

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-12-08>

Современная фармакотерапия сахарного диабета типа 2: фокус на эмпаглифлозин

В.В. Скворцов¹, доктор медицинских наук, доцент,
Б.Н. Левитан², доктор медицинских наук, профессор,
А.В. Сабанов¹, доктор медицинских наук,
Е.М. Скворцова¹,
Р.Ю. Бангаров¹

¹Волгоградский государственный медицинский университет
Минздрава России

²Астраханский государственный медицинский университет
E-mail: vskvortsov1@ya.ru

В современной эндокринологической практике лечение сахарного диабета типа 2 (СД2) должно быть направлено не только на достижение контроля гликемии, но и на борьбу с другими факторами риска заболеваний сердечно-сосудистой системы (повышенная масса тела, артериальная гипертензия, гипогликемия). Эмпаглифлозин – первый эффективный сахароснижающий препарат нового поколения из группы ингибиторов почечного глюкозного транспортера, который снижает риск смерти от сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД2 и сопутствующими заболеваниями.

Ключевые слова: эндокринология, терапия, эмпаглифлозин, сахарный диабет типа 2, заболевания сердечно-сосудистой системы.

Для цитирования: Скворцов В.В., Левитан Б.Н., Сабанов А.В. и др. Современная фармакотерапия сахарного диабета 2 типа: фокус на эмпаглифлозин. Врач. 2021; 32 (12): 52–59. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-12-08>

Инсулиннезависимый сахарный диабет (сахарный диабет типа 2 – СД2) объединяет метаболические и эндокринные расстройства и представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения.

Известно, что СД2 является фактором риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Эндокринным научным центром выявлено, что больных СД в России на самом деле в 2 раза больше, чем зарегистрировано в официальных источниках в период с 2013 по 2016 гг.

Учитывая сложные патофизиологические связи между СД2, избыточной массой тела, атеросклерозом и артериальной гипертензией (АГ), новейшими препаратами обеспечивается не только контроль гликемии, но и их воздействие на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с инсулиннезависимым СД.

Несмотря на многочисленные публикации, посвященные лечению СД2, у части больных не достигается компенсация углеводного обмена, хотя общее самочувствие их может оставаться хорошим. Не всегда больной СД2 осознает значение самоконтроля и исследование

гликемии осуществляет от случая к случаю. Иллюзия относительного благополучия, основанная на удовлетворительном самочувствии, оттягивает начало медикаментозной терапии у многих больных СД2. Кроме того, наличие утренней нормогликемии не исключает декомпенсацию СД у таких больных.

Залогом успешной терапии больных СД2 является обучение в школе диабета. Врачу необходимо чаще общаться с пациентами и поддерживать в них стремление бороться с болезнью. Необходимо мотивировать больного на необходимость похудения, поскольку даже умеренное снижение массы тела (на 5–10% от исходного) позволяет добиться существенного снижения гликемии, липидов в крови и АД. В ряде случаев состояние больных улучшается настолько, что отпадает необходимость в сахароснижающих средствах. У 90% больных СД2 имеется та или иная степень ожирения, поэтому первостепенное значение придается снижению массы тела с помощью низкокалорийного питания и физических нагрузок.

Чрезвычайно важно обучать больных лечению и контролю заболевания в домашних условиях; лечение обычно начинают с подбора диетотерапии и, по возможности, расширяют объем физической активности. Если это лечение не нормализует нарушенный обмен веществ, назначаются таблетированные сахароснижающие препараты (ССП), сульфаниламиды или бигуаниды, а в случае их неэффективности – комбинация сульфаниламидов с бигуанидами или ССП с инсулином. Новые группы препаратов – секретогоги (новонорм, старликс) и инсулинсенситайзеры, уменьшающие инсулинрезистентность (производное тиазолидиндионов – пиоглитазон, актос). При полном истощении остаточной секреции инсулина переходят на монотерапию инсулином.

Диетотерапия является основой лечения СД2. Строгое соблюдение диеты №8 с разгрузочными днями (при ожирении) и повышение физической активности могут существенно снизить потребность в ССП. Физические упражнения, уменьшая инсулинорезистентность, способствуют снижению гиперинсулинемии и улучшают толерантность к углеводам. Кроме того, липидный профиль становится менее атерогенным – снижаются общий холестерин плазмы и триглицериды и повышается холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Низкокалорийная диета может быть сбалансированной и несбалансированной. При сбалансированной низкокалорийной диете снижается общая калорийность пищи без изменения ее качественного состава, в отличие от несбалансированной диеты с низким содержанием углеводов и жиров. В рационе больных должны быть продукты с высоким содержанием клетчатки (зерновые, овощи, фрукты, хлеб из муки грубого помола). В диету рекомендуется включать волокнистую клетчатку, пектин или гуар-гуар в количестве 15 г/сут.

