

УДК 616.379-008.64-0.53.2

А.А. НУРБЕКОВА

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан

КАНАГЛИФЛОЗИН – НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА (обзор литературы)

Безопасность и эффективность канаглифлозина (Инвокана) – нового препарата из класса пероральных ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа (Sodium dependent Glucose Transport – SGLT2) была изучена в 15 контролируемых клинических исследованиях с участием 17596 пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа. Ингибиторы SGLT-2 снижают концентрацию глюкозы в крови за счет независимого от инсулина снижения реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах, т.е. стимуляции ее выведения с мочой. Препарат канаглифлозин исследовался как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, применяемыми для лечения СД 2 типа: метформин, сульфонилмочевин, пиоглитазон и инсулин.

Наиболее распространенными выявленными побочными эффектами канаглифлозина были дрожжевые вагинальные инфекции и инфекции мочевыводящих путей. В связи с тем, что препарат вызывает мочегонный эффект, он может снижать интраваскулярный объем, приводя к ортостатической гипотензии. Результатом этого могут быть такие симптомы, как головокружение и обмороки, которые наиболее вероятны в первые три месяца приема препарата. В целом препарат хорошо переносится больными СД 2 типа. Преимуществами нового препарата для лечения СД 2 типа являются способность снижать массу тела, артериальное давление, низкий риск развития гипогликемий, инсулиннезависимый характер снижения гликемии, возможность применять препарат независимо от длительности СД 2 типа. Исследования SGLT-2-ингибиторов показали особую эффективность этих субстанций при лечении СД 2 типа, сочетающегося с ожирением.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ингибитор SGLT-2, канаглифлозин.

Сахарный диабет (СД) 2 типа приобрел характер неинфекционной эпидемии, охватившей все страны и континенты. Так, по данным Международной диабетической федерации (IDF), в 2014 году на земном шаре насчитывалось 387 миллионов больных СД [1]. Прогнозируется, что к 2035 году численность больных СД во всем мире возрастет до 592 миллионов. В Республике Казахстан, по данным Национального регистра больных сахарным диабетом, на конец сентября 2015 года на диспансерном учете состояло 268711 пациентов с СД, что составляет 1,5% от численности населения страны. Из указанного количества больных СД 2 типа 252876 (94%), СД 1 типа – 15564 (5,8%), 71 пациент – с другими видами СД.

Эпидемический характер роста численности больных СД не мог не привлечь внимание мирового медицинского сообщества и международных организаций. В связи с этим 2015 год ознаменовался обновлением ряда международных алгоритмов диагностики и лечения СД. Российские и зарубежные рекомендации по управлению СД 2 типа существенно расширились за счет разработки и внедрения в клиническую практику новых классов сахароснижающих средств-ингибиторов SGLT-2.

Так, в результате интернационального сотрудничества Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейского общества по изучению диабета (EASD) был создан согласованный алгоритм по инициации и интенсификации

терапии СД 2 типа (ADA/EASD) (рис. 1). К 2015 г. алгоритм ADA/EASD, претерпев многочисленные обновления, исправления и дополнения, изменился до неузнаваемости, чему немало способствовали разработка и внедрение в клиническую практику нового класса сахароснижающих лекарственных препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа (глифлозины) [2].

Кроме того, были обновлены рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE), Российской ассоциации эндокринологов. Актуальные российские «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» также были выпущены в начале 2015 г. и содержат рекомендации по назначению всех групп сахароснижающих препаратов, в том числе и SGLT-2 [3].

История создания и механизм действия глифлозинов

В 2013 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило препарат канаглифлозин (Инвокана®) для лечения взрослых пациентов с СД 2 типа. Он стал первым представителем нового класса пероральных ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа (Sodium dependent Glucose Transport – SGLT-2), разрешенным к применению в США. В августе 2014 года FDA одобрило препарат Инвокамет® (Воканамет® – в Республике Казахстан) – фиксированную комбинацию канаглифлозина и метформина.

Контакты: Нурбекова Акмарал Асылловна, профессор кафедры эндокринологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы. Тел. +7 701 736 18 90, e-mail: akma_nurbekova@mail.ru

Contacts: Akmaral Asylovna Nurbekova, Professor of Endocrinology Department Kazakh National Medical University n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c. Ph. +7 701 736 18 90, e-mail: akma_nurbekova@mail.ru

