

Сахароснижающие и метаболические эффекты канаглифлозина: о чем важно помнить практикующему врачу?

Т.Ю. Демидова

ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
t.y.demidova@gmail.com

Аннотация

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера (НГЛТ) – глифлозины являются важнейшим классом препаратов, минимизирующим риск гипогликемии у коморбидных пациентов. Особого внимания заслуживает представитель этого класса канаглифлозин за счет дополнительного влияния на НГЛТ не только 2, но и 1-го типа, что позволяет достигнуть дополнительных дозозависимых эффектов терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, целевые значения, гипогликемия, канаглифлозин.

Для цитирования: Демидова Т.Ю. Сахароснижающие и метаболические эффекты канаглифлозина: о чем важно помнить практикующему врачу? FOCUS Эндокринология. 2021; 2: 46–50. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0024

Glucose-lowering and metabolic effects of canagliflozin: what should medical practitioners be aware of?

Tatiana Yu. Demidova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
t.y.demidova@gmail.com

Abstract

Members of the class of sodium–glucose cotransporter (SGLT) inhibitors are a major class, which minimizes the risk of hypoglycemia in patients with comorbidities. Canagliflozin, being the representative of the class, deserves special attention due to additional impact not only on type 2, but also on type 1 SGLT, which makes it possible to achieve additional dose-dependent therapeutic effects.

Key words: diabetes mellitus, target range, hypoglycemia, canagliflozin.

For citation: Demidova T.Yu. Glucose-lowering and metabolic effects of canagliflozin: what should medical practitioners be aware of? FOCUS Endocrinology. 2021; 2: 46–50. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0024

Американская диабетическая ассоциация (The American Diabetes Association, 2021) подтвердила, что сахароснижающая терапия является важной не только для снижения уровня глюкозы крови, но и в плане сердечно-сосудистых рисков (атеросклеротических заболеваний, сердечной недостаточности, хронической болезни почек). При этом иНГЛТ-2 становятся важнейшим классом, минимизирующим риск гипогликемии у коморбидных пациентов. Эти препараты весьма востребованы клиницистами и с точки зрения положительного метаболического эффекта. В консенсусном документе Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinology, AACE, 2020) указано, что иНГЛТ-2 имеют самую широкую доказательную базу профиля их эффективности и безопасности как в формате монотерапии, так и в составе комбинированных схем даже у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

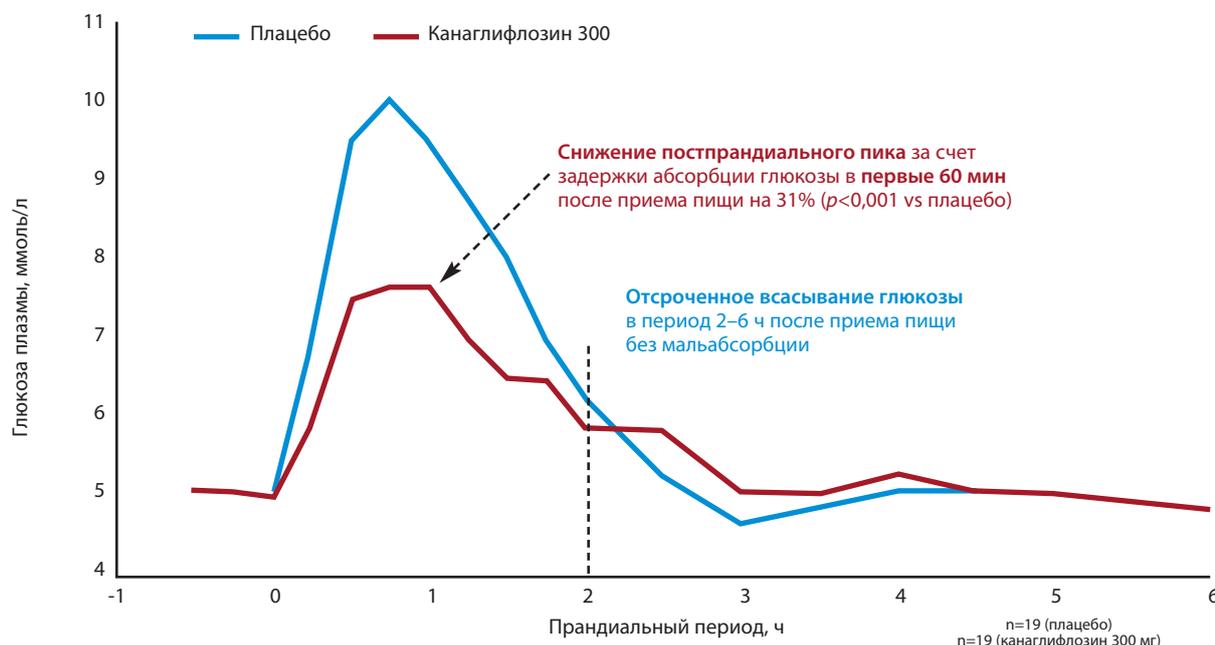
Татьяна Юльевна отметила, что молекула канаглифлозина (Инвокана) всегда выделялась среди представителей своего класса. Эксклюзивность молекулы определяет возможность препарата в большей клинической дозировке, зарегистрированной к применению (300 мг), влиять на белки-переносчики – Na⁺-глюкозные ко-транс-