При сложности ограничения жиров в пище необходимо принимать орлистат (меридиа), который препятствует расщеплению и всасыванию 30% принятого жира и, по некоторым данным, снижает инсулинорезистентность. Результата от монотерапии диетой можно ожидать лишь при снижении массы тела на $\geq 10\%$ от исходного. Этого можно достичь повышением физической активности наряду с низкокалорийным сбалансированным питанием.

Ежедневные физические упражнения обязательны. При этом повышается поглощение глюкозы мышцами, чувствительность периферических тканей к инсулину, улучшается кровоснабжение органов и тканей, что приводит к снижению гипоксии, как неминуемого спутника недостаточно компенсированного СД2 в любом возрасте, особенно пожилым. Объем физических упражнений у пожилых, гипертоников и имеющих инфаркт миокарда в анамнезе должен определяться врачом. Если нет иных предписаний, можно ограничиться ежедневной 30-минутной ходьбой (3 раза по 10 мин). При декомпенсации СД физические упражнения малоэффективны. При больших физических нагрузках возможно развитие гипогликемии, поэтому дозы ССП (и особенно инсулина) должны быть снижены на 20%. Если диетой и физическими упражнениями не удастся достичь нормогликемии, следует прибегнуть к медикаментозному лечению СД2.

Более 60% больных СД2 принимают пероральные ССП. К ним относятся препараты сульфонилмочевины, бигуаниды, инсулинсенситайзеры (тиазолидиндионы), глиниды, инкретиномиметики, ингибиторы почечного глюкозного транспортера.

Основным механизмом действия препаратов сульфонилмочевины является стимуляция секреции собственного инсулина [1–5].

Любой препарат сульфонилмочевины после приема внутрь связывается со специфическим белком на мембране β -клетки поджелудочной железы и стимулирует секрецию инсулина. Кроме этого, некоторые препараты сульфонилмочевины восстанавливают (повышают) чувствительность β -клеток к глюкозе. Данной группе препаратов приписывается действие, заключающееся в повышении чувствительности клеток жировой, мышечной, печеночной и некоторых других тканей к действию инсулина, в усилении транспорта глюкозы в скелетных мышцах. Для больных СД2 с хорошо сохраненной функцией секреции инсулина эффективна комбинация препаратов этой группы с бигуанидом.

Препараты сульфонилмочевины также быстро всасываются во время приема пищи. К современным препаратам сульфонилмочевины III поколения относится глимепирид (амарил), таблетки по 1, 2, 3, 4 мг. Он обладает мощным пролонгированным гипогликемическим действием, близким к маниниту. Применяется 1 раз в сутки при максимальной суточной дозе 6 мг.

Бигуаниды являются производными гуанидина и усиливают поглощение глюкозы скелетными мышцами. Они также стимулируют продукцию лактата в мышцах и (или) органах брюшной полости, поэтому у многих больных, получающих препараты этой группы, повышен уровень лактата. При этом молочнокислый ацидоз развивается у больных со сниженной элиминацией бигуанидов и лактата или при повышенной продукции лактата, в частности, у больных с пониженной функцией почек (они противопоказаны при повышенном уровне креатинина сыворотки), с болезнями печени, алкоголизмом и сердечно-легочной недостаточностью.

Молочнокислый ацидоз особенно часто наблюдался на фоне приема фенформина и буформина, которые по этой причине сняты с производства. На сегодня только метформин (глюкофаж, сиофор, диформин, дианормет) используется в клинической практике. Поскольку метформин снижает аппетит и не стимулирует гиперинсулинемию, его применение наиболее оправдано при СД тучных, облегчая таким образом соблюдение диеты и способствуя тем самым снижению массы тела. Метформин также улучшает липидный обмен, снижая уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Интерес к метформину в последние годы резко возрос. Это связано с особенностями механизма действия этого препарата. Можно сказать, что главным действием метформина является повышение чувствительности тканей к инсулину, подавление продукции глюкозы печенью и, естественно, снижение гликемии натощак, замедление всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Существуют и дополнительные эффекты этого препарата, положительно влияющие на жировой обмен, свертываемость крови и АД.

