

А.С. Аметов

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 типа

ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

**3-е издание,
переработанное и дополненное**

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» в качестве учебного пособия для использования в учебном процессе образовательных учреждений, реализующих основную профессиональную образовательную программу послевузовского профессионального образования (ординатура, интернатура, аспирантура) и дополнительную профессиональную образовательную программу повышения квалификации по специальности «Эндокринология»

Регистрационный номер рецензии 389 от 19 сентября 2013 года
ФГАУ «Федеральный институт развития образования»

А.С. Аметов

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 типа

ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

**3-е издание,
переработанное и дополненное**

Том 7



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2017

КАНАГЛИФЛОЗИН: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ДВОЙНОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ

Аметов А.С., Прудникова М.А., Исаева С.Е.

Управление СД 2-го типа на сегодняшний день представлено широким спектром терапевтических возможностей. Однако, несмотря на их изобилие, успешное достижение целевых значений гликемического контроля без увеличения риска гипогликемии и набора веса до недавних пор вызывало большие затруднения.

При этом следует учитывать, что подавляющее большинство сахароснижающих средств теряют свою эффективность с прогрессией СД 2-го типа и развитием дисфункции β -клеток. Таким образом, ранее существующие ПССП были не в состоянии удовлетворить целый ряд насущных потребностей.

Ингибиторы НГКТ-2 (глифлозины) стали новым классом сахароснижающих средств с уникальным механизмом действия, не зависящим от функциональной способности β -клеток и потому делающим применение препаратов данной группы эффективным на каждом этапе развития диабета.

Следует сказать, что в целом препараты данной группы характеризуются высокой степенью избирательности по отношению к НГКТ-2, но есть и исключение: канаглифлозин, блокирующий также действие НГКТ-1.

В настоящей главе будут рассмотрены различные аспекты клинического использования последнего в свете его уникального двойного механизма действия.

МЕХАНИЗМ САХАРОСНИЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ КАНАГЛИФЛОЗИНА

ВЛИЯНИЕ НА НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНЫЙ КОТРАНСПОРТЕР 2-го ТИПА

Как и другие глифлозины, канаглифлозин является конкурентным обратимым селективным ингибитором НГКТ-2.

Ингибирование активности транспортного белка НГКТ-2 под влиянием канаглифлозина приводит к подавлению реабсорбции глюкозы из первичной мочи и выведению из организма с мочой от 77 до 119 г глюкозы в сутки.

Экскреция глюкозы приводит к потере калорий, что, в свою очередь, ведет к снижению общей массы тела и жировой массы — двух основных факторов риска развития СД 2-го типа [1].

ВЛИЯНИЕ НА НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНЫЙ КОТРАНСПОРТЕР 1-го ТИПА

Принципиальным отличием канаглифлозина от других препаратов данного класса является ингибирующая активность по отношению к НГКТ-1, что было доказано в условиях *in vitro*.

Однако концентрация несвязанного канаглифлозина в плазме (даже при приеме в максимальной дозировке) настолько мала, что возможно лишь минимальное системное ингибирование данного транспортного белка [2].

Потому ряд исследователей придерживаются мнения, что влияние канаглифлозина на НГКТ-1, локализованные в канальцевом аппарате почек, вряд ли имеет большое практическое значение.

В то же время в клинических исследованиях были получены наблюдения, заставившие предположить, что концентрация канаглифлозина в просвете кишечника может быть достаточно высокой, чтобы обеспечить кратковременное локальное ингибирование НГКТ-1-опосредованной абсорбции глюкозы в кишечнике.

В частности, прием канаглифлозина в дозе выше 200 мг/сут за 10 мин до приема пищи приводил к дополнительному снижению постпрандиальной гликемии у здоровых людей, несмотря на то, что количество глюкозы, выводимой с мочой, изменялось незначительно [3].

При этом снижение постпрандиальных уровней глюкозы и инсулина отмечалось только после трапезы, следующей сразу за приемом лекарства. После других приемов пищи в тот же день подобного эффекта не наблюдалось (рис. 4.1).

Впоследствии были получены данные, подтверждающие, что помимо основного действия канаглифлозин в дозе 300 мг способен уменьшать кишечную абсорбцию глюкозы посредством локального проходящего ингибирования НГКТ-1 вследствие высоких концентраций канаглифлозина в просвете кишки. По всей видимости, именно этим эффектом обусловлено улучшение показателей постпрандиальной гликемии на фоне приема препарата [2].