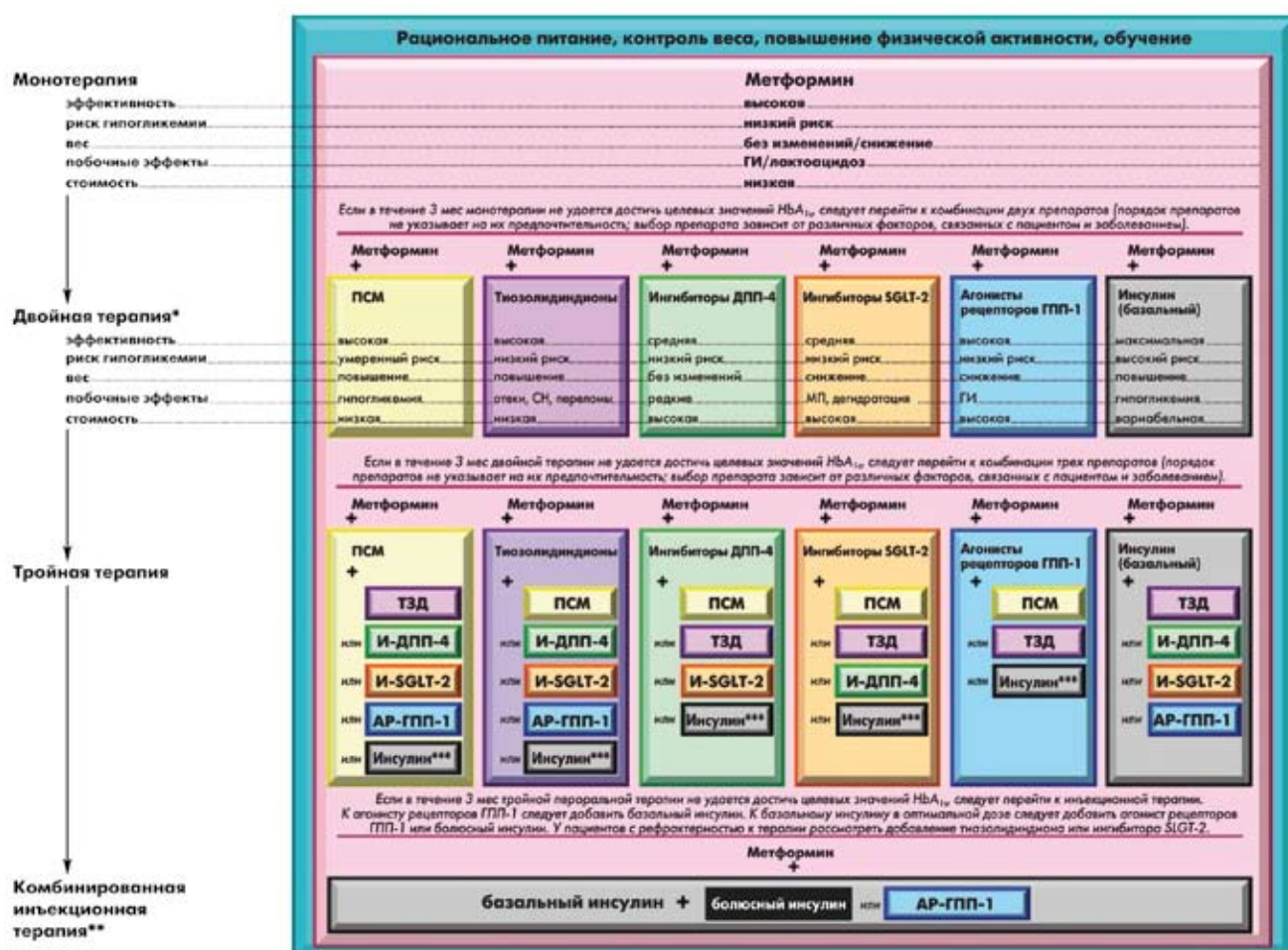


Рисунок 1 – Сахароснижающая терапия при СД 2 типа

Примечания. Обычно изменение терапии происходит по вертикали, сверху вниз.

Однако возможна модификация и в рамках отдельной ступени, т. е. по горизонтали.

ГИ – гастроинтестинальные; СН – сердечная недостаточность; ПСМ – препарат сульфонилмочевины,

МП – мочеполовые; ТЗД – тиазолидиндионы, И-ДПП-4 – ингибиторы ДПП-4;

И-SGLT-2 – ингибиторы SGLT-2; AP-ГПП-1 – агонисты рецепторов ГПП-1.

* Рассмотреть в качестве стартовой терапии у пациентов с очень высоким исходным уровнем HbA1c (например, $\geq 9\%$).

** Рассмотреть в качестве стартовой терапии при уровне глюкозы крови $\geq 16,7-19,4$ ммоль/л) и/или уровне HbA1c $\geq 10-12\%$ ($\geq 86-108$ ммоль/моль), особенно у пациентов с симптомами СД или при наличии катаболических признаков (снижении веса, кетозе); предпочтительным режимом инсулинотерапии является базис-болюсная схема.

*** Обычно базальный инсулин (НПХ, гларгин, детемир, деглюдек).

Идея возможности лечения СД путем стимуляции глюкозурии была высказана уже давно и родилась при проведении опытов с флоризином, вызывавшим у животных выделение глюкозы с мочой и снижавшим за счет этого концентрацию ее в крови. Антидиабетические свойства препарата изучались *in vitro* и в экспериментальных исследованиях на различных видах животных, в которых было показано, что за счет ингибирования обоих транспортеров (SGLT-1 и SGLT-2) препарат повышает секрецию глюкозы с мочой, нормализует ее уровень в плазме крови, не вызывая гипогликемии [4]. Флоризин является конкурентным ингибитором этих транспортеров, причем его способностью связываться со специфическим транспортером в 1000 – 3000 раз больше, чем у глюкозы.

Флоризин был впервые выделен французскими химиками из коры яблони. Флоризин, обладая эффектами хинина, нашел применение в лечении больных лихорадкой и инфекционными заболеваниями, а в 19 веке широко использовался при лечении малярии. Меринг в 1886 году впервые установил, что флоризин обладает глюкозурическим эффектом. В 1975 году DeFronzo показал, что флоризин у собак на 60% повышает выделение глюкозы, не меняя гломерулярную фильтрационную деятельность и почечный кровоток [5, 6].

Антидиабетические свойства флоризина были исследованы в 1980-х. У панкреатэктомированных крыс флоризин вызывал глюкозурию, что сопровождалось нормализацией концентрации глюкозы в плазме крови без гипогликемий

[7]. Кроме того, снижение гипергликемии сопровождалось повышением чувствительности тканей к инсулину. Совокупность этих эффектов делало флоризин привлекательным для лечения СД 2 типа. Однако как медикаментозное средство для лечения СД флоризин не был применен, так как обладает многими неблагоприятными эффектами. Недостатками флоризина были его низкая биодоступность при приеме внутрь и потенциальная токсичность, в связи с чем его разработка в качестве антидиабетического препарата была прекращена.

Поскольку указанные недостатки флоризина связывали в основном с его неселективностью, на основе его структуры были разработаны вещества с преимущественным влиянием на SGLT-2 [8]. К таким препаратам относится канаглифлозин, который является избирательным селективным ингибитором SGLT-2 (со слабым действием на SGLT-1) и имеет биодоступность при приеме внутрь 65%, период полувыведения – 10,6-13,1 часа, высокую степень связывания с белками плазмы, отсутствие выраженного метаболизма цитохромами P450 в печени [8]. Разработанные с целью преодоления недостатков флоризина SGLT 2-ингибиторы представляют собой новую группу препаратов для лечения СД 2 типа, отличающихся влиянием на механизм регуляции гипергликемии, действующий независимо от сохранности секреции инсулина и длительности заболевания.

В последние десятилетия механизмы реабсорбции глюкозы детально исследованы. Ведущее значение в этом процессе имеет натрий-глюкозный котранспортер, кодирующийся геном SLC5A [4, 5, 6]. Семейство генов SLC5A найдено в самых различных тканях и весьма детально исследовано. К сегодняшнему дню выделены, клонированы и расшифрованы молекулярные структуры двух натрий-глюкозных котранспортеров глюкозы – SGLT-1 и SGLT-2.

SGLT-1 – транспортер с высокой аффинностью, но малой способностью транспортировать глюкозу через клеточную мембрану, находится преимущественно в клетках тонкой кишки, почек и сердца. Мутации SGLT-1 приводят к мальабсорбции глюкозы и галактозы.