Период полувыведения метформина, который полностью всасывается в кишечнике и метаболизируется в печени, составляет 1,5–3 ч и назначается 2–3 раза в день во время или после еды. Лечение начинают с минимальных доз – 0,25–0,5 г утром, чтобы предотвратить развитие побочных реакций в виде диспепсических явлений, которые наблюдаются у 10% больных, но у большинства быстро проходят. В дальнейшем при необходимости дозу можно увеличить до 0,50–0,75 г на прием, назначая препарат 3 раза в день. Поддерживающая доза принимается по 0,25–0,50 г 3 раза в день. Следует подчеркнуть, что лечение бигуанидами необходимо сразу отменить, когда у больного остро развивается заболевание почек, печени или сердечно-легочная недостаточность.

Поскольку сульфаниламиды в основном стимулируют секрецию инсулина, а метформин улучшает, главным образом, его действие, то они могут дополнять сахароснижающее действие друг друга. Комбинация этих препаратов не повышает риск побочных эффектов, не сопровождается неблагоприятным взаи-

модействием и потому они с успехом комбинируются при лечении СД2.

При вторичной резистентности к сульфаниламидам вначале назначается комбинация инсулина (инсулин пролонгированного действия – ИПД) и сульфаниламидов. Вероятность положительного эффекта комбинированной терапии высока в том случае, когда она назначается на самых ранних этапах развития вторичной резистентности, т.е. при уровне гликемии натощак 7,5–9,0 ммоль/л.

Возможно применение актоса (пиоглитазона) – препарата, уменьшающего инсулинрезистентность, позволяющего снизить дозу ИПД и в ряде случаев его отменить. Принимают актос по 30 мг 1 раз в сутки. Его можно сочетать как с метформином, так и с препаратами сульфонилмочевины.

Основываясь на данных исследований, доказывающих важную роль аминокислот (помимо глюкозы) в процессе секреции инсулина β -клетками непосредственно в процессе еды, начато изучение сахароснижающей активности аналогов фенилаланина, бензойной кислоты, увенчавшееся синтезом натеглинида (старликс) и репаглинида (новонорм).

Новонорм – пероральный быстродействующий гипогликемический препарат. Быстро снижает уровень глюкозы в крови путем стимуляции высвобождения инсулина из функционирующих β -клеток поджелудочной железы. Механизм действия связан со способностью препарата закрывать АТФ-зависимые каналы в мембранах β -клеток за счет воздействия на специфические рецепторы, что приводит к деполяризации клеток и открытию кальциевых каналов. В результате повышенный приток кальция индуцирует секрецию инсулина β -клетками. После приема препарата инсулиноподобный ответ на прием пищи наблюдается в течение 30 мин, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови. В периоды между приемами пищи не отмечается повышения концентрации инсулина. У больных с инсулиннезависимым СД при приеме препарата в дозах от 0,5 до 4 мг отмечается дозозависимое снижение уровня глюкозы в крови.

Секреция инсулина, стимулируемая натеглинидом и репаглинидом, близка к таковой физиологической ранней фазы секреции гормона у здоровых лиц после приема пищи, что приводит к эффективному снижению пиков концентрации глюкозы в постпрандиальном периоде. Они обладают быстрым и кратковременным эффектом на секрецию инсулина, благодаря чему предупреждают резкое постпрандиальное повышение концентрации глюкозы. При пропуске приема пищи эти препараты не применяются.

Другим прандиальным регулятором гликемии является акарбоза (глюкобай). Ее действие разворачивается в верхнем отделе тонкого кишечника, где она обратимо блокирует α -глюкозидазы (глюкоамилаза, сахараза, мальтаза) и тем самым препятствует ферментативному расщеплению поли- и олигосахаридов. Это

предупреждает всасывание моносахаридов (глюкозы) и снижает резкий подъем сахара крови после еды. Ингибирование α -глюкозидазы акарбозой происходит по принципу конкуренции за активный центр фермента, расположенного на поверхности микроворсинок тонкого кишечника. Предотвращая подъем гликемии после приема пищи, акарбоза достоверно снижает уровень инсулина в крови, что способствует улучшению качества метаболической компенсации, свидетельством чего является снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c).