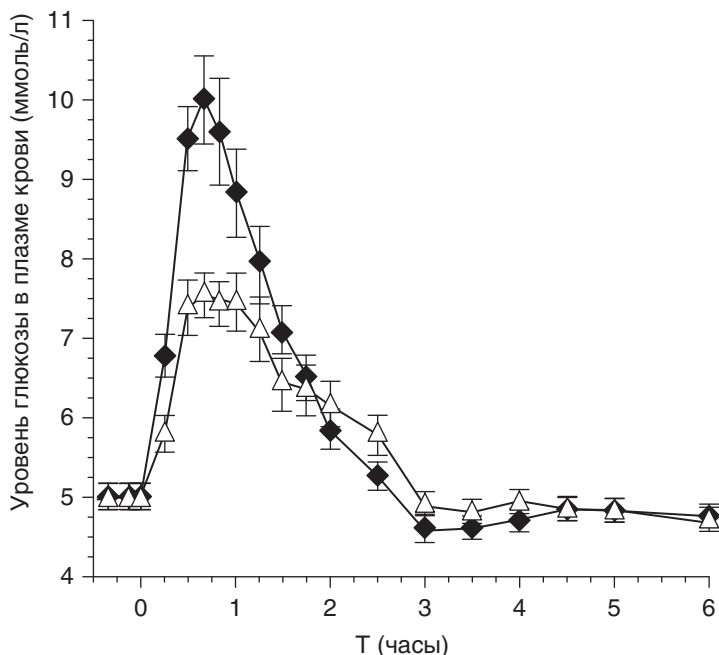


Рис. 4.1. Динамика постпрандиальных уровней глюкозы в плазме крови после приема канаглифлозина в дозе 300 мг/сут [2]

Согласно имеющимся данным, канаглифлозин снижает кишечную абсорбцию глюкозы на 31% в течение первого часа и на 20% в течение первых 2 ч после приема пищи. Однако это начальное снижение почти полностью компенсируется увеличением всасывания глюкозы в период от 2 до 6 ч после еды. В результате, как было показано, спустя 6 ч после приема пищи разница во влиянии на абсорбцию глюкозы между канаглифлозином и плацебо была минимальна (6%).

Таким образом, кишечные концентрации канаглифлозина, ингибирующие активность НГКТ-1, имеют место в течение весьма непродолжительного времени в связи с высокой скоростью абсорбции препарата.

Вероятно, именно этим можно объяснить отсутствие симптомов мальабсорбции на фоне его приема, что получило подтверждение в дополнительных исследованиях с применением водородного дыхательного теста [4].

Еще одним возможным механизмом влияния канаглифлозина на постпрандиальную гликемию является увеличение уровня ГПП-1 на фоне его приема (рис. 4.2) и связанное с этим замедление эвакуации желудочного содержимого.

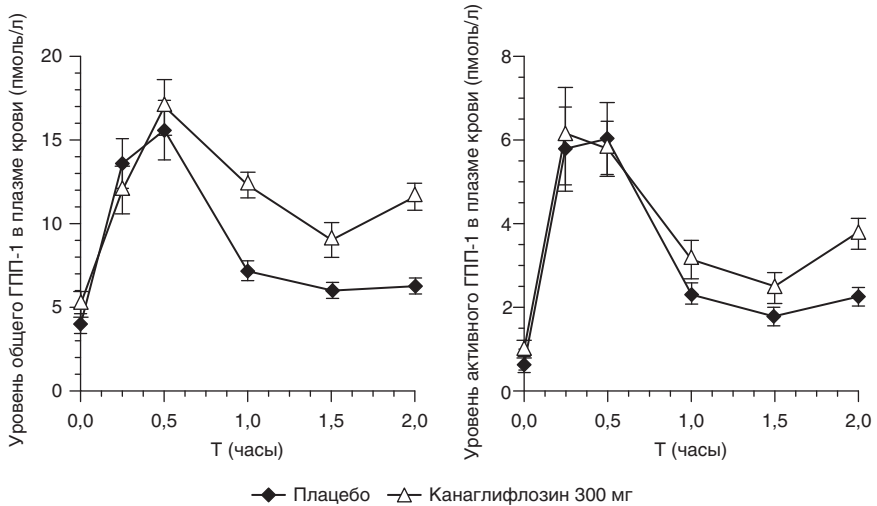


Рис. 4.2. Вариабельность плазменных уровней общего и активного глюкагоноподобно-го пептида 1-го типа (ГПП-1) на фоне терапии канаглифлозином [2]

Таким образом, прием канаглифлозина в дозе 300 мг/сут приводит к снижению уровня постпрандиальной гликемии посредством двух основных механизмов:

- 1) увеличения экскреции глюкозы с мочой;
- 2) задержки абсорбции глюкозы в кишечнике, обусловленной переходящим ингибированием НГКТ-1 [2].

Кроме того, улучшению показателей гликемии после еды способствует замедление эвакуации желудочного содержимого, обусловленное увеличением уровня ГПП-1 (рис. 4.3, см. цв. вклейку).

