Новое направление в лечении сахарного диабета 2-го типа с помощью ингибиторов натрий-глюкозных транспортеров-2

К.м.н. В.Г. КАДЖАРЯН, Н.И. КАПШИТАРЬ*

Запорожский государственный медицинский университет

Белок SGLT-2 встроен в стенку эпителия начального отдела проксимального канальца нефрона. Когда эти белковые туннели открыты, глюкоза, которая фильтруется в первичную мочу, может реабсорбироваться в проксимальном канальце нефрона. Фармацевтическими компаниями начался поиск химических веществ, которые закрыли бы туннели SGLT-2, блокируя, таким образом, путь глюкозы из мочи обратно в кровь, стимулируя глюкозурию. В последнее десятилетие синтезирован ряд молекул, селективно ингибирующих SGLT-2. На сегодняшний день к применению разрешены два представителя группы — дапаглифлозин и канаглифлозин.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, глюкозурия, ингибитор натрий-глюкозного транспортера-2.

A new trend in the treatment of type 2 diabetes mellitus with the use of sodium-dependent glucose transporter-2 inhibitors

V.G. KADZHARYAN, N.I. KAPSHITAR'

Zaporozhye State Medical University

Insulin is traditionally the main application point on which all methods for the management of type 2 diabetes mellitus are targeted. One of the new strategies for the treatment of this pathology utilizes sodium-dependent glucose transporter-2 (SGLT-2) inhibitors transforms this approach making kidneys the new point of application of antidiabetic therapy. SGLT-2 functions as a tunnel built into the epithelial wall of the initial segment of the proximal tubules in the nephron. When the channel is open, glucose is filtered into primary urine and can be reabsorbed in the proximal tubule. Based on this observation, the pharmaceutical companies began to search for the chemical substances that could be used to close the SGLT-2 tunnels and thereby interfere with the reverse flow of glucose from urine to blood, i.e. stimulate glycosuria. During the last decade, a few alternative molecules have been synthesized capable of selective inhibition of SGLT-2. At present, two of them, dapagliflozin and canagliflozin, are approved for the clinical application.

Key words: type 2 diabetes mellitus, glycosuria, sodium-dependent glucose transporter-2 inhibitors.

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) относится к наиболее распространенным заболеваниям современности [1]. На сегодняшний день 347 млн человек в мире страдают СД; на долю СД2 приходится 90% случаев заболевания [2]. По прогнозам ВОЗ, за период 2005—2030 гг. число случаев смерти от СД увеличится в 2 раза. Каждые 20 мин в США и каждые 40 мин в Европе регистрируется новый случай заболевания СД [3]. Прогрессирующее течение и осложнения СД2 (нефропатии, ретинопатии, нейропатии, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания), высокая стоимость лечения СД2 и его осложнений обусловливают не только медицинскую, но и высокую социальную и экономическую значимость этого заболевания и оправдывают поиск новых эффективных методов лечения [4]. В некоторых случаях СД2 можно контролировать путем изменения образа жизни (снижение массы тела и регулярные физические нагрузки). Однако большинство пациентов нуждаются в постоянном приеме лекарств [5]. В связи с этим фармацевтические компании активно усовершенствуют уже существующие лекарственные средства, разрабатывают и выводят на мировой рынок новые препараты. По данным компании «Relay Technology Management», более 100 новых лекарственных средств для лечения СД находятся во II и III фазах клинических исследований. Аналитики «Standard & Poor» прогнозируют, что к 2018 г. годовой объем рынка препаратов для лечения СД возрастет с 35 млрд (по итогам 2011 г.) до 58 млрд долл. США [4]. Традиционно точкой приложения средств терапии СД2 является инсулин. Лекарственные средства работают путем сочетания стимуляции секреции этого гормона β-клетками и повышения чувствительности организма к инсулину. Точкой приложения новых препаратов — ингибиторов натрий-глюкозных транспортеров-2 (SGLT-2 — Sodium dependent Glucose Transporter-2) являются почки [6].