Применение акарбозы в качестве единственного перорального антидиабетического средства достаточно, чтобы вызвать существенное улучшение метаболических нарушений у больных СД2, которые не компенсируются лишь одной диетой. В тех же случаях, когда подобная тактика не приводит к желаемым результатам, назначение акарбозы с препаратами сульфонилмочевины (глюренорм) приводит к существенному улучшению метаболических показателей. Это особенно важно для пожилых больных, не всегда готовых к переходу на инсулинотерапию. Такая комбинация значительно снижает дозу препаратов сульфонилмочевины.

В последние десятилетия показано, что в регуляции уровня глюкозы в организме, помимо инсулина и глюкагона, участвуют также и гормоны **инкретины**, вырабатываемые в кишечнике в ответ на прием пищи. До 70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых лиц обусловлено именно эффектом инкретинов.

Основными представителями инкретинов являются глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Поступление пищи в пищеварительный тракт быстро стимулирует выброс ГИП и ГПП-1. Инкретины могут снижать уровень гликемии и за счет неинсулиновых механизмов путем замедления опорожнения желудка и снижения потребления пищи. При СД2 содержание инкретинов и их эффект снижены, а уровень глюкозы в крови повышен. Способность ГПП-1 вызывать улучшение показателей гликемического контроля представляет интерес в плане лечения СД2 (появление класса **инкретиномиметиков**).

ГПП-1 обладает множественным влиянием на эндокринную часть поджелудочной железы, но его принципиальным действием является потенцирование глюкозозависимой секреции инсулина. Увеличенные уровни внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) стимулируют рецепторы ГПП-1 (rГПП-1), что приводит к экзоцитозу инсулиновых гранул из β -клеток. Таким образом, повышение уровня цАМФ является первичным медиатором ГПП-1 индуцированной секреции инсулина. ГПП-1 усиливает транскрипцию гена инсулина, биосинтез инсулина и способствует β -клеточной пролиферации через активацию rГПП-1. ГПП-1 также потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина при помощи внутриклеточ-

ных путей. В исследовании С. Orskov и соавт. показано *in vivo*, что ГПП-1 при действии на α -клетки вызывает снижение секреции глюкагона.

Улучшение гликемических показателей после назначения ГПП-1 может быть результатом восстановления нормальной функции β -клеток. Исследование *in vitro* свидетельствует о том, что β -клетки, резистентные к глюкозе, становятся глюкозокомпетентными после введения ГПП-1. Термин «глюкозокомпетентность» используется для описания функционального состояния β -клеток, чувствительных к глюкозе и секретирующих инсулин. ГПП-1 обладает дополнительным сахароснижающим эффектом, не связанным с влиянием на панкреас и желудок. В печени ГПП-1 ингибирует продукцию глюкозы и способствует усвоению глюкозы жировой и мышечной тканью, но эти эффекты вторичны по отношению к регуляции секреции инсулина и глюкагона.

Увеличение массы β -клеток и уменьшение их апоптоза является ценным качеством ГПП-1 и представляет особый интерес для лечения СД2, так как основным патофизиологическим механизмом данного заболевания является именно прогрессирующая β -клеточная дисфункция.

К **инкретиномиметикам**, используемым в терапии СД2, относятся препараты 2 классов — агонисты ГПП-1 (эксенатид, лираглутид) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), разрушающей ГПП-1 (ситаглиптин, вилдаглиптин).

Новой перспективной группой противодиабетических препаратов являются ингибиторы почечного глюкозного транспортера.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ-ИНГИБИТОРОВ ПОЧЕЧНОГО ГЛЮКОЗНОГО ТРАНСПОРТЕРА

СД в настоящее время является как независимым фактором риска сердечной недостаточности (СН), так и существенно ухудшающим прогноз заболеванием. По данным результатов исследования DIABHYCAR, ежегодная смертность больных СД с СН была в 12 раз выше, чем у больных СД без СН.

Исследование EMPERIAL компании Берингер-Ингельхайм проводится, чтобы оценить влияние эмпаглифлозина на повседневную жизнь и качество жизни у больных хронической СН (ХСН) и СД2.

В данном исследовании принимают участие женщины и мужчины от 18 лет с СН и СД2 в анамнезе. В исследовании сравнивают эффективность 12-недельного курса эмпаглифлозина 10 мг/сут и эффект плацебо. Для оценки результатов используется 6-минутный шаговый тест. В каждом исследовании планируется участие около 300 пациентов [6–8].