Интересно, что НГКТ-1 также локализируются в других органах и тканях, в частности в кардиомиоцитах, где при диабетической кардиомиопатии (ДКМП) их экспрессия возрастает [5]. Следовательно, есть вероятность, что ингибирование НГКТ-1 может оказывать благоприятный эффект при ССЗ.

С другой стороны, исследования, проводимые на мышинных моделях ишемии — реперфузии миокарда, показали, что увеличение экспрессии НГКТ-1 в сердце потенциально способно оказывать кардиопротек-

тивное действие посредством увеличения захвата глюкозы в сердечных тканях [6]. Таким образом, для того чтобы определить значение ингибирования НГКТ-1 в сердце под влиянием приема канаглифлозина, необходимы дальнейшие исследования.

САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАНАГЛИФЛОЗИНА

Сахароснижающая эффективность канаглифлозина при использовании в монотерапии и комбинациях с другими ПССП и/или инсулином была изучена в целом ряде исследований под общим названием SANTATA.

Эти рандомизированные двойные слепые плацебо- или активно-контролируемые исследования были в основном нацелены на оценку изменения HbA_{1c} от базового уровня за 26 или 52 нед терапии. Согласно полученным результатам, применение канаглифлозина в монотерапии, а также при добавлении к другим ПССП было ассоциировано со снижением HbA_{1c} на 0,77–1,06% от исходного ($p < 0,001$), и гликемии натощак до -2 ммоль/л [7–11]. Более того, канаглифлозин в исследованиях показал превосходство в отношении снижения показателей гликемического контроля на глимепиридом и ситаглиптином.

Основные результаты исследований канаглифлозина SANTATA наглядно представлены в табл. 4.1.

Также канаглифлозин показал эффективность при добавлении к инсулинотерапии. Снижение уровня HbA_{1c} у принимавших препарат не зависело от режима введения инсулина и составило в среднем $-0,97\%$ против увеличения данного показателя на $0,13\%$ в группе плацебо к 16-й неделе наблюдения [12].

Аналогичные данные были получены при проведении метаанализа 7 рандомизированных клинических исследований, согласно результатам которого канаглифлозин в дозе 100 мг в среднем снижает уровень HbA_{1c} на $0,63\%$, а в дозе 300 мг на $0,8\%$ по сравнению с плацебо [13]. В последующем данные о высокой сахароснижающей эффективности и безопасности препарата нашли подтверждение в реальной клинической практике [14, 15].

Важно отметить, что в исследованиях терапия канаглифлозином также была ассоциирована с улучшением секреторной способности β -клеток по результатам расчета индекса НОМА2-В% (показателя, отражающего секрецию инсулина натощак) [22].

Таблица 4.1

Основные результаты исследований эффективности канаглифлозина

Название	Характеристика и л участников	Вмешательство	Динамика HbA _{1c} (%)		Динамика гликемии натощак (ммоль/л)	
			26 нед	52 нед	26 нед	52 нед
SANTATA-M	Пациенты с СД 2-го типа (n=584), не получающие ПССП	Канаглифлозин 100 мг	-0,77	-	-1,5	-
		Канаглифлозин 300 мг	-1,03	-	-1,9	-
		Плацебо	+0,14	-	+0,5	-
SANTATA-MP	Пациенты с СД 2-го типа (n=342) на терапии метформин и пиоглитазоном	Канаглифлозин 100 мг	-0,89	-0,92	-1,5	-1,5
		Канаглифлозин 300 мг	-1,03	-1,03	-1,8	-1,8
		Плацебо	-0,26	-	+0,1	-
SANTATA-D2	Пациенты с СД 2-го типа (n=755) на терапии метформин и ПСМ	Канаглифлозин 300 мг	-	-1,03	-	-0,3
		Ситаглиптин 100 мг	-	-0,66	-	-1,7
SANTATA-SU	Пациенты с СД 2-го типа (n=450) на терапии метформин	Канаглифлозин 100 мг	-	-0,82	-	-1,3
		Канаглифлозин 300 мг	-	-0,93	-	-1,52
		Глимепирид (5/6 мг)	-	-0,81	-	-1,02
SANTATA-D	Пациенты с СД 2-го типа (n=1284) на терапии метформин	Канаглифлозин 100 мг	-0,79	-0,73	-1,49	-1,44
		Канаглифлозин 300 мг	-0,94	-0,88	-2,09	-1,94
		Плацебо	-0,17	-	+0,11	-
		Ситаглиптин	-0,82	-0,73	-1,11	0,98
SANTATA-MSU	Пациенты с СД 2-го типа (n=469) на терапии метформин и ПСМ	Канаглифлозин 100 мг	-0,86	-	-0,99	-
		Канаглифлозин 300 мг	-1,06	-	-1,71	-
		Плацебо	-0,13	-	+0,22	-

КАНАГЛИФЛОЗИН И МАССА ТЕЛА

Интересно, что действие канаглифлозина не ограничивается положительным влиянием на метаболизм глюкозы. Глюкозурия, индуцированная приемом препарата, ведет к потере от 77 до 119 г глюкозы в сутки (~308–476 ккал). Потеря энергетического субстрата в свою очередь приводит к снижению массы тела на 1,9–3,3 кг [16].