В противоположность этому SGLT-2 – транспортер с низкой аффинностью, но высокой способностью транспортировать глюкозу. Он является основным натрий-зависимым переносчиком глюкозы, ответственным за 90% реабсорбции глюкозы в S1-сегменте. SGLT2-белок состоит из 672 аминокислот и содержит 14 мембраносвязывающих сегментов [5]. Ингибирование SGLT-2 посредством независимого от инсулина механизма приводит к снижению реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах и увеличению ее экскреции с мочой с последующим снижением уровня глюкозы в плазме крови.

У здоровых людей суточная фильтрация глюкозы в клубочках почек составляет около 180 г. Эта глюкоза практически полностью реабсорбируется в проксимальном канальце нефрона [6]. Благодаря этому моча, поступающая в петлю Генле, свободна от глюкозы. Повышение концентрации глюкозы в плазме крови ведет в линейной зависимости к росту ее фильтрации в клубочках. При возрастании скорости поступления глюкозы в проксимальный каналец выше 260-350 мг/мин/1,73 м², например, у пациентов с СД, избыток глюкозы превышает резорбтивный потенциал, и она вы-

деляется с мочой [2]. У здорового взрослого человека это соответствует концентрации глюкозы в крови около 10-11 ммоль/л (180-200 мг/дл) [3]. В норме 90% фильтрованной глюкозы реабсорбируется в начальной части проксимального канальца (S1 сегмент), а остальные 10% – в конечной (S2 и S3 сегментах).

Клинические исследования эффективности и безопасности канаглифлозина

В клинических исследованиях эффективность и безопасность канаглифлозина у больных СД2 типа изучались при его применении в виде монотерапии, а также в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами (метформином, пиоглитазоном, глимепиридом) и инсулином. В рамках III фазы клинических испытаний было проведено 15 рандомизированных мультицентровых клинических исследований препарата с участием примерно 17596 тыс. пациентов, в т. ч. пожилого возраста и с умеренной почечной недостаточностью (табл. 1 и 2). Длительность применения канаглифлозина составляла в среднем 38 недель, а у 1832 пациентов – более 52 недель [9-12, 23, 24].

В настоящее время стали доступными результаты нескольких рандомизированных, двойных, слепых клинических исследований, объединенных под единым акронимом CANTATA (Canagliflozin Treatment and Trial Analysis).

Целью данных исследований было сравнение безопасности и эффективности применения двух различных дозировок канаглифлозина с другими классами антидиабетических препаратов (изменение уровня гликированного гемоглобина HbA1c по сравнению с исходным уровнем через 26 и 52 недели применения) [13].

CANTATA-M (Canagliflozin Treatment and Trial Analysis-monotherapy) – это рандомизированное 26-недельное, двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование, в которое были включены пациенты из 17 стран с неадекватным гликемическим контролем СД, получавшие диетотерапию и выполнявшие физическую нагрузку. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на три группы и получали канаглифлозин в дозе 100 или 300 мг 1 раз в день либо плацебо. После 26 недель лечения пациенты, получавшие канаглифлозин, продолжали его прием в двух различных дозировках, а пациенты из группы плацебо переводились на прием ситаглиптина в дозе 100 мг [14,15].

В ходе исследования эффективность 100 и 300 мг канаглифлозина в монотерапии и плацебо оценивалась по уровню снижения HbA1c, гликемии натощак (ГН), постпрандиальной гликемии через 2 часа (ППГ), систолического артериального давления (САД), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХЛВП), массы тела. К 26 неделе у пациентов, получавших канаглифлозин (100 и 300 мг), отмечено значимое снижение ($P < 0,001$ для обеих доз канаглифлозина) уровня HbA1c (-0,91% и -1,16%, соответственно), ГН (-2 ммоль/л и -2,4 ммоль/л, соответственно), ППГ (-2,7 ммоль/л и -3,6 ммоль/л, соответственно). Кроме того, у них наблюдалось значимое ($P < 0,001$ для обеих доз канаглифлозина) снижение массы тела (-1,9 кг и -2,9 кг, соответственно) и повышение концентрации ХЛВП (6,8% и 6,1%) [14, 15].

В настоящее время опубликованы результаты второй активной фазы CANTATA-M после 52 недель лечения. В

данном исследовании показано, что канаглифлозин в дозе 100 мг и 300 мг обеспечивает дозозависимое снижение HbA1c по сравнению с исходным уровнем на -0,81% и -1,11% соответственно. Кроме того, канаглифлозин в дозе 100 мг и 300 мг вызывают снижение ГН (-1,5 ммоль/л и -2,2 ммоль/л соответственно), массы тела (-3,3% и -4,4%), и САД (-1,4 и -3,9 мм рт.ст), снижение уровня ТН, повышение уровня ХЛВП [15].

Частота серьезных нежелательных явлений (НЯ) через 52 недели лечения составили 5,6%, 2,5% и 5,7% у пациентов, получавших канаглифлозин 100 мг, 300 мг и плацебо/ситаглиптин соответственно. Частота документированных гипогликемий была 5,1%, 3,6% и 3,6% соответственно, без событий, приводящих к отмене препарата. К данному сроку частота генитальных грибковых инфекций была выше у пациентов, получавших канаглифлозин, чем у принимавших плацебо/ситаглиптин. Частота инфекции мочевой системы (ИМС) составила 8,2%, 7,1% и 6,3% при использовании канаглифлозина в дозе 100 мг, 300 мг и плацебо/ситаглиптин соответственно. В ходе исследования не отмечено НЯ или частоты инфекций верхних мочевых путей (например, пиелонефрита), причем НЯ не приводили к отмене препарата [16].

В другом 52-недельном исследовании изучались эффективность и безопасность канаглифлозина в дозе 100 и 300 мг в составе трехкомпонентной терапии по сравнению с ситаглиптином 100 мг у пациентов с СД 2 типа, у которых комбинация метформина с производными сульфонилмочевины (СМ) не обеспечивала адекватный гликемический контроль [17].

К 52-й неделе канаглифлозин 300 мг показал не меньшую, а при дальнейшем анализе – более высокую эффективность по сравнению с ситаглиптином 100 мг в снижении HbA1c (-1,03% и -0,66% соответственно). При лечении канаглифлозином отмечалось также более выраженное снижение ГН, массы тела, САД по сравнению с ситаглиптином ($P < 0,001$). Общая частота НЯ у канаглифлозина (76,7%) и ситаглиптина (77,5%) была сходной. В группе канаглифлозина чаще отмечались вагинальные грибковые инфекции и НЯ, связанные с осмотическим диурезом. Частота гипогликемий в обеих группах была сходной. Настоящее исследование показало, что у пациентов, получающих метформин и СМ, добавление канаглифлозина обеспечивает более выраженное и более устойчивое снижение уровня HbA1c, массы тела и САД, чем добавление ситаглиптина при равной частоте эпизодов гипогликемий.