Повышенная реабсорбция в почках глюкозы является важнейшим патогенетическим механизмом, который поддерживает хроническую гипергликемию при СД2.

Почти вся глюкоза (около 90%) реабсорбируется в проксимальных канальцах натрий-глюкозными транспортерами, а остальная (10%) – при помощи транспортеров глюкозы типа 1. При инсулиннезависимом СД увеличивается активность котранспортера типа 2 и повышается почечный порог глюкозы.

Глифлозины подавляют ингибиторы почечного глюкозного транспортера типа 2 (иНГЛТ-2), что вызывает снижение реабсорбции натрия и глюкозы из проксимального почечного канальца и приводит к развитию глюкозурии. В результате этого с мочой выводится от 60 до 90 г глюкозы в сутки, возникает дефицит энергии около 300 ккал. Потеря воды при этом составляет около 400 мл/сут [4, 9, 10].

Общее среднее снижение HbA1c в сравнении с плацебо при использовании данных препаратов составляет -0,7%, но сахароснижающий потенциал повышается при декомпенсации. Воздействие иНГЛТ-2 сохраняется длительно, в то время как эффект ускользания является большой проблемой для множества ССП.

Кроме сахароснижающего действия иНГЛТ-2 улучшают функцию β -клеток, повышают чувствительность мышечной ткани к инсулину.

Эмпаглифлозин отличается более пролонгированным периодом полувыведения (10–20 ч), и прием пищи не сильно влияет на его фармакокинетику. Значительным обстоятельством, которое обеспечивают приверженность больных лечению эмпаглифлозином, является возможность применения препарата однократно в дозе до 25 мг при любом приеме пищи.

У больных с инсулиннезависимым СД экскреция глюкозы почками увеличивается сразу после приема 1 дозы препарата, эффект продолжается в течение суток.

Эмпаглифлозин используется и с другими ССП, а также с инсулином.

Среди механизмов гипотензивного действия глифлозинов рассматриваются:

- уменьшение массы тела;
- осмотический диурез;
- повышение содержания натрия в канальце;
- непрямое действие оксида азота, который высвобождается в ответ на снижение оксидативного стресса при улучшении контроля глюкозы.

В большей степени уменьшение характерно для систолического АД (САД), чем для диастолического (ДАД) и сильнее выражено у людей с АГ.

Эмпаглифлозин вызывает уменьшение уровня мочевой кислоты (МК), который зависит от выраженности глюкозурии. Один из механизмов связывают с изменением транспорта МК при помощи изоформы 2GLUT-9. Данная изоформа обеспечивает пассивный транспорт D-глюкозы и МК, а также при усиленной глюкозурии усиливается экскреция МК в просвет канальца. Доказано, что урикозурическое действие глифлозинов не связано с увеличением случаев нефролитиаза.

Все иНГЛТ-2 снижают уровень альбуминов в моче и соотношение альбумин/креатинин [3, 11].

ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРЕПАРАТА

Всасывание: после приема *per os* эмпаглифлозин очень быстро всасывается, максимальная концентрация (C_{max}) препарата в плазме достигается через 1,5 ч. Затем концентрация снижается в 2 фазы – быстрой фазой распределения и медленной конечной фазой. После приема препарата 25 мг 1 раз/сут средняя величина AUC в период равновесной концентрации в плазме крови составляла 4740 нмоль·ч/л, а C_{max} – 687 нмоль/л.

Распределение: объем в период плазменной концентрации составлял примерно 74 л. После приема *per os* здоровыми добровольцами меченого эмпаглифлозина связывание с плазменными белками составило 86%.

Метаболизм: ведущий путь метаболизма эмпаглифлозина – глюкуронизация с участием уридин-5'-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9. Часто выявляемыми метаболитами эмпаглифлозина являются 3 глюкуроновых конъюгата (2-О, 3-О и 6-О глюкуронид). Влияние каждого метаболита не очень велико (<10% от общего влияния эмпаглифлозина).

Выведение: период полувыведения составляет примерно 12,4 ч. При применении эмпаглифлозина 1 раз/сут концентрация в плазме крови достигалась только после 5 дозы. Через кишечник большая часть препарата выводилась в неизменном виде. Почками в неизменном виде экскретировалась только 50% меченого препарата.