Идея воздействовать на почки для нормализации гликемии возникла при изучении патогенеза семейной почечной глюкозурии. Общее состояние

© В.Г. Каджарян, Н.И. Капшитарь, 2014

*e-mail: stonataliya@yandex.ua

doi: 10.14341/probl201460460-64

пациентов с этим заболеванием не страдает, но в моче присутствует глюкоза. В крови таких пациентов уровень глюкозы ниже, чем у здоровых людей, хотя и недостаточно низкий, чтобы классифицировать это состояние как гипогликемию. Генетические исследования показали, что семейная почечная глюкозурия вызвана мутациями в гене *SLC5A2*, который кодирует синтез белка SGLT-2. Возможность безопасного снижения уровня глюкозы крови путем выключения функции SGLT-2 послужила основой идеи лечения СД путем стимуляции глюкозурии [7].

Белок SGLT-2 встроен в виде туннеля в эпителий начального отдела проксимального канальца нефрона. Когда эти туннели открыты, глюкоза, поступившая в первичную мочу, может реабсорбироваться в проксимальном канальце нефрона [6]. При этом усвоение глюкозы эпителиальными клетками требует одновременного усвоения натрия, что происходит с помощью аденозинтрифосфатазного насоса. Выделение глюкозы из клеток почечных канальцев в кровь осуществляется с помощью глюкозотранспортеров семейства GLUT [8]. Эти процессы приводят к тому, что моча, поступающая в петлю Генле, не содержит глюкозу **(см. рисунок)**. Однако повышение концентрации глюкозы в плазме стимулирует ее фильтрацию 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 выделяется с мочой. У здорового взрослого человека резорбтивный порог соответствует концентрации глюкозы в крови около 10—11 ммоль/л [8]. Пациенты с СД имеют более высокую, чем у здоровых людей, концентрацию белка SGLT-2 в почках, потому что обеспечивает вместо выделения усиленную реабсорбцию глюкозы и повышение гликемии [6].

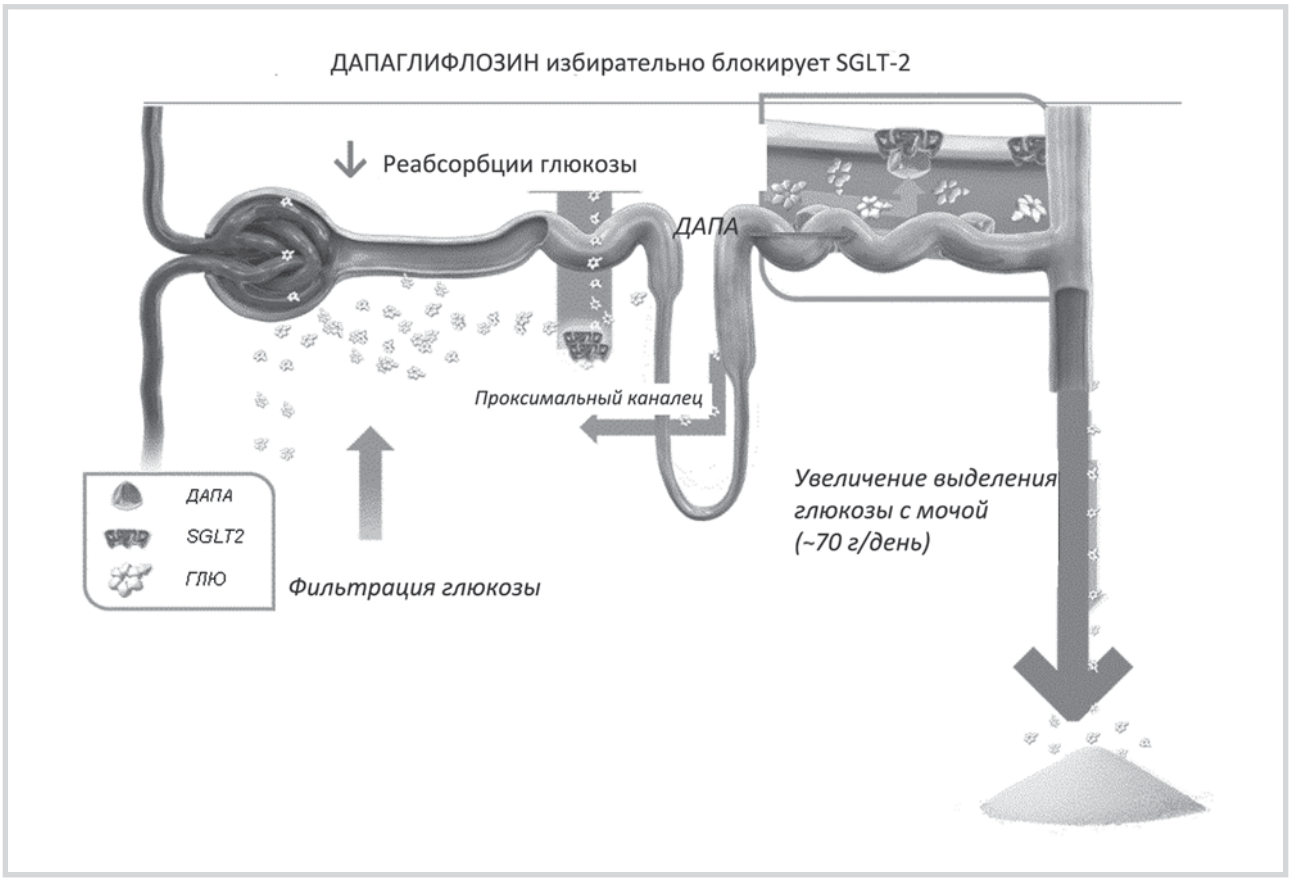
Фармацевтические компании начали поиски химического вещества, которое закрыло бы туннели SGLT-2, блокируя, таким образом, путь глюкозы из мочи обратно в кровь и стимулируя глюкозурию [7]. Первым таким веществом был флоризин, выделенный французскими химиками из коры яблони еще в 1930 г. Так как флоризин обладает эффектами хинина, он нашел применение в лечении больных с лихорадкой и инфекционными заболеваниями [9]. Антидиабетические свойства флоризина были исследованы в 80-х годах XX века. У панкреатэктомированных крыс флоризин вызывал глюкозурию, что сопровождалось нормализацией концентрации глюкозы в плазме крови. Весьма важно, что у диабетических животных флоризин не приводил к гипогликемии [8]. Кроме того, являясь ингибитором провоспалительного цитокина интерлейкина 1β (ИЛ-1β), вырабатываемого в ответ на гипергликемию и участвующего в процессе апоптоза β-клеток, флоризин способен сохранить массу и функцию β-клеток поджелудочной железы у больных СД2 [10].