портеры. Так, канаглифлозин является ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа, что приводит к уменьшению реабсорбции прошедшей фильтрацию глюкозы в сегментах S1 и S2 проксимальных канальцев и снижению почечного порога для глюкозы. Повышается выведение глюкозы почками (глюкозурический эффект), что приводит к снижению концентрации глюкозы в плазме крови при помощи инсулиннезависимого механизма у пациентов с СД 2-го типа (СД 2). Учитывая, что канаглифлозин также является иНГЛТ-1 с низкой активностью, дозировка 300 мг приводит к более выраженному снижению постпрандиального повышения концентрации глюкозы, чем доза 100 мг. Клинические исследования показали, что ингибирование НГЛТ-2 в S1 и S2-сегментах проксимальных почечных канальцев увеличивает содержание глюкозы в сегменте S3 и повышает ее реабсорбцию через НГЛТ-1. Комплексное действие препарата на НГЛТ-1 и НГЛТ-2 способствует снижению гликированного гемоглобина HbA_{1c}, массы тела, артериального давления (АД).

Помимо обозначенных выше эффектов, канаглифлозин (Инвокана) в дозе 300 мг временно блокирует НГЛТ-1 в кишечнике. В первые 2 ч после приема создается высокая концентрация препарата в просвете кишечника;

Рис. 1. Влияние канаглифлозина на возникновение постпрандиального пика глюкозы.

Fig. 1. Effects of canagliflozin on the peak postprandial glucose levels.



Polidori D, Sha S, Mudaliar S 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; 36 (8): 2154–61.

глюкоза всасывается в кровь плавно, что приводит к снижению постпрандиальных пиков. Это дает возможность уменьшить потребность в инсулине, что может предотвратить гиперинсулинемию (важный фактор сердечно-сосудистого риска), и замедлить прогрессирование СД. Лектор подчеркнула, что внутри класса для эмпаглифлозина и дапаглифлозина характерна только одна мишень воздействия (НГЛТ-2), поэтому клиницисты не ожидают от этих веществ дополнительных эффектов и дозозависимых преимуществ – в отличие от канаглифлозина (Инвокана).

Еще одной важной особенностью Инвоканы стало новое показание, зарегистрированное Министерством здравоохранения РФ в мае 2021 г.: снижение риска терминальной стадии хронической почечной недостаточности, двукратного повышения концентрации креатинина в плазме крови, смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у взрослых пациентов с СД 2 и диабетической нефропатией с альбуминурией > 300 мг/сут. Интересно, что Инвокана стала первым в России препаратом из группы иНГЛТ-2 с таким официально одобренным показанием. Это чрезвычайно важное известие для всего медицинского сообщества, поскольку, по данным российского регистра сахарного диабета, каждый 4-й больной с СД 2 страдает от хронической болезни почек, и такие пациенты, особенно при наличии альбуминурии, имеют очень высокий сердечно-сосудистый риск, а также вероятность дальнейшего стремительного прогрессирования почечной недостаточности до терминальной стадии. Согласно инструкции по применению препарата, терапия канаглифлозином у пациентов с СД 2 может