Фармакокинетика у особых групп пациентов:

1) **Нарушение функции почек.** У больных с почечной недостаточностью легкой (скорость клубочковой фильтрации – СКФ – $60 \leq \text{СКФ} < 90$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$), средней ($30 \leq \text{СКФ} < 60$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$) и тяжелой степени тяжести ($\text{СКФ} < 30$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$), а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности значения AUC эмпаглифлозина увеличивались приблизительно соответственно на 18, 20, 66 и 48% по сравнению с пациентами без нарушения функции почек. При почечной недостаточности средней степени тяжести и терминальной стадии почечной недостаточности C_{max} эмпаглифлозина в плазме была похожа с соответствующими значениями у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью легкой и тяжелой степени C_{max} эмпаглифлозина в плазме была на 20% выше, чем у больных с нормальной функцией почек.

2) **Нарушение функции печени.** У пациентов с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой степени тяжести значения AUC эмпаглифлозина увеличивались примерно на 23, 47 и 75% соответственно, а значения C_{max} – примерно на 4, 23 и 48% соответственно.

3) Индекс массы тела, пол, раса и возраст не оказывали значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина.

4) **Дети.** Исследования у детей не проводились [12].

ВЛИЯНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА ОРГАНИЗМ

Кардиологи отмечают преимущества терапии эмпаглифлозином и его действие в сторону снижения смертности от ССЗ, что является абсолютно несоизмеримым с его сахароснижающим эффектом [12].

Эндокринологи, опираясь на результаты исследований, отмечают, что эмпаглифлозин показывает большее количество положительных эффектов в лечении большого числа больных [6, 9, 11].

По данным 24-недельного рандомизированного исследования, целью которого было выяснить, насколько эффективно действует и переносится эмпаглифлозин в качестве дополнения к терапии метформином у пациентов с СД2, препарат в дозировках 10 и 25 мг значительно улучшил гликемический контроль, массу тела и АД, а также хорошо переносился [10].

Также следует отметить нефропротективные свойства эмпаглифлозина. Однако эксперты подняли вопрос, который касается ограничения приема данного препарата при СКФ < 45 мл/мин/1,73м², что связано с утратой сахароснижающего эффекта при данном уровне фильтрации в почках [1].

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГЛТ-2

Урогенитальные инфекции. Появление глюкозы в моче создает идеальные условия для размножения условно-патогенной микрофлоры, а также повышает риск развития генитальных микотических инфекций (у мужчин – на 4%, у женщин – на 11 % в сравнении с плацебо), а также инфекций мочевыводящих путей. Инфекции легкой и чаще средней степени тяжести, адекватно поддаются терапии. В результате применения глифлозинов в первые 3 нед наблюдается снижение СКФ с ее последующим восстановлением и длительной стабилизацией. Но у пациентов со сниженной функцией почек возрастает риск повышения уровня фосфора, паратиреоидного гормона, креатинина, гиповолемии и АГ.

При СКФ < 60 мл/мин повышается частота переломов, воздействие на костный метаболизм у пожилых пациентов продолжает изучаться. По данным исследования отмечают повышение уровня ЛПВП и ЛПНП.

Умеренный осмотический диурез и увеличение экскреции глюкозы индуцируют целый ряд системных эффектов, в т.ч. моделирующих сердечно-сосудистые факторы риска – гипотонию, уменьшение гипогликемии, снижение массы тела, чувствительности мышечной ткани к инсулину.

В рамках активного наблюдения за лицами, принимающими препарат из группы ИНГЛП-2, в настоящий момент зафиксирован 101 случай развития кето-

ацидоза, но причинно-следственную связь с приемом глифлозинов не подтвердили, т.к. часто выявлялись сопутствующие факторы развития кетоацидоза – ограничение приема пищи и воды, сниженная доза инсулина, прием алкоголя, инфекции, уросепсис, травмы. Особенностью кетоацидоза на фоне приема ИНГЛТ-2 является его развитие при гипогликемии. В данный момент пациенты, получающие терапию ИНГЛТ-2, предъявляют жалобы на одышку, тошноту, рвоту, боль в животе, сонливость, усталость. Необходимо определять уровень кетонов и в случае их повышения немедленно отменять препарат.

Диабетический кетоацидоз – это осложнение, при котором наблюдается развитие гипергликемии, кетонемии или кетонурии, ацидоза при недостатке инсулина в сочетании с эффектами повышения контринсулярных гормонов. Основная группа риска – пациенты с СД типа 1, но иногда и с диагнозом СД2.