В настоящее время найдены и расшифрованы два натрий-глюкозных транспортера: SGLT-1 и SGLT-2. В дистальных канальцах нефрона 95% составляет SGLT-2, локализованный преимущественно в S1 и S2 сегментах; SGLT-1 присутствует в S3 сегменте. Основное количество SGLT-1 находится в энтероцитах тонкого кишечника, а также в сердце. Флоризин, не являясь селективным ингибитором, угнетал транспортные свойства как SGLT-2, так и SGLT-1, вызывая диарею, и поэтому не нашел применения в качестве противодиабетического лекарственного средства [8].

В последнее десятилетие синтезирован ряд альтернативных молекул, которые селективно ингибируют SGLT-2. Из них дапаглифлозин и канаглифлозин разрешены к применению в отдельных странах. Ипраглифлозин (фармацевтическая компания «Astellas») в 2012 г. подан на разрешение к применению в Японии и проходит II фазу клинических испытаний в США. Фармацевтические компании «Boehringer Ingelheim» и «Eli Lilly» объявили об окончании III фазы испытаний эмпаглифлозина, а также подали заявку на разрешение к его применению в США, Европе и Японии. Еще, по крайней мере, 8 препаратов находятся на более ранних стадиях клинических испытаний [11].

Препарат под названием дапаглифлозин (торговая марка Forxiga) разработан при совместном участии «Bristol-Myers Squibb» и «AstraZeneca». Как сообщает руководитель исследования, «препарат действует совершенно по другому принципу, чем любые другие препараты для лечения СД, применяемые в настоящее время. Вы можете добавить его к любым другим видам лечения и от этого только выиграть. Кроме того, препарат может быть использован на любом этапе заболевания» [12]. Фазы II и III клинических испытаний показали, что дапаглифлозин является безопасным и эффективным методом лечения СД2. Он вызывает длительное, дозозависимое снижение уровня глюкозы в плазме при одновременном повышении секреции инсулина и снижении инсулинорезистентности [6]. Проведено множество испытаний дапаглифлозина как в качестве монотерапии, так и в комбинации с метформином, препаратами сульфонилмочевины, ингибиторами дипептидазы-4 и инсулином. Одно из исследований включало пациентов с высоким уровнем сахара в крови, не контролируемым одним лишь метформином. Наибольший эффект достигался у пациентов с очень высоким уровнем сахара. Поскольку дапаглифлозин стимулирует выведение избытка сахара с мочой, он способствует похудению больных. Больные, принимавшие в течение 24 нед дапаглифлозин в сочетании с метформином, теряли в

doi: 10.14341/probl201460460-64



Механизм действия SGLT-2.