Данное исследование показало, что канаглифлозин может стать альтернативой добавлению в качестве дополнительной терапии к комбинации метформина и СМ таких инъекционных сахароснижающих препаратов, как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (не вызывает желудочно-кишечные НЯ) и инсулин (не вызывает прибавку массы тела и гипогликемию).

Сходные результаты продемонстрированы в CANTATA-MP (Canagliflozin Treatment and Trial Analysis – Metformin and Pioglitazone), в котором сравнивались обе дозы канаглифлозина (100 мг и 300 мг) с плацебо у пациентов с СД 2 типа с исходным уровнем HbA1c 7-10,5%, получавших лечение метформином и пиоглитазоном. Через 26 недель

такой терапии отмечено значимое ($P < 0,001$ для обеих доз канаглифлозина по сравнению с плацебо) снижение HbA1c (-0,62% и -0,76%), ГН (-1,6 ммоль/л и -2,0 ммоль/л) и массы тела (-2,7% и -3,7%)[17].

В исследовании CANTATA-SU пациенты с СД 2 типа, ранее получавшие метформин и имевшие неудовлетворительный контроль СД (HbA1c 7-9,5%). Исследование проводилось в 157 центрах в 19 странах, причем в Северной Америке находилось 54 центра, в Европе – 39 центров, в Центральной и Южной Америке – 9 центров, остальные 55 центра – в других регионах мира [18-19, 38-40]. Пациенты в возрасте от 18-80 лет были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на группы в зависимости от назначенного препарата – 100 мг или 300 мг канаглифлозина или глимеирида. Через 52 недели лечения способность канаглифлозина в дозе 100 мг снижать уровень HbA1c была не хуже (non-inferior), чем у глимеирида (средняя разница -0,01% [95% CI: от -0,11 до 0,09], а у канаглифлозина в дозе 300 мг – выше, чем у глимеирида (-0,12% [95% CI: от -0,22 до -0,02]).

Обе дозы канаглифлозина позволили добиться устойчивого снижения глюкозы плазмы натощак в течение 52 недель. У пациентов, получавших глимеирид, было отмечено повышение данного показателя к 18 неделе. Доля пациентов с задокументированными эпизодами гипогликемий была статистически значимо меньше при приеме канаглифлозина 100 и 300 мг, чем при приеме глимеирида ($P < 0,0001$).

Обе дозы канаглифлозина значимо снизили массу тела к 52-й неделе, тогда как в группе глимеирида отмечено небольшое увеличение массы тела. В группах канаглифлозина примерно две трети снижения массы тела приходились на снижение жировой, а одна треть – на снижение безжировой массы. Увеличение массы тела при приеме глимеирида было за счет и жировой и безжировой массы тела. Анализ КТ-изображений абдоминальной жировой ткани в группе канаглифлозина показал большее сокращение висцеральной жировой ткани, чем подкожно-жировой клетчатки. Прием канаглифлозина ассоциировался с увеличением ХЛВП и снижением триглицеридов по сравнению с глимеиридом.

У пациентов, получавших канаглифлозин 100 мг и 300 мг, по сравнению с пациентами, принимавших глимеирид, чаще отмечались грибковые инфекции (11% и 14% против 2% у женщин; 7% и 8% против 1% у мужчин соответственно), ИМС (6% для обеих доз канаглифлозина против 5%) и усиливался осмотический диурез (поллакиурия и полиурия) [18, 19].

В исследовании CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) проводилось двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности канаглифлозина в сочетании с инсулином. Пациенты включались в исследование, если у них не достигался удовлетворительный контроль диабета на инсулинотерапии в суточной дозе 30 и более единиц или комбинированной терапии инсулином с оральными сахароснижающими препаратами. Канаглифлозин (100 мг и 300 мг) снижал ГН на 25-31 мг/дл и массу тела на 1,8-2,7% по сравнению с группой плацебо. Кроме того, у пациентов, получавших канаглифлозин, отмечено снижение дозы инсулина [20, 21].

В данном исследовании частота НЯ была выше у пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 300 мг, чем 100 мг

препарата или плацебо (5,3%, 1,9% и 1,9% соответственно). При приеме канаглифлозина в дозе 100 и 300 мг частота грибковых инфекций у мужчин и женщин, поллакиурии и гипотензии была выше, чем в группе плацебо. Однако выраженность данных НЯ была умеренной и редко приводила к отмене препарата. При лечении канаглифлозином в дозе 100 и 300 мг по сравнению с плацебо отмечено умеренное повышение частоты ИМС. При приеме канаглифлозина в дозе 100 и 300 мг по сравнению с плацебо отмечено повышение частоты гипогликемий (49%, 48% и 37% соответственно). Кроме того, гипогликемические состояния (гликемия ниже 3,9 ммоль/л) встречались чаще при лечении канаглифлозином в дозе 100 мг и 300 мг, чем в группе плацебо (42% и 43% против 25% соответственно).

В заключение отметим, что канаглифлозин в комбинации с базальным инсулином улучшал гликемический контроль, снижал массу тела и хорошо переносился пациентами [20, 21].

В связи с увеличением продолжительности жизни растет число пожилых пациентов с СД 2 типа. Имеется ограниченное число исследований, посвященных применению канаглифлозина у пожилых с СД 2 типа.

Эффективность и безопасность канаглифлозина 100 мг и 300 мг и плацебо изучена у 714 пациентов с СД 2 типа в возрасте 55-80 лет в течение 104 недель [22]. Канаглифлозин снижал HbA1c, снижал массу тела, САД и хорошо переносился больными. Большим преимуществом канаглифлозина у пожилых с СД 2 типа является минимальный риск развития гипогликемий при его приеме. Однако при лечении пожилых пациентов следует помнить, что они имеют коморбидные состояния и получают множественную лекарственную терапию. При их лечении препаратами из группы ингибиторов SGLT-2 наблюдаются осмотический диурез, гиперкалиемия, повышение ХЛНП. Кроме того, у пожилых пациентов необходимо мониторировать почечные функции. У пациентов с СКФ 45-60 мл/мин/1,73 м² доза канаглифлозина снижается до 100 мг/сутки.