Создание и в последующем внедрение в практику препаратов ИНГЛТ-2 сыграли огромную роль в лечении инсулиннезависимого СД, что обусловлено их влиянием на сердечно-сосудистые риски.

В 2014 г. эмпаглифлозин одобрен для лечения СД2, однако в США потребовали проведения дополнительных исследований для оценки его безопасности для сердечно-сосудистой системы.

Исследование EMPA-REG Outcome является международным, плацебоконтролируемым, клиническим исследованием сердечно-сосудистой безопасности эмпаглифлозина. Данное исследование подтвердило эффективность препарата в сахароснижающей способности и одновременного уменьшения количества сердечно-сосудистых событий у пациентов с инсулиннезависимым СД.

По итогам приема эмпаглифлозина в течение 3 лет у 70% пациентов с СД2 и перенесенным ССЗ показано снижение конечной точки MACE – смерть от ССЗ, нелетальный инсульт, инфаркт миокарда (ИМ) на 14%, снижение госпитализаций по поводу СН на 35%. Также наблюдалось снижение смертности на раннем этапе (< 3 мес), что обусловлено положительными изменениями показателей HbA1c, массы тела, окружности талии.

У пациентов, принимавших эмпаглифлозин, отсутствовал рост гипогликемии, снизилась частота гиперили нормогликемического кетоацидоза. При изучении индивидуальных результатов использования данного препарата он продемонстрировал значительное (на 40%) снижение риска сердечно-сосудистой смертности, однако сокращение риска по остальным конечным точкам не было столь значимым [1].

Результаты исследований показали, что эмпаглифлозин, помимо снижения уровня глюкозы в крови, обладает благоприятным воздействием на сердечно-сосудистую систему.

Единственным спорным моментом исследования EMPA-REG было то, что по его данным изучалась сер-

дечно-сосудистую безопасность эмпаглифлозина, а не его эффективность, а также то, что смерть от ССЗ не являлась конечной точкой [13].

При приеме эмпаглифлозина значительные нежелательные реакции отсутствовали, среди побочных эффектов наблюдались гипотония, генитальные инфекции, ухудшение почечной функции, инфекции мочевыводящих путей.

На данный момент эмпаглифлозин является первым ССП с низким риском сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СД2 и сопутствующими ССЗ.

Разработка, создание и внедрение в общую практику ингибиторов, которые подавляют почечную реабсорбцию глюкозы – поворотный момент в терапии СД2, что обусловлено их влиянием на сердечно-сосудистые риски.

Лидирующее место в лечении инсулиннезависимого СД занимают иНГЛТ-2. В 2015 г. иНГЛТ-2 включены в алгоритмы ААСЕ как более предпочтительный класс для монотерапии, двойной и тройной терапии СД2.

В феврале 2015 г. иНГЛТ-2 включены в российские алгоритмы. По данным рекомендаций АДА (2017) метформин остается препаратом 1-й линии терапии, но если не удалось достичь целевого уровня HbA1c через 3 мес терапии, то необходимо добавить 1 препарат – иДПП-4, либо препараты сульфонилмочевины, ГПП-1, тиазолидиндионы и т.д.

Пациентам с инсулиннезависимым СД при наличии ССЗ лучше принимать препараты, которые снижают риск сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности [5, 14].

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Основными противопоказаниями для лечения эмпаглифлозином являются:

- гиперестезия;
- инсулинозависимый СД;
- диабетический кетоацидоз;
- наследственные аномалии (недостаточность и непереносимость лактазы, глюкозогалактозная мальабсорбция);
- хроническая почечная недостаточность при стойкой СКФ < 45 мл/мин/1,73м²;
- беременность и период лактации;
- возраст старше 85 лет;
- применение вместе с аналогами ГПП-1;
- возраст моложе 18 лет (в связи с недостаточными данными по эффективности и безопасности).

Ограничения к применению:

- пациенты с большим риском развития гиповолемии;
- заболевания ЖКТ, которые приводят к потере жидкости;
- возраст старше 75 лет;
- применение в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином;

- инфекции мочеполовой системы;
- диета с пониженным количеством углеводов;
- диабетический кетоацидоз в анамнезе;
- низкая активность β-клеток поджелудочной железы [2, 3, 15].