массе тела больше, чем принимавшие только метформин. Масса тела уменьшалась не только за счет воды, но и за счет жира [12]. Блокада SGLT-2 сопровождается выделением 60—80 г глюкозы в сутки (около 300 калорий) [7]. Однако новое лекарственное средство от СД не может служить таблеткой для похудения. Снижение массы тела замедляется по мере того, как уровень сахара в крови доходит до значений, близких к нормальным [12]. С другой стороны, терапия дапаглифлозином приводит к мягкому мочегонному эффекту, что может быть причиной снижения общей массы тела и артериального давления, а также роста гематокрита. Более серьезный гипотонический эффект наблюдался у людей с высоким артериальным давлением, у которых систолическое АД снизилось на 13—17 мм рт.ст. При этом дапаглифлозин не нарушал электролитного баланса, не проявлял нефротоксических и гепатотоксических свойств [7].

В другом исследовании участвовали более 800 пациентов с СД2, получавших инсулин и еще до двух гипогликемических препаратов. Участники исследования дополнительно получали либо плацебо, либо одну из трех дозировок дапаглифлозина (2,5, 5 или 10 мг) ежедневно. После 24 нед лечения у пациентов групп дапаглифлозина средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) снизился на 0,79—0,96%, а в группе плацебо — на 0,39%. Использование инсулина у пациентов, принимающих дапаглифлозин, также снизилось. Масса тела уменьшилась у пациентов, получавших дапаглифлозин, у принимающих плацебо — несколько возросла [5]. В аналогичном 52-недельном исследовании дапаглифлозин сравнивали с глипизидом; применение дапаглифлозина сопровождалось значительно меньшим количеством гипогликемий [13]. Таким образом, эффективность дапаглифлозина сходна с таковой тиазолидиндионов и ингибиторов ДПП-4. Потеря массы тела на фоне приема дапаглифлозина почти такая же, как при приеме агонистов глюкагоноподобного пептида-1, от которых он выгодно отличается пероральной формой введения [14].

В то же время у пациентов, принимающих дапаглифлозин, отмечен повышенный риск генитальных инфекций, особенно грибковых [13, 15]. Кроме того, ингибиторы SGLT-2, как правило, повышают уровень ЛПНП; это важно учитывать, поскольку пациенты с СД находятся в зоне повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [13].

doi: 10.14341/probl201460460-64

Заявка на выдачу регистрационного удостоверения для препарата дапаглифлозин Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) и американской комиссией по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами была подана на рассмотрение в декабре 2010 г. В ноябре 2012 г. дапаглифлозин получил одобрение Еврокомиссии. На территории Европы препарат предназначен для применения в качестве монотерапии у пациентов с непереносимостью метформина и в виде комбинированной терапии с глюкозоснижающими препаратами и инсулином, а также как дополнение к диете и физическим упражнениям [1]. Однако экспертный комитет FDA по вопросам эндокринологических и метаболических лекарств (EMDAC) в июле 2011 г. проголосовал против одобрения дапаглифлозина, в основном из-за опасений, что препарат может вызывать рак молочной железы и рак мочевого пузыря. При анализе 11 клинических испытаний было выявлено 9 случаев рака мочевого пузыря среди 5478 пациентов по сравнению с 1 случаем среди 3156 пациентов, не получавших препарата (0,17 и 0,03% соответственно). Спонсоры утверждают, что большее число случаев рака мочевого пузыря у пациентов, принимавших дапаглифлозин, объясняется наличием уже имевшегося рака. В январе 2012 г. FDA отказалась одобрить применение дапаглифлозина и обратилась к разработчикам препарата с просьбой предоставить больше информации о профиле риска и пользы препарата [16]. В дальнейшем выяснилось, что во всех, кроме 1, случаях рака мочевого пузыря признаки гематурии имелись еще до начала лечения дапаглифлозином. Исследования на животных также не выявили признаков развития этого вида рака при введении дапаглифлозина. Не исключено, однако, что высокие уровни глюкозы в моче, воздействуя на слизистую мочевого пузыря, ускоряют рост уже существующего рака [17]. После изучения всех «за» и «против» 13 января 2014 г. дапаглифлозин был одобрен FDA для применения в США.

