabetes // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2013. – V.70, N4. – P. 311-319.
10. 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. – N38. – P. 405-414.
11. Shah N.K., Deeb W.E., Choksi R. et al. Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Pharmacotherapy. – 2012. – V.32, N1. – P.80-94.
12. 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. – N12. – P. 510-516.

## Информация об авторах

*Решедько Галина Константиновна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: [galina.reshedko@antibiotic.ru](mailto:galina.reshedko@antibiotic.ru)

*Хайкина Елена Витальевна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: [elena.haykina@antibiotic.ru](mailto:elena.haykina@antibiotic.ru)