Нежелательные явления при лечении канаглифлозином

В целом канаглифлозин хорошо переносится. Например, в исследовании с участием пожилых пациентов частота нежелательных явлений была несколько выше, чем в группе плацебо, только в группе, получавшей 300 мг препарата (78,0% против 73,4%), а при применении в дозе 100 мг не отличалась от таковой (72,2% против 73,4%) [22]. Частота серьезных нежелательных явлений или отмены лечения из-за нежелательных явлений была низкой во всех группах (табл. 1 и 2) [23, 24].

Наиболее частыми побочными эффектами канаглифлозина в клинических исследованиях были инфекции мочевыводящих путей, генитальные грибковые инфекции, особенно у женщин, и учащение мочеиспускания [9-22]. Другие побочные явления включали снижение артериального давления, гиперкалиемию (особенно выраженную в дозе 300 мг) и гипогликемию. Риск развития ортостатической гипотонии и гиперкалиемии может ограничить применение канаглифлозина пациентами с нарушенной функцией почек и пониженным артериальным давлением, лицами пожилого возраста и больными, принимающими диуретики,

ингибиторы АПФ и другие препараты, снижающие объем циркулирующей плазмы и/или повышающие уровень калия в крови [23, 24]. Кроме того, в длительных исследованиях (более года) применение канаглифлозина ассоциировалось со снижением минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника и в бедре и более высокой частотой переломов, чем в контрольной группе, однако различия балансировали на грани достоверности.

FDA сообщил о повышении частоты диабетического кетоацидоза (ДКА) при приеме ингибиторов SGLT-2 [25]. Анализ результатов лечения 17596 пациентов из 15 законченных и продолжающихся исследований выявил 12 больных, получавших канаглифлозин, у которых отмечались ДКА, кетоацидоз, метаболический ацидоз или ацидоз. При анализе установлено, что из 12 пациентов у 6 в дальнейшем диагностированы СД 1 типа, латентный аутоиммунный диабет взрослых либо антитела к глутаматдекарбоксилазе. Большинство пациентов получили инсулинотерапию и имели другие риск-факторы для развития ДКА. Таким образом, анализ рандомизированных клинических исследований показывает, что частота ДКА при приеме канаглифлозина низкая и сопоставима с их частотой в общей популяции пациентов с СД [26, 27, 28].

При обсуждении вопроса о соотношении польза/риск канаглифлозина мнения экспертов Консультативной комиссии FDA разделились. Одобрение канаглифлозина поддержали 10 экспертов, «против» проголосовали 5. Особое беспокойство вызвала сердечно-сосудистая безопасность канаглифлозина, прежде всего возможное повышение риска развития инсульта. Повышение риска инсульта на 46% было выявлено при анализе представленных в FDA промежуточных данных проходящего в настоящее время двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования CANVAS (n=4330), целью которого стало изучение влияния канаглифлозина на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также и оценка его безопасности и переносимости пациентами с неадекватно контролируемым СД2 типа и повышенным сердечно-сосудистым риском [20, 21]. Абсолютное число случаев инсульта было небольшим, он развивался преимущественно в первые 30 дней лечения канаглифлозином.

Препарат был разрешен FDA к применению больными СД2 типа в сочетании с диетой и физическими упражнениями при условии, что будут проведены дополнительные исследования по изучению безопасности канаглифлозина. Также следует принять во внимание тот факт, что FDA настояло на проведении мониторинга переломов верхних конечностей у пациентов, принимающих канаглифлозин, в связи с тем, что в краткосрочных исследованиях было отмечено некоторое повышение частоты этих событий [28, 29]. Кроме того, эксперты предупреждают врачей от назначения канаглифлозина больным СД 1 типа, пациентам с тяжелой почечной недостаточностью и находящимся на диализе.

Место ингибиторов SGLT-2 в современных алгоритмах лечения

В совместном консенсусе ADA/EASD 2015 года самым существенным изменением стало включение в стратегии лечения СД 2 типа нового класса сахароснижающих средств – ингибиторов SGLT-2. В документе указано, что благодаря

Таблица 1 – Изменения HbA1c, уровня глюкозы натощак, уровня постпрандиальной глюкозы и массы тела от исходных значений при использовании канаглифлозина по сравнению с плацебо или препаратами сравнения в исследованиях III фазы [23]

Исследование	Дизайн	Препараты сравнения	HbA1c, %		ГПН, мг/дл		ППГ, мг/дл		Масса тела, кг или %	
			2	3	4	5	6	7	8	9
Исследования	1	Длительность, нед	Исходный уровень	100	Исходный уровень	100	Исходный уровень	100	Исходный уровень	100
Монотерапия (NCT01081834) [14]	26	26	8.00–8.10	–0.91	167–173	–36	229–254	–49	86–88	–1.9
Дополнение к МФ (NCT01106677) [15]	26	26	7.9–8.0	–0.62	164–173	–31	248–261	–38	85–89	–2.2
Дополнение к МФ и СМ (NCT01106625) [34]	26	26	8.1	–0.71	167–173	–22	279–297	–27	91–94	–1.1
Дополнение к МФ и СМ vs ситаглиптин на фоне МФ и СМ (NCT01137812) [19]	52	52	8.1	ND	166–167	ND	289–295	ND	88–90	ND
Дополнение к инсулину ± другие ССП (NCT01032629) [35]	18	18	8.2–8.4	–0.86	153–158	–25	ND	ND	98–102	–1.9
Дополнение к МФ + пиоглитазон (NCT01106690) [17]	26	26	7.9–8.0	–0.62	164–168	–29	ND	ND	93–95	–2.7%
Дополнение к МФ vs глипепирид на фоне МФ (NCT00968812) [18]	52	52	7.8	–0.01	164–166	–6	ND	ND	87	–4.4
Дополнение к МФ vs ситаглиптин на фоне МФ (NCT01106677) [36]	52	52	7.9	0	169	ц9	ND	ND	87	–2.4%

HbA1c – гликированный гемоглобин; ГПН – глюкоза плазмы натощак; ППГ – постпрандиальная глюкоза; КАНА – канаглифлозин; МФ – метформин; СМ – сульфонилмочевина; ССП – сахароснижающие препараты. ND – не определено.