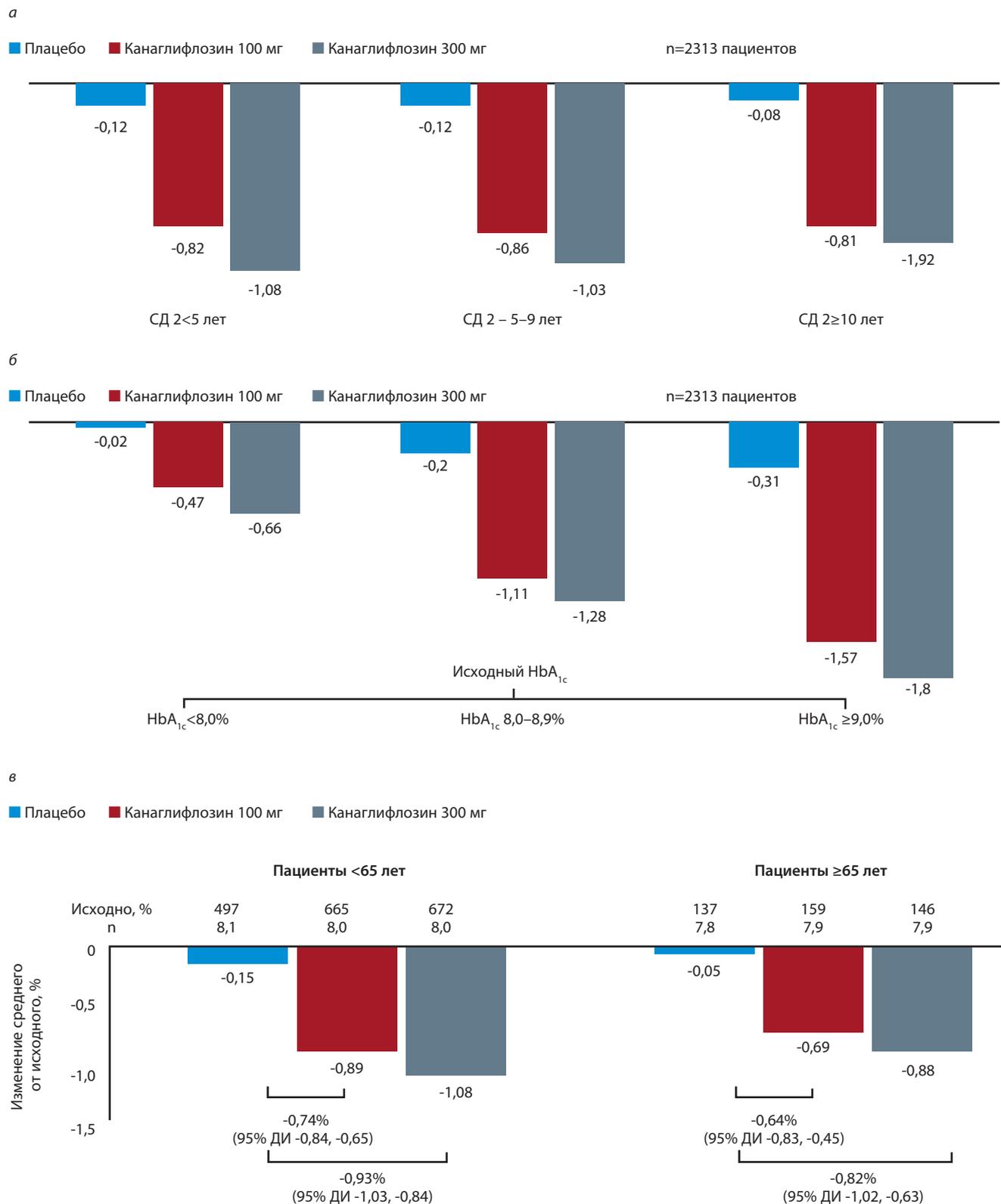
быть инициирована при снижении скорости клубочковой фильтрации вплоть до 30 мл/мин/1,73 м² и продолжена до стадии диализа или трансплантации почки.

Были представлены результаты перекрестного исследования по оценке влияния канаглифлозина на всасывание глюкозы в кишечнике у 19 здоровых людей. Плацебо или канаглифлозин 300 мг принимали за 20 мин до приема пищи, содержащей 600 ккал. Показано, что в отличие от плацебо канаглифлозин снижал пики постпрандиальной гликемии на 31% за счет задержки абсорбции глюкозы в кишечнике в первые 2 ч после приема пищи (рис. 1).