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Эмпаглифлозин усиливает диуретический эффект тиазидных и петлевых диуретиков, что может увеличить риск развития дегидратации и АГ. Комбинированное применение эмпаглифлозина с диуретиками может приводить к увеличению объема мочи и частоты мочеиспускания, которые могут привести к снижению объема циркулирующей крови.

При одновременном применении инсулина и эмпаглифлозина может потребоваться снижение их дозы, чтобы избежать риска развития гипогликемии [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение эмпаглифлозина в антигипергликемических схемах лечения у пациентов с СД2 и ССЗ в комбинациях и монотерапии позволяет существенно улучшить гликемический контроль, а также снизить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и смертности.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Inzucchi S.E. et al. Are the cardiovascular and kidney benefits of empagliflozin influenced by baseline glucose-lowering therapy? *Diabetes, Obes Metab.* 2020; 22 (4): 631–9. DOI: 10.1111/dom.13938
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эмпаглифлозин. Регистрационное удостоверение ЛП-002755 от 2015 г. [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Empagliflozin. Registratsionnoe udostoverenie LP-002755 ot 2015 g. (in Russ.)].
3. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Can J Diabetes.* 2016; 40 (3): 193–5. DOI: 10.1016/j.jcjd.2016.02.006
4. Bailey C.I. The challenge of managing coexistent type 2 diabetes and obesity. *BMJ.* 2011; 342: d1996. DOI: 10.1136/bmj.d1996
5. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1327–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889
6. Nathan D.M., DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care.* 2014; 37 (1): 9–16. DOI: 10.2337/dc13-2112
7. Bloomgarden Z.T. Cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31 (6): 1260–6. DOI: 10.2337/dc08-zb06
8. Grempler R., Thomas L., Eckhardt M. et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14 (1): 83–90. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01517.x
9. Govan L., Wu O., Lindsay R. et al. How Do Diabetes Models Measure Up? A Review Of Diabetes Economic Models and ADA Guidelines. *JHEOR.* 2015; 5 (3): 132–52. DOI: 10.36469/9831
10. Haring H.U. et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes care.* 2014; 37 (6): 1650–9. DOI: 10.2337/dc13-2105

11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 7-изд. Сахарный диабет. 2015; 18 (15): 1–112 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. et al. Standards of specialized diabetes care (7th edition). *Diabetes Mellitus*. 2015; 18 (15): 1–112 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM20151S1-112

12. Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О. Отчет о научно-исследовательской работе «Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата Эмпаглифлозин (эмпглифлозин) при лечении сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации». Волгоград, 2016 [Barykina I.N., Salasyuk A.S., Smirnova V.O. Otchet o nauchno-issledovatel'skoi rabote «Farmakoeconomicheskii analiz primeneniya lekarstvennogo preparata Empagliflozin (empagliflozin) pri lechenii sakharnogo diabeta 2 tipa v Rossiiskoi Federatsii». Volgograd, 2016 (in Russ.)].

13. Амосова М.В., Фадеев В.В. Эмпаглифлозин – новое показание к применению – поворотный момент в лечении сахарного диабета 2-го типа. Медицинский совет. 2017; 3: 38–43 [Amosova M.V., Fadeev V.V. A new indication for empagliflozin: turning point in the treatment of type 2 diabetes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017; 3: 38–43 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-3-38-43

14. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37 (27): 2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128

15. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ [Federal'nyi zakon «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv» ot 12.04.2010 №61-FZ (in Russ.)]. Доступно / Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/

MODERN PHARMACOTHERAPY OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS: FOCUS ON EMPAGLIFLOZIN

Associate Professor **V. Skvortsov**¹, MD; Professor **B. Levitan**², MD; **A. Sabanov**¹, MD; **E. Skvortsova**¹; **R. Bangarov**¹

¹Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia

²Astrakhan State Medical University

In the current practice, the treatment of type 2 diabetes should be aimed at achieving glycemic control, and the effect on other risk factors for diseases of the cardiovascular system: increased body weight, hypertension, hypoglycemia. Jardins is the first effective hypoglycemic drug of the new generation, which reduces the risk of mortality from cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes and concomitant diseases.

Key words: endocrinology, therapy, empaglyphlosin, diabetes mellitus type 2, diseases of the cardiovascular system.

For citation: Skvortsov V., Levitan B., Sabanov A. et al. Modern pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: focus on empagliflozin. *Vrach*. 2021; 32 (12): 52–59. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-12-08>

Об авторах/About the authors: Skvortsov V.V. ORCID: 0000-0002-2164-3537