Таблица 2 – Изменения HbA1c, уровня глюкозы натощак, уровня постпрандиальной глюкозы, массы тела и артериального давления от исходных значений при использовании канаглифлозина по сравнению с плацебо или препаратами сравнения в исследованиях III фазы [24]

Исследование	Дизайн	Препараты сравнения	Снижение HbA1c	Снижение ГПН	Снижение ППГ	Снижение массы тела	Снижение АД	Частота НЯ
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Эффективность и безопасность безоплазмонотерапии КАНА в исследовании III фазы, N=584	26 нед, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы, N=584	КАНА 100/300 мг ежедневно по сравнению с плацебо	100 и 300 мг показали значительное снижение (–0,77; –1,03 соответственно), p<0,001 для обеих доз	100 и 300 мг показали значительное снижение, p<0,001 для обеих доз	100 и 300 мг показали различное снижение, p<0,001 для обеих доз	100 и 300 мг (–2,2% (–1,9 кг) и –3,3% (–2,9 кг))	100 и 300 мг систолическое: –3,7; –5,4 мм рт.ст., диастолическое: –1,6 и –2,0 мм рт.ст. соответственно	Частота выше в группе КАНА

КАНА у пациентов с умеренным нарушением функции почек [37]	26 нед, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы, N=269	КАНА 100/300 мг ежедневно по сравнению с плацебо	В сравнении с плацебо, 100 мг – $p < 0,05$; 300 мг – $p < 0,001$	-	-	-	-	Немного выше гипогликемия, грибовидные генитальные инфекции, осмотический диурез
Эффективность и безопасность КАНА у японских пациентов [32]	12 нед, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, N=383	КАНА 50/100/200/300 мг ежедневно по сравнению с плацебо	50/100/200/300 мг показали снижение -0,61; -0,81; -0,79; -0,88 соответственно, $p < 0,01$	Значительно лучше на всех 4-х дозах; $p < 0,01$	Значительно лучше на всех 4-х дозах; $p < 0,01$	Значительно лучше на всех 4-х дозах; $p < 0,01$	Значительно лучше на всех 4-х дозах; $p < 0,01$	45%, 45,9%, 49,4%, 45,3% и 35% на 50/100/200/300 мг и плацебо соответственно
КАНА в сравнении с ситаглиптин [19]	52 нед, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы, N=755	КАНА 300 мг/день Ситаглиптин 100 мг/день	КАНА – 1,03% (21,03%); Ситаглиптин -0,66% (20,37%)	Значительное снижение в группе КАНА, $p < 0,001$	Лучшее снижение в группе КАНА с разницей методом наименьших квадратов -1,0 ммоль/л	Значительное снижение в группе КАНА, $p < 0,001$	Систолическое: -5,1; -0,9 мм рт.ст. в группе КАНА и ситаглиптина соответственно; Диастолическое: -3,0 и 0,3 мм рт.ст.	В группе КАНА частота грибовидных генитальных инфекций была выше
КАНА в сравнении с глиме-пиридом [18]	52 нед, рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое активно контролируемое исследование III фазы, N=1452	КАНА 100/300 мг/день и глиме-пирид 8 мг/день	КАНА 100 мг не уступает глиме-пириду (разница методом наименьших квадратов -0,01% [95% ДИ -0,11 до 0,09]) и КАНА 300 мг был лучше глиме-пирид (-0,12% [-0,22 до 0,02])	КАНА 100 мг и 300 мг приводили к лучшему снижению чем глиме-пирид	---	Обе дозы КАНА значительно снижали массу тела к 52 неделе, в то время как было отмечено небольшое увеличение на глиме-пириде	Систолическое: -3,3; -4,8 мм рт.ст. на 100 и 300 мг соответственно 5, 5, 8% соответственно. Диастолическое: -1,7 и -2,4 мм рт.ст. на 100 и 300 мг соответственно	Серьезные НЯ в КАНА 100/300 мг/глиме-пирид 8 мг: 5, 5, 8% соответственно. В группе КАНА была выше частота грибовидных генитальных инфекций, ИМС, но значительно ниже гипогликемия
ГПН – глюкозы плазмы натощак, ППГ- постприандиальная глюкоза, НЯ – нежелательные явления, КАНА – канаглифлозин, ИМС- инфекции мочевыводящей системы								

инсулиннезависимому механизму действия, ингибиторы SGLT2 могут применяться на любой стадии СД 2 типа, в том числе при значительном снижении секреции инсулина. Данная группа препаратов может применяться как в монотерапии (при непереносимости или противопоказаниях к назначению метформина), так и в комбинированной двойной и тройной терапии. Отмечено, что добавление ингибиторов SGLT-2 может улучшить контроль гликемии и снизить потребность в инсулине. Это может быть хорошим решением для больных с ожирением и выраженной инсулинорезистентностью, нуждающихся в высоких дозах инсулина [2].

В документе указано, что дополнительные потенциальные преимущества ингибиторов SGLT2 включают умеренное снижение массы тела (примерно на 2 кг со стабилизацией в течение 6–12 мес) и устойчивое снижение систолического и диастолического артериального давления (примерно 2–4/1–2 мм рт. ст. соответственно). Среди побочных эффектов ингибиторов SGLT2 отмечают повышение частоты урогенитальных инфекций, которые вполне предсказуемы исходя из механизма действия этих препаратов. Кроме того, ингибиторы SGLT2 следует применять с осторожностью у пожилых лиц, а также у пациентов любого возраста, принимающих диуретики или имеющих признаки гиповолемии, поскольку характерный для этих препаратов диуретический эффект может вызвать дегидратацию.

Международная федерация диабета – IDF (International Diabetes Federation) в алгоритмах по лечению пожилых пациентов с СД 2 типа рекомендует использовать ингибиторы SGLT2 в монотерапии, в комбинированной двойной и тройной терапии в качестве альтернативы метформину, препаратам сульфонилмочевины, ингибиторам ДПП-4 [30].

В алгоритмах NICE (National Institute for Health and Care Excellence) при лечении СД 2 типа рекомендуется использовать двойную терапию SGLT2 в сочетании с метформинном или инсулином [31].

В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Российской ассоциации эндокринологов 2015 года отмечено, что допускается использование глифлозинов уже на старте лечения в виде монотерапии, а также для интенсификации терапии в качестве препарата второго ряда. Подчеркивается, что комбинация метформина и ингибиторов SGLT-2 эффективна независимо от наличия инсулина в крови и приоритет должен быть отдан препаратам с минимальным риском гипогликемий [3].