Похожие результаты получены в 26-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы. Канаглифлозин в дозировках 100 и 300 мг обеспечивал значимое снижение постпрандиальной глюкозы у пациентов с СД 2. В другой работе было отмечено, что это свойство было достоверно сильнее выражено у канаглифлозина по сравнению с дапаглифлозином. 300 мг канаглифлозина позволяют увеличить на 26% уровень суточной экскреции глюкозы с мочой по сравнению с дапаглифлозином.

На фоне канаглифлозина доказан дозозависимый эффект в достижении важнейших целей: контроль гликированного гемоглобина, массы тела и АД. Так, в плацебо-контролируемом РКИ показана эффективность в снижении HbA_{1c} у пациентов с разной длительностью СД 2, разными исходными уровнями гликированного гемоглобина и разными возрастными критериями (рис. 2). Целесообразно назначать препарат как можно раньше после постановки клинического диагноза.

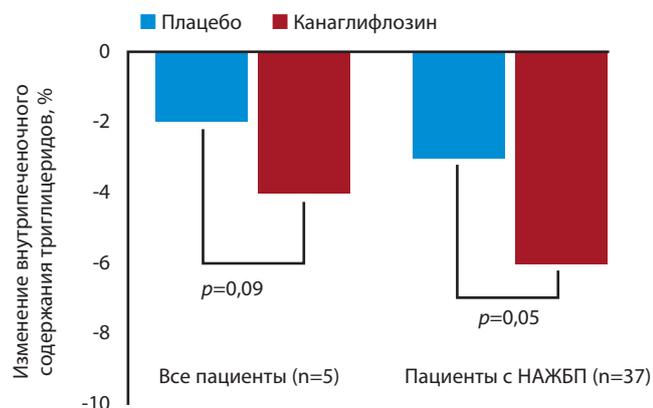
Рис. 2. Снижение гликированного гемоглобина на фоне 26-недельного приема канаглифлозина в зависимости от длительности заболевания (а), исходного уровня HbA_{1c} (б) и возраста (в).
 Fig. 2 (a, b, c). Decrease in glycated hemoglobin under 26-week canagliflozin treatment in accordance with baseline glycated hemoglobin levels, duration of disease, and age.



Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Рис. 3. Изменение внутрипеченочного содержания триглицеридов на фоне приема плацебо и канаглифлозина.

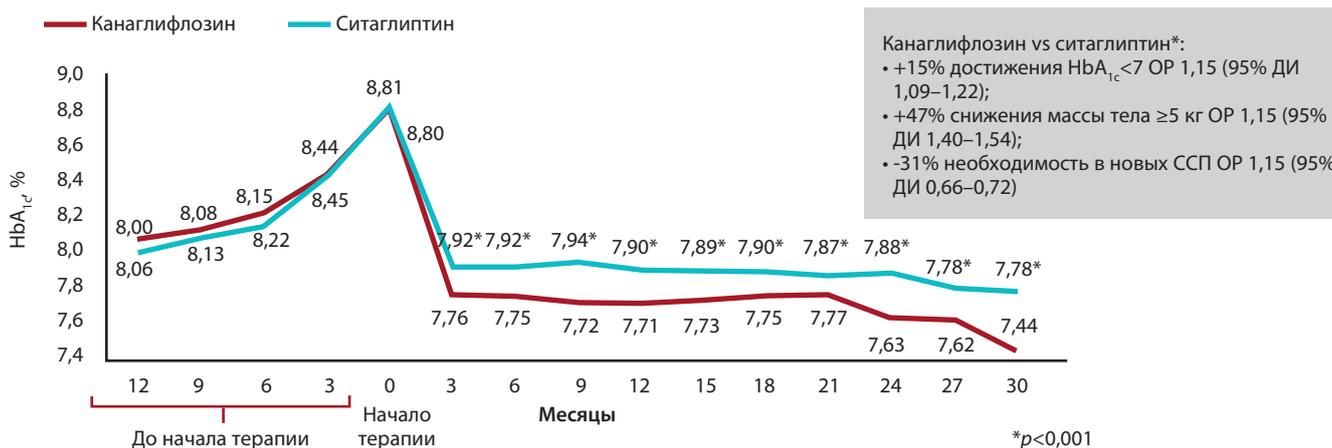
Fig. 3. Changes in intrahepatic triglyceride content under placebo administration and canagliflozin treatment.



Примечание. Канаглифлозин не показан для лечения НАЖБП. НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

Рис. 4. Сравнение эффективности канаглифлозина и ситаглиптина.
Fig. 4. Efficacy of canagliflozin versus sitagliptin.