Особенно показательно снижение веса на фоне приема ингибиторов НГКТ-2 в сравнении с влиянием на массу тела ПСМ. Так, в исследовании SANTATA-SU вес пациентов на фоне терапии канаглифлозином в дозе 100 мг в среднем уменьшался на 3,7 кг (–4,4%), в дозе 300 мг на 4,0 кг (–4,7%), лечение глимепиридом, напротив, приводило к набору массы тела в среднем на 0,7 кг [9].

Анализ динамики массы тела на фоне терапии канаглифлозином в сравнении с другими ПССП представлен на рис. 4.4.

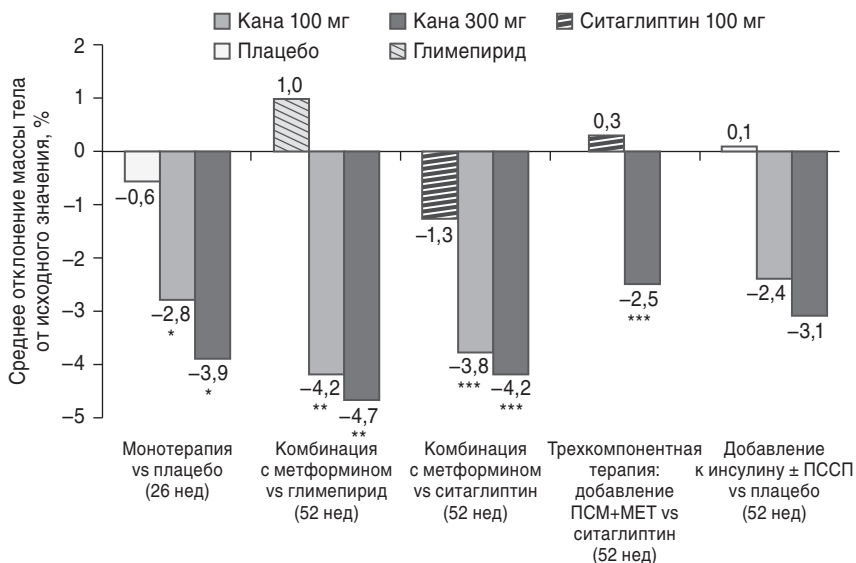


Рис. 4.4. Динамика массы тела в клинических исследованиях на фоне терапии канаглифлозином (Кана — канаглифлозин)

В целом, согласно данным недавнего метаанализа 7 рандомизированных клинических исследований, канаглифлозин в дозе 100 мг снижает массу тела на 2,23% по сравнению с плацебо, а в дозе 300 мг на 3%, при этом указанные изменения сохранялись до 52 нед наблюдения [13].

Важно отметить, что снижение веса на фоне приема канаглифлозина обусловлено именно потерей жировой массы, а не повышенным диурезом, что получило подтверждение в исследованиях с использованием двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии [9, 17].

КАНАГЛИФЛОЗИН И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Канаглифлозин, как и другие ингибиторы НГКТ-2, обладает мягким диуретическим действием [18], что приводит к умеренному снижению АД у пациентов с СД 2-го типа.

Это подтверждают и данные метаанализа 6 исследований ($n=4,158$), согласно результатам которого снижение АД на фоне терапии канаглифлозином по сравнению с группой плацебо составляло от 3,3 до 4,5 мм рт.ст. в зависимости от дозы препарата [19].

ВЛИЯНИЕ НА ЛИПИДНЫЙ И ПУРИНОВЫЙ ОБМЕН

Как правило, терапия ингибиторами НГКТ ассоциирована с умеренным увеличением ХС ЛПВП и небольшим снижением уровня триглицеридов, что выгодно отличает препараты данной группы от других ПССП [20].

Однако на фоне приема канаглифлозина в исследованиях отмечалось также незначительное повышение содержания ХС ЛПНП (порядка 2–12%) [17]. Данное наблюдение указывает на необходимость периодического контроля показателей липидного обмена на фоне приема препарата и, при необходимости, коррекции дозы гиполипидемических средств.