Выводы

Для лечения пациентов с плохо контролируемым СД 2 типа мы имеем новый класс препаратов – ингибиторы SGLT-2, основанный на снижении почечного порога для глюкозы и уменьшении гипергликемии путем стимуляции выделения глюкозы почками. Достигается этот эффект путем угнетения натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в проксимальном канальце. В результате теряется до 80–120 г глюкозы за сутки, что ведет к снижению уровня гликемии. Потеря 300–400 ккал у пациентов, как правило, имеющих избыточный вес, весьма привлекательное дополнительное свойство этой новой группы препаратов. Результаты исследования состава тела методом двухэнергетической рентге-

новской абсорбциометрии показывают, что при приеме канаглифлозина снижение массы тела происходит за счет потери абдоминальной жировой ткани. В группе канаглифлозина отмечено большее сокращение висцеральной жировой ткани, чем подкожно-жировой клетчатки. В связи со снижением массы тела и последующим увеличением чувствительности к инсулину, потеря массы тела, зарегистрированная при приеме канаглифлозина, рассматривается как фактор, способствующий улучшению гликемического контроля СД. Прием канаглифлозина ассоциируется с увеличением уровня ХЛВП и снижением содержания триглицеридов по сравнению с приемом глимепирида [18].

Весьма существенно, что SGLT2–ингибиторы снижают повышенный уровень глюкозы в крови без опасности развития гипогликемии. Сопутствующие слабо выраженные снижение артериальной гипертензии и диуретическое действие – эффекты, которые также положительны в комплексе лечебных мероприятий у большинства больных СД 2 типа [32].

Для канаглифлозина характерна относительно низкая частота нежелательных явлений, однако наблюдается возрастание случаев генитальных грибковых заболеваний и инфекций мочевой системы. У пациентов с умеренным снижением почечных функций (расчетная СКФ 45–60 мл/мин/1,73 м²) необходимо снизить дозу канаглифлозина до 100 мг/сутки, а при снижении СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² препарат не используется. Учитывая высокую эффективность препарата в снижении гипергликемии и хороший профиль безопасности в монотерапии и в комбинации с метформинном, препаратами сульфонилмочевины, инсулином, ожидается, что канаглифлозин найдет широкое применение для лечения пациентов различного возраста и продолжительности СД 2 типа [33–37].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 IDF Diabetes Atlas, Sixth edition, p. 11–13
- 2 Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38, N 1. – P. 140–149
- 3 Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // *Сахарный диабет*. – 2015. – Т. 18. – 112 с.
- 4 Hardman TC, Dubrey SW. Development and Potential Role of Type-2 Sodium-Glucose Transporter Inhibitors for Management of Type 2 Diabetes // *Diabetes Ther*. – 2011. – Vol. 2(3). – P. 133–45
- 5 Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications // *Kidney Int*. – 2009. – N 75. – P. 1272–77
- 6 Wright EM. Renal Na⁺-glucose cotransporters // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2001. – N 280. – P. 10–18
- 7 Sabino-Silva R, Mori RC, David-Silva A, et al. The Na⁺/glucose cotransporters: from genes to therapy // *Braz J Med Biol Res*. – 2010. – Vol. 43(11). – P. 1019–26

- 8 Ehrenkranz RRL, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2005. – N 21. – P. 31–38
- 9 Taylor S, Harris K. The clinical efficacy and safety of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with type 2 diabetes mellitus // *Pharmacotherapy.* – 2013. – Vol. 33(9). – P. 984–999
- 10 Babu A. Canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes // *Drugs Today (Barc).* – 2013. – Vol. 49(6). – P. 363–76
- 11 Nisly SA, Kolanczyk DM, Walton AM. Canagliflozin, a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in the treatment of diabetes // *Am J Health Syst Pharm.* – 2013. – Vol. 70(4). – P. 311–319
- 12 Lamos EM, Younk LM, Davis SN. Canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2013. – Vol. 9(6). – P. 763–75
- 13 Rosiak M., Grzeszczak S., Kosior D. and Postuła M. Emerging treatments in type 2 diabetes: focus on canagliflozin // *Ther Clin Risk Manag.* – 2014. – N 10. – P. 683–689
- 14 Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise // *Diabetes Obes Metab.* – 2013. – Vol. 15(4). – P. 372–382
- 15 Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study // *Curr Med Res Opin.* – 2013. – Vol. 15(4). – P. 372–382
- 16 Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor // *Curr Med Res Opin.* – 2012. – Vol. 28(7). – P. 1173–1178
- 17 Janssen Research and Development, LLC The CAN-TATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis – Metformin and Pioglitazone). Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01106690>. NLM identifier: NCT01106690
- 18 Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382(9896). – P. 941–950
- 19 Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, Kawaguchi M, Canovatchel W, Meininger G. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36(9). – P. 2508–2515
- 20 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. – Vol. 166(2). – P. 217–23
- 21 Janssen Research and Development, LLC [homepage on the Internet] First Results from Phase 3 CANVAS Trial Show Canagliflozin as Add-on Therapy to Insulin Lowered Blood Sugar Levels in Patients With Type 2 Diabetes at an Elevated Risk for Cardiovascular Disease. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc; Oct 2, 2012. [Accessed October 23, 2013]. Available from: <http://www.investor.jnj.com/releasedetail.cfm?releaseid=710584>
- 22 Bode B, Stenlof K, Sullivan D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial // *Hosp Pract.* – 2013. – Vol. 41(2). – P. 72–84
- 23 Vivian EM. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a growing class of antidiabetic agents // *Drugs Context.* – 2014. – N 3. – P. 212–264
- 24 Kaushal Sh, Singh H, Thangaraju P. and Singh J. Canagliflozin: A Novel SGLT2 Inhibitor for Type 2 Diabetes Mellitus // *N Am J Med Sci.* – 2014. – Vol. 6(3). – P. 107–113
- 25 Triplitt C. and Cornell S. Canagliflozin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* – 2015. – N 8. – P. 73–81
- 26 Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition // *Diabetes Care.* – 2015. – Vol. 30(9). – P. 1687–1693
- 27 Erondur N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program // *Diabetes Care.* – 2015. – Vol. (19). – P. 1680–1686
- 28 Wang ZH, Kihl-Selstam E, Eriksson JW. Ketoacidosis occurs in both type 1 and type 2 diabetes – a population-based study from Northern Sweden // *Diabet Med.* – 2008. – N 25. – P. 867–870
- 29 FDA Approves Canagliflozin, a First-in-Class Diabetes Drug. Medscape. Mar 29, 2013. <http://www.medscape.com/viewarticle/781709>
- 30 International Diabetes Federation. Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013. Available from: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-older-people-T2D>
- 31 National Institute for Health and Care Excellence. Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2013. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14193/64270/64270>
- 32 Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, Maruyama N, Susuta Y, Kuki H. Efficacy and safety of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12 week study // *Diabetes Obes Metab.* – 2013. – Vol. 15(12). – P. 1136–1145
- 33 Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2012. – N 5. – P. 313–327
- 34 Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial // *Int J Clin. Pract.* – 2013. – Vol. 67(12). – P. 1267–82
- 35 Rosenstock J, Davies MJ, Dumas R, et al. Effects of canagliflozin added on to basal insulin +/- other antihyperglycemic agents in type 2 diabetes [abstract] // *Diabetes* – 2013. – Vol. 62(suppl 1). – A280
- 36 Lavallo-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al.

Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial // *Diabetologia*. – 2013. – Vol. 56(12). – P. 2582–2592

37 Yale JF, Bakris G, Xi L, Figueroa K, Wajs E, Usiskin K, et al. Canagliflozin, a SGLT2 inhibitor, improves glycemia and is well tolerated in type 2 diabetes mellitus subjects with moderate renal impairment // *Abstracts. Can J Diabetes*. – 2012. – N 36. – S24–76

38 Macdonald FR, Peel JE, Jones HB, 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. – N 12. – P. 1004–1012

39 Kahleova H, Mari A, Nofrate V, et al. Improvement in β -cell function after diet-induced weight loss is associated with decrease in pancreatic polypeptide in subjects with type 2 diabetes // *J Diabetes Complications*. – 2012. – N 26. – P. 442–449

40 Devineni D, Morrow L, Hompesch M, et al. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin // *Diabetes Obes Metab*. – 2012. – N 14. – P. 539–545

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

А.А. НҰРБЕКОВА

С.Ж. Асфендияров ат. Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан

КАНАГЛИФЛОЗИН – ҚАНТ ДИАБЕТІН ЕМДЕУ ҮШІН АРНАЛҒАН ЖАҢА ПРЕПАРАТ (әдебиетке шолу жасау)

2 типті натрий-глюкозальқ транспортерінің пероральдік ингибиторларының тобындағы (Sodium dependent Glucose Transport – SGLT2) жаңа препарат – Канаглифлозиннің (Инвокана) – қауіпсіздігі және тиімділігі 2 типті қант диабетімен (ҚД) ауыратын 17596 пациенттің қатысуымен 15 бақыланатын клиникалық зерттеулерде зерттелді. SGLT-2 ингибиторлары, проксималды бүйрек арнашықтарында глюкозаның реабсорбциясының инсулинге тәуелсіз төмендеуінің, яғни оның несеппен шығарылуын ынталандырудың есебінен, қандағы глюкозаның шоғырлануын төмендетеді. Канаглифлозин препараты монотерапияда да, сондай-ақ, 2 типті ҚД емдеу үшін қолданылатын басқа препараттармен: метформинмен, сульфонил несепнәрмен, пиоглитазонмен және инсулинмен үйлестікте зерттелді.

Канаглифлозиннің кең таралған жанама әсерлері ашытқыш қынаптық инфекциялар және несеп шығару жолдарының инфекциялары болды. Препарат несеп айдағыш әсерді

тудыратындығына байланысты ол ортостатикалық гипотензияға әкеліп, интраваскулярлық көлемді төмендетуі мүмкін. Осының нәтижесі ретінде бас айналу және талып қалу сияқты белгілер болуы мүмкін, олар препаратты қабылдаудың алғашқы үш айында көбірек білінеді. Жалпы алғанда, препарат 2 типті ҚД ауыратын науқастармен жақсы игеріледі. 2 типті ҚД емдеу үшін жаңа препараттың артықшылықтары дене салмағын, артериялық қысымды төмендету қабілеті, гипогликемиялардың дамуының төмен тәуекелі, гликемияның төмендеуінің инсулин тәуелсіз сипаты, препаратты 2 типті ҚД ұзақтығына тәуелсіз қолдану мүмкіндігі болып табылады. SGLT-2-ингибиторларын зерттеулер семізділікпен үйлесетін 2 типті ҚД емдеу кезінде айрықша тиімділігін көрсетті.

Негізгі сөздер: 2 типті қант диабеті, 2-ші типті натрий-глюкозальқ котранспортердің ингибиторы, SGLT-2 ингибиторы, канаглифлозин.

S U M M A R Y

A.A. NURBEKOVA

Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty c., Kazakhstan

CANAGLIFLOZIN – NEW DRUG FOR DIABETES MELLITUS TREATMENT (literature review)

The safety and efficacy of canagliflozin (Invokana) – a new drug from oral of type 2 sodium-glucose transporter inhibitor class (Sodium dependent Glucose Transport – SGLT 2) has been studied in 15 controlled clinical trials involving 17,596 patients with type 2 diabetes mellitus (DM). SGLT-2 inhibitors reduce the concentration of glucose in the blood due to insulin-independent reduction in glucose reabsorption in the proximal renal tubules, thus stimulating its urinary excretion. Canagliflozin has been studied as monotherapy and in combination with other drugs used for the treatment of type 2 diabetes: metformin, sulfonylurea, pioglitazone and insulin.

The most frequent side effects reported with canagliflozin were vaginal yeast infections and urinary tract infections. Due to the fact that the drug has diuretic effect, it may reduce the intravascular volume, leading to orthostatic hypotension. This resulted in symptoms such as dizziness and fainting, which are most likely to occur in the first three months of treatment. Overall, the drug was well tolerated by patients with type 2 diabetes. Benefits of the new drug for the treatment of type 2 diabetes are the ability to reduce body weight, blood pressure, low risk of hypoglycemia, insulin-independent reduction of blood glucose, the ability to use the drug, regardless of the duration of type 2 diabetes. Studies of SGLT-2 inhibitors have shown specific efficacy of these substances in the treatment of type 2 diabetes with obesity.

Key words: type 2 diabetes, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor, SGLT-2 inhibitor, canagliflozin.

Для ссылки: Нурбекова А.А. Канаглифлозин – новый препарат для лечения сахарного диабета (обзор литературы) // *J. Medicina (Almaty)*. – 2015. – No 12 (162). – P. 53-62

Статья поступила в редакцию 07.12.2015 г

Статья принята в печать 14.12.2015 г.