Исследование реальной клинической практики, ретроспективный анализ сопоставленных когорт пациентов с СД 2 на канаглифлозине (n=12 068) и ситаглиптине (n=12 525)



Примечание. ССП – сахароснижающий препарат, ОР – относительный риск.

Канаглифлозин эффективен в снижении массы тела без увеличения частоты гипогликемических реакций, а также в снижении систолического АД как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Кроме того, двойное слепое плацебо-контролируемое 24-недельное исследование показало способность канаглифлозина снижать внутрипеченочное содержание триглицеридов (рис. 3) и улучшать чувствительность к инсулину.

Важным дополнением к «портрету» канаглифлозина становится его самая выраженная (внутри класса) способность снижать уровень мочевой кислоты и риск развития подагры. Что касается сравнения канаглифлозина с другими сахароснижающими препаратами, то его преимущества оказались весьма достоверными.

Так, рандомизированное двойное слепое исследование пациентов с СД 2 по оценке длительности гликемического контроля, снижения массы тела и безопасности терапии канаглифлозином и глимепиридом показало пре-

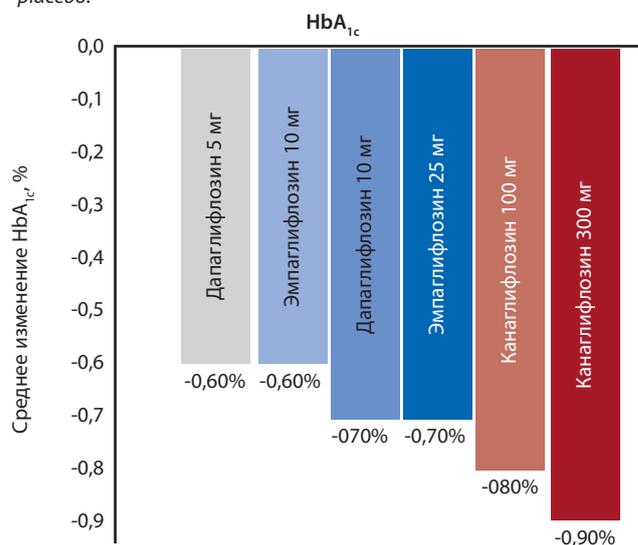
имущество канаглифлозина в дозировке 100 и 300 мг в снижении HbA_{1c} (через 104 нед), риска развития гипогликемий. В другой работе показано, что канаглифлозин по сравнению с ситаглиптином обеспечивал лучший и более длительный контроль гликемии, большее снижение массы тела и меньшую необходимость в интенсификации терапии (рис. 4).

Канаглифлозин показывает максимальные эффекты в своем классе по снижению гликированного гемоглобина – об этом свидетельствуют данные частотного сетевого метаанализа (38 работ, 23 997 больных, сроки наблюдения 24–208 нед); рис. 5. Такие же данные получены и в реальной клинической практике – по сравнению с дапаглифлозином. В этом же метаанализе показаны максимальные эффекты канаглифлозина в отношении снижения массы тела и систолического АД.

Резюмируя свое выступление, Татьяна Юльевна отметила, что канаглифлозин заметно выделяется среди

Рис. 5. Изменение HbA_{1c} по сравнению с плацебо на фоне приема различных иНГЛТ-2.

Fig. 5. Changes in Hb_{A1c} under treatment with various SGLT2 compared to placebo.



препаратов своего класса за счет ингибирования НГЛТ как 2, так и 1-го типов. Канаглифлозин в обеих дозировках (100 и 300 мг) имеет сопоставимый профиль безопасности и хорошо переносится пациентами, пока-

зывает максимальные эффекты и может иметь преимущества перед эмпа- и дапаглифлозином в отношении гликемических и негликемических эффектов (АД, масса тела).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / Information about the author

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6385-540X

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6385-540X

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.07.2021

Инвокана®

канаглифлозин

Прими правильное решение



Эффективнее других иНГЛТ-2
в улучшении показателей углеводного обмена¹

Инвокана® – первый в России иНГЛТ-2* с зарегистрированным почечным показанием²

Показана для снижения риска серьёзных сердечно-сосудистых осложнений² у пациентов с СД2