Гиперурикемия является одним из основных компонентов метаболического синдрома и мощным фактором СС риска.

В целом терапия глифлозинами ассоциирована со снижением сывороточных концентраций мочевой кислоты, что, по всей видимости, обусловлено ингибированием реабсорбции мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек. Канаглифлозин не является исключением: согласно объединенным результатам 4 плацебо-контролируемых исследований, прием препарата в течение 26 нед приводил к снижению уровня мочевой кислоты в среднем на ~13% по сравнению с плацебо. При этом большинство пациентов, получавших канаглифлозин, достигали целевых значений сывороточного содержания мочевой кислоты <360 мкмоль/л [21].

КАНАГЛИФЛОЗИН: СВЕДЕНИЯ О БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Серьезные нарушения функции почек могут влиять на фармакодинамику канаглифлозина. Несмотря на то что при легкой степени ХБП коррекция дозы препарата не требуется, у пациентов с выраженным снижением СКФ необходимо изменение режима дозирования (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Режим дозирования канаглифлозина в зависимости от скорости клубочковой фильтрации

СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Режим дозирования
≥60	Коррекция дозы не требуется
От 30 до 59	Инициация с дозы 100 мг/сут
<30	Применение не рекомендуется в связи с отсутствием эффекта

У пациентов с 3-й стадией ХБП в исследованиях сразу после инициации терапии канаглифлозином отмечалось некоторое уменьшение СКФ (на 9,1–10,1% в зависимости от дозы препарата), но к 24-й неделе наблюдения показатель возвращался к исходным значениям [24].

Частота побочных явлений канаглифлозина, связанных с нарушениями функции почек, была крайне низка и сравнима с таковой в группе плацебо [23]. Более того, у лиц, получавших канаглифлозин, значительно реже прогрессировала альбуминурия (5,1–8,3%), чем в группе плацебо (11,8%) [24].

Наиболее распространенными побочными эффектами канаглифлозина (как, впрочем, и других НГКТ-2) являются инфекции мочевыводящих путей и генитальные инфекции, вызванные грибами рода *Candida* [25]. Эти явления встречаются примерно у 10% женщин и значительно реже у мужчин [26].

Кроме того, на фоне терапии канаглифлозином незначительно увеличивается частота НЯ, связанных с уменьшением объема циркулирующей крови (например, постуральное ортостатическое головокружение и ортостатическая гипотензия) [17].

В то же время ранее высказывавшиеся опасения относительно увеличения риска тромбообразования на фоне терапии глифлозинами не нашли подтверждения в исследованиях: риск развития тромбозов на фоне терапии канаглифлозином не отличался от такового в группе плацебо.

Важно отметить, что риск развития гипогликемий на терапии канаглифлозином крайне низок и сравним с таковым у плацебо, что является дополнительным преимуществом [27].

При назначении терапии ингибиторами НГКТ-2 следует иметь в виду возможность развития кетоза и кетоацидоза. В то же время на фоне терапии канаглифлозином серьезные случаи диабетического кетоацидоза встречались крайне редко, при этом большинство пациентов, у которых развился кетоацидоз, имели другие факторы риска, в том числе гликемию $>16,7$ ммоль/л, LADA-диабет и пр. [28].

Говоря о **СС безопасности препарата**, следует отметить, что промежуточный метаанализ исследований II и III фаз не показал увеличения кардиоваскулярного риска на фоне терапии канаглифлозином.

В настоящее время продолжаются исследования CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study NCT01032629) и CANVAS-Rs (NCT01989754), CANDLE (Safety of canagliflozin in diabetic patients with chronic heart failure), посвященные оценке кардиоваскулярной безопасности препарата, основные результаты которых будут представлены в 2017 г.

На сегодняшний день отсутствуют какие-либо подтверждения, что канаглифлозин может увеличивать риск развития онкологических заболеваний, более того, в недавнем исследовании [30] было показано, что препарат, напротив, обладает некоторой антипролиферативной активностью, которая требует дальнейшего изучения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КАНАГЛИФЛОЗИНА

Так как действие канаглифлозина не зависит от функциональной способности β -клеток, этот препарат может быть использован на любой стадии СД 2-го типа, у пациентов любого возраста, независимо от длительности заболевания и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами, в том числе и с инсулином.

Ингибиторы НГКТ-2 рекомендованы в первую очередь лицам с СД 2-го типа без серьезных нарушений функции почек для улучшения гликемического контроля, если не получается его достичь с помощью диеты и физических упражнений или других ПССП. Наибольшую выгоду от назначения канаглифлозина обретут пациенты, которым необходимо снижение HbA_{1c} на 0,5–1,17% и более.

От терапии канаглифлозином следует ожидать не только снижения уровней гликемии натощак и после еды, но и клинически значимого уменьшения вариабельности гликемии, которая сама по себе является мощным фактором риска развития диабетических осложнений.

Кроме того, канаглифлозин может быть использован в качестве средства второй линии в лечении пациентов с СД 2-го типа и избы-

точным весом. Добавление канаглифлозина к терапии ПСМ или инсулинотерапии может нивелировать способность данных препаратов увеличивать массу тела.

Обширный спектр негликемических эффектов препарата (улучшение показателей АД, снижение уровня мочевой кислоты, потенциальное кардиопротективное действие) делает его применение предпочтительным у пациентов с указанными факторами СС риска.

Ниже приведен клинический случай, наглядно демонстрирующий потенциальные преимущества использования канаглифлозина у пациентов с СД 2-го типа.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Н., 49 лет, поступил на клиническую базу кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО с жалобами на сухость во рту, жажду, учащенное мочеиспускание (до 2–3 раз за ночь), повышение гликемии до 13 ммоль/л натощак, онемение стоп.

Из анамнеза: СД 2-го типа верифицирован 2 года назад в возрасте 47 лет, когда при прохождении медицинской комиссии была впервые выявлена гипергликемия — 18 ммоль/л.

В дебюте заболевания даны рекомендации по питанию, инициирована пероральная сахароснижающая терапия: метформин 1000 мг 2 раза в день, линаглиптин 5 мг утром.

На фоне проводимой терапии отмечались показатели гликемии натощак до 7 ммоль/л, после еды до 8,5 ммоль/л. За 2 года на фоне соблюдения рекомендаций по рациональному питанию и физической активности снизил массу тела на 13 кг.

Однако в течение последних 6 мес пациент часто нарушал диетические рекомендации, самоконтроль гликемии проводил нерегулярно.

3 нед назад отметил появление сухости во рту, выраженной жажды, никтурию до 2–3 раз за ночь. При самоконтроле показатели гликемии натощак повысились до 13 ммоль/л.

Сопутствующие заболевания: с 1989 г. отмечает периодическое повышение АД, максимально до 180/110 мм рт.ст., адаптирован к 130/80 мм рт.ст. Длительно получал гипотензивную терапию. На фоне уменьшения массы тела появились эпизоды гипотонии, в связи с чем пациент самостоятельно прекратил прием препаратов.

Вредные привычки: алкоголь умеренно.

Семейный анамнез: мать пациента страдает СД 2-го типа.

При физикальном осмотре: данные физического развития: рост 177 см, вес 120 кг, ИМТ 38 кг/м². Телосложение гиперстеническое, объем талии — 121 см, объем бедер — 121 см. Состояние удовлетворительное.

Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, нормальной окраски, влажности. Высыпания отсутствуют, обращает на себя внимание гиперпигментация кожи голеней, стоп. Отеков нет.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 16 в минуту. Пульс 70 в минуту, ритмичный. АД 110/70 мм рт.ст. При аускультации сердца тоны глухие, ритмичные, систолический шум над аортальным клапаном.

Глотание не затруднено. Ротоглотка без признаков гиперемии. Язык сухой, не обложен. Живот мягкий, безболезненный, увеличен в объеме за счет подкожной жировой клетчатки. Печень +1,5 см от края реберной дуги по среднеключичной линии.

Поясничная область не изменена, при поколачивании безболезненная с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, учащенное, безболезненное.

Щитовидная железа расположена в типичном месте, при пальпации безболезненна, подвижна при глотании, плотноэластической консистенции. Дополнительные данные: кожа стоп теплая на ощупь, пульсация артерий стоп сохранена. Отмечается выраженный гиперкератоз кожи стоп, особенно в области пяток, трещины в области пяток, врастание ногтей больших пальцев стоп, онихомикоз.

Чувствительность стоп: тактильная чувствительность справа — снижена, слева — снижена; температурная чувствительность справа — снижена, слева — снижена, вибрационная чувствительность большого пальца стопы справа — 6,0, слева — 6,0.

Результаты лабораторных исследований:

- в анализе мочи выявлена микроальбуминурия;
- биохимический анализ крови: общий белок — 75 г/л, мочевины — 4,52 ммоль/л, креатинин — 100 мкмоль/л, общий билирубин — 12,5 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза — 33 Ед/л, аланинаминотрансфераза — 42 Ед/л;
- липидный профиль: общий ХС — 5,58 ммоль/л, триглицериды — 2,22 ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,21 ммоль/л, ХС ЛПВП — 1,93 ммоль/л;
- СКФ — 74 мл/мин на 1,73 м²;
- HbA_{1c} — 11,57%;
- лептин — 19,2 нг/мл, инсулин — 11,5 мкМЕ/мл;
- индекс ИР НОМА — 4,55;
- гликемия натощак — 13,2 ммоль/л.