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Инвокана®
Инвокана® (канаглифлозин); РУ – ЛП-002977-310521; Лекарственная форма – таблетки, покрытые пленочной оболочкой; Фармакотерапевтическая группа – гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. Показания: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии; в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения риска серьезных неблагоприятных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта). Для снижения риска терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), двукратного повышения концентрации креатинина в плазме крови, смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией с альбуминурией > 300 мкг/сутки. Противопоказания: гиперчувствительность к канаглифлозину или любому вспомогательному веществу препарата; сахарный диабет 1 типа (СД1); у пациентов, находящихся на диализе; диабетический кетоацидоз (ДКА); печеночная недостаточность тяжелой степени; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; хроническая сердечная недостаточность III – IV функционального класса (по классификации NYHA); беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: при ДКА в анамнезе; у пациентов с высоким риском ампутации нижних конечностей на фоне терапии канаглифлозином (у пациентов с СД2 и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или наличием не менее 2-х факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний); у пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет); у пациентов, принимающих гипотензивные препараты или «петлевые» диуретики; при артериальной гипотензии в анамнезе. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Беременность. Применение канаглифлозина противопоказано в период беременности и грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь. Препарат Инвокана® следует принимать перорально 1 раз в сутки перед первым приемом пищи. У пациентов с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуемая начальная доза препарата составляет 100 мг 1 раз/сут. С целью дополнительного контроля гликемии доза может быть увеличена до 300 мг/сут. У пациентов с рСКФ от 45 до < 60 мл/мин/1,73 м² рекомендованная доза канаглифлозина составляет 100 мг/сут. Кроме того, препарат может быть назначен в дозе 100 мг/сут у пациентов с рСКФ 30 до < 45 мл/мин/1,73 м² при наличии альбуминурии > 300 мкг/сут, при этом терапия препаратом Инвокана® в дозе 100 мг может быть продолжена у пациентов до начала диализа или трансплантации почки. В случае пропуска дозы ее следует принять как можно скорее; но не следует принимать двойную дозу в течение одного дня. Побочное действие. К частым и очень частым нежелательным реакциям относятся: гипогликемия в комбинации с инсулином или пролонгированными сульфонилмочевинами; запор, жажда, тошнота; полиурия или поллажурия, инфекция мочевых путей (пиелонефрит и уросепсис отмечались в пострегистрационном периоде); вульвовагинальный кандидоз; баланит, баланопостит; дислипидемия, повышение гематокрита. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные реакции (см полную инструкцию по медицинскому применению препарата). Передозировка. В случае передозировки необходимо проводить обычные поддерживающие мероприятия. Особые указания. Почечная недостаточность: эффективность канаглифлозина зависит от функции почек. Диабетический кетоацидоз (ДКА): следует с осторожностью применять препарат Инвокана® у пациентов с ДКА в анамнезе. Ампутация нижних конечностей: до начала лечения препаратом Инвокана® следует оценить факторы из анамнеза пациента, которые могут увеличить риск ампутации. Гипогликемия при одновременном применении с другими гипогликемическими препаратами: применение канаглифлозина в качестве монотерапии или дополнения к гипогликемическим средствам редко приводило к развитию гипогликемии. Снижение внутрисосудистого объема: канаглифлозин обладает мочегонным действием, вызывая осмотический диурез, что может привести к снижению внутрисосудистого объема. Повышение гематокрита: следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с повышенным гематокритом. Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье): сообщения о некротическом фасциите промежности, очень редкой, требующей срочного хирургического вмешательства инфекции, были выявлены в рамках пострегистрационного наблюдения у пациентов с сахарным диабетом, получающих ингибиторы SGLT2. Лабораторный анализ мочи: вследствие механизма действия канаглифлозина, у пациентов, принимающих его, анализ мочи на глюкозу будет давать положительный результат. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациенты должны быть осведомлены о риске возникновения гипогликемии в случае применения канаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином или препаратами, усиливающими его секрецию, о повышенном риске развития ИР, связанных с увеличением внутрисосудистого объема (постуральное головокружение) и об ухудшении способности управлять транспортными средствами и механизмами при развитии ИР. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска: Отпуск по рецепту. Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58 *Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции действительна с 31.05.2021 (CDS 16.0)

иНГЛТ – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа.

1. Zaccardi F et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2016 Aug;18(8):783-94.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инвокана® ЛП 002977

RU-INV-00001

MERCK

Владелец регистрационного удостоверения/организация,
принимающая претензии потребителей:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

Контактные телефоны:

Тел.: +7 (495) 755-83-57

Факс: +7 (495) 755-83-58