Диагноз: СД 2-го типа. Диабетическая микроангиопатия: нефропатия, ХБП С2А2. Диабетическая периферическая полинейропатия, сенсорная симметричная форма. Гипертоническая болезнь: 3 стадия, II степень, риск 4.

Экзогенно-конституциональное ожирение II степени. Индивидуальный целевой уровень $HbA_{1c} < 6,5\%$.

В период пребывания в стационаре

В первые дни госпитализации пациенту было проведено непрерывное суточное мониторирование гликемии (рис. 4.5, см. цв. вклейку).

Согласно полученным данным, на этапе поступления у пациента отмечалась не только характерная для заболевания стойкая гипергликемия натощак, но и высокая вариабельность гликемии с выраженными экскурсиями показателя (до 14 ммоль/л) в постпрандиальный период.

С целью уменьшения явления глюкозотоксичности в отделении проведен курс инсулинотерапии в базис-болюсном режиме в сочетании с фиксированной комбинацией видаглиптина с метформином 50/1000 мг 2 раза в сутки, утром и вечером.

После уменьшения проявлений глюкозотоксичности было принято решение об отмене инсулинотерапии. Принимая во внимание удовлетворительные показатели функции почек, избыточную массу тела, молодой возраст пациента, в качестве третьего сахароснижающего препарата был выбран канаглифлозин 300 мг утром.

После выписки пациенту был рекомендован повторный визит через 3 нед для оценки эффективности терапии.

Амбулаторный прием спустя 3 нед после выписки из стационара

Спустя 3 нед терапии канаглифлозином в дозе 300 мг отмечалась положительная динамика по целому ряду клинико-лабораторных показателей (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Динамика основных антропометрических и метаболических показателей на фоне терапии канаглифлозином

Вес	120 кг	111 кг
ИМТ	38 кг/м ²	35,43 кг/м ²
Объем талии	121 см	118 см
Объем бедер	121 см	117 см
Объем талии/бедер	1,0	1,01
Инсулин	11,5 мкМЕ/мл	3,91 мкМЕ/мл
НОМА-IR	4,55	1,04
Лептин	19,2 нг/мл	2,71 нг/мл
Общий ХС	5,58 ммоль/л	4,55 ммоль/л
ХС ЛПНП	3,21 ммоль/л	2,29 ммоль/л

Также спустя 3 нед терапии канаглифлозином было повторно проведено суточное мониторирование гликемии, согласно результатам которого, вкпе с улучшением основных показателей гликемического контроля, отмечалось значительное уменьшение вариабельности гликемии (рис. 4.6, см. цв. вклейку).

Таким образом, даже спустя всего 3 нед терапии препаратом у пациента Н. отмечалась положительная динамика по целому ряду параметров (уровень глюкозы крови и инсулина натощак, липидный обмен и масса тела), но что особенно важно — существенно уменьшились постпрандиальные экскурсии гликемии.

По всей видимости, дополнительное ингибирование НГКТ-1, присущее канаглифлозину, а также увеличение уровней циркулирующего ГПП-1 на фоне его приема действительно способствуют улучшению показателей гликемии после еды, что полностью соответствует результатам, полученным ранее Polidori и соавт. [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящим прорывом в фармакотерапии СД 2-го типа стало внедрение в клиническую практику принципиально нового класса препаратов — ингибиторов натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2-го типа.

Средства, быстро и эффективно устраняющие глюкозотоксичность, способствующие снижению массы тела и даже потенциально способные улучшать СС исходы у пациентов с СД 2-го типа, навсегда изменили представление о возможностях таблетированной сахароснижающей терапии.

Однако, подводя итог, следует подчеркнуть, что особенно перспективным выглядит использование препарата канаглифлозин, который, кроме перечисленных преимуществ, обладает способностью ингибировать также НГКТ-1 в кишечнике и тем самым способствовать улучшению показателей постпрандиальной гликемии, что подтверждают данные, полученные зарубежными исследователями, и наш собственный клинический опыт.

Список литературы

1. Аметов А.С., Прудникова М.А. Двойной механизм действия канаглифлозина: экскреция глюкозы с мочой лишь начало истории // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2015. № 3. С. 95–99.
2. Polidori D., Sha S., Mudaliar S., Ciaraldi T.P. et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in

- addition to increasing urinary glucose excretion: Results of a randomized, placebo-controlled study // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. P. 2154–2561.
3. Sha S., Devineni D., Ghosh A. et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. P. 669–672.
 4. 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. Vol. 14. P. 539–545.
 5. Banerjee S.K., McGaffin K.R., Pastor-Soler N.M., Ahmad F. SGLT-1 is a novel cardiac glucose transporter that is perturbed in disease states // *Cardiovasc. Res.* 2009. Vol. 84. P. 111–118.
 6. Kashiwagi Y., Nagoshi T., Yoshino T., Tanaka T.D. et al. Expression of SGLT-1 in human hearts and impairment of cardiac glucose uptake by phlorizin during ischemia-reperfusion injury in mice // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. Article ID e0130605.
 7. Stenlöf K., Cefalu W.T., Kim K.A. 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. P. 372–382.
 8. Forst T., Guthrie R., Goldenberg R. et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol. 16. P. 467–477.
 9. Cefalu W., Leiter L., Yoon K.H. 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 randomized, double blind, phase 3 non-inferiority trial // *Lancet*. 2013. Vol. 382. P. 941–950.
 10. Invokana (canagliflozin) prescribing information. Titusville, New Jersey : Janssen Pharmaceuticals, Inc., Mar 2015. URL: <http://www.invokana.com/prescribing-information.pdf>. (Accessed Apr 15, 2015).
 11. Scherthaner G., Gross J., Rosenstock J. et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. P. 2508–2515.
 12. Inagaki N., Harashima S., Maruyama N., Kawaguchi Y. et al. Efficacy and safety of canagliflozin in combination with insulin: a double blind, randomized, placebo-controlled study in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus // *Cardiovasc. Diabetol.* 2016 Jun 18. Vol. 15. P. 89.
 13. Wei Xiong, Ming Yue Xiao, Mei Zhang et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec. Vol. 95, N 48. Article ID e5473.
 14. Chow W., Miyasato G., Kokkotos F.K., Bailey R.A. et al. Real-world canagliflozin utilization: glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus — a multi-database synthesis // *Clin. Ther.* 2016 Sep. Vol. 38, N 9. P. 2071–2082.

15. Bailey R.A., Schwab P., Xu Y., Pasquale M. et al. Glycemic control outcomes after canagliflozin initiation: observations in a medicare and commercial managed care population in clinical practice // *Clin Ther.* 2016. SeP. Vol. 38, N 9. P. 2046–2057.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.009. Epub 2016 Aug 23.
16. Lavalley-Gonzalez F.J., 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, N 12. P. 2582–2592.
17. Bode B., Stenlof K., Sullivan D., Fung A. et al. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial // *Hosp. Pract.* 2013. Vol. 41. P. 72–84.
18. Lambers Heerspink H.J., de Zeeuw D., Wie L., Leslie B., List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15, N 9. P. 853–862.
19. Weir M.R., Januszewicz A., Gilbert R.E., Lavalley Gonzalez F.J. et al. Lower blood pressure (BP) with canagliflozin (cana) in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) // *Diabetes.* 2013. Vol. 62, suppl. 1. Abstract 1077.
20. Hettihewa L.M., Jayasinghe S.S., Imendra K.G., Weeraratna T.P. Correlation between changes of blood pressure with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus with 4 weeks of pioglitazone therapy // *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.* 2008. Vol. 28. P. 26–30.
21. Davies M.J., Trujillo A., Vijapurkar U., Damaraju C.V. et al. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* 2015 Apr. Vol. 17, N 4. P. 426–429.
22. Rosenstock J., Aggarwal N., Polidori D., Zhao Y. et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2012. Vol. 35. P. 1232–1238.
23. US Food and Drug Administration. FDA Briefing document. Invokana (canagliflozin) tablets. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting [Internet]. 2013. (Accessed Sept 2, 2014).
24. Yale J.F., Bakris G., Cariou B. et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15, N 5. P. 463–473.
25. 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. P. 1173–1178.
26. 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. Vol. 70. P. 311–319.
27. Vasilakou D., Karagiannis T., Athanasiadou E. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* 2013. Vol. 159, N 4. P. 262–274.

28. Erondu N., Desai M., Ways K., Meininger G. Diabetic Ketoacidosis and Related Events in the Canagliflozin Type 2 Diabetes Clinical Program // *Diabetes Care*. 2015 Jul 22. pii: dc151251.
29. Tanaka A., Inoue T., Kitakaze M. et al. Rationale and design of a randomized trial to test the safety and non-inferiority of canagliflozin in patients with diabetes with chronic heart failure: the CANDLE trial // *Cardiovasc. Diabetol*. 2016. Vol. 15. P. 57.
30. Villani L.A., Smith B.K., Marcinko K., Ford R.J. et al. The diabetes medication Canagliflozin reduces cancer cell proliferation by inhibiting mitochondrial complex-I supported respiration // *Mol. Metab*. 2016 Aug 26. Vol. 5, N 10. P. 1048–1056.