Другой препарат этой группы канаглифлозин (торговая марка Invokana) производства компании «Johnson & Johnson» был утвержден FDA в январе 2013 г. Канаглифлозин разрешен к применению совместно с диетой и физическими упражнениями для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов с СД2. В связи с недостаточностью данных о сердечно-сосудистом риске применения препарата был сделан вывод о необходимости долгосрочных исследований, включая завершение исследования Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS). CANVAS проводится в соответствии с рекомендациями FDA в 2008 г. Окончательные результаты CANVAS ожидаются не ранее 2015 г. [18]. Кроме США, лицензия на реализацию канаглифлозина была выдана в Японии компании «Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.», а компания «Janssen» имеет права на реализацию препарата в Северной и Южной Америке, Европе, на Ближнем Востоке, в Африке, Австралии, Новой Зеландии и некоторых регионах Азии [19]. При рассмотрении заявки на одобрение лекарственного средства регуляторы опирались на данные 9 клинических исследований с участием более 10 000 пациентов с СД2. В ходе этих исследований пациенты принимали лекарственное средство в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с другими противодиабетическими препаратами (метформином, сульфонилмочевиной, пиоглитазоном, инсулином).

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 29 пациентов с СД2 дало новую информацию о действии канаглифлозина у больных с инсулинорезистентным диабетом, в частности о безопасности и переносимости препарата. Пациенты были разделены на три группы и получали либо плацебо, либо канаглифлозин в дозировке 100 и 300 мг на протяжении 28 дней. Снижение уровня глюкозы по сравнению с группой плацебо в 1-й группе составило 0,73% (дозировка 100 мг), в то время как во 2-й — 0,92% (300 мг 2 раза в день). Несмотря на то что у 6 пациентов, получающих канаглифлозин, развилась гипогликемия, никто из них не прекратил лечения, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата [20].

Австрийские ученые представили результаты исследования III фазы, в котором канаглифлозин сравнивался с производным сульфонилмочевины глимепиридом. В исследовании принимали участие 1450 пациентов с СД2, неконтролируемым метформином. Больные получали либо канаглифлозин (100 или 300 мг) или глимепирид (средняя доза 5,6 мг). Через 52 нед уровень HbA_{1c} в группах канаглифлозина 100 мг, канаглифлозина 300 мг и глимепирида снизился на 0,82, 0,93 и 0,81% соответственно. У пациентов, получавших канаглифлозин, масса тела снизилась на 4,2%, в то время как у больных, получавших глимепирид, масса тела увеличилась в среднем на 1% [21].

По некоторым данным, канаглифлозин может замедлять прогрессирование диабетической нефропатии. Ингибируя белок SGLT-2 в проксимальных отделах нефрона, канаглифлозин мог бы повышать поступление натрия в дистальные отделы нефрона, снижая внутриклубочковое давление и уменьшая повреждение клубочков. Планируется изучение эффектов канаглифлозина при альбуминурии [22].

Наиболее частыми побочными эффектами канаглифлозина, как и других ингибиторов SGLT-2, являются вагинальные грибковые инфекции и инфекции мочевыводящих путей. Пациенты также могут испытывать головокружение или обморочные состояния, особенно в первые 3 мес терапии. Канаглифлозин ассоциируется с мочегонным эффектом, из-за

doi: 10.14341/probl201460460-64

которого может уменьшиться внутрисосудистый объем, приведя к постуральной гипотензии [20].

Таким образом, канаглифлозин и дапаглифлозин являются перспективными противодиабетическими препаратами, которые по ряду показателей эффективности и безопасности превосходят уже имеющиеся на рынке гипогликемические средства [21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Противодиабетический препарат Форксига (дапаглифлозин) возможно будет одобрен в Европе [Электронный ресурс]. // Клиническая фармация. 2013. [Antidiabetic drug Forxiga (dapagliflozin) can be approve in Europe. Klinicheskaya farmatsiya. 2013] Available from: http://clinical-pharmacy.ru/digest/new-lekarstva/241-protivodiabeticheskiy-preparat-forksiga-dapagliflozin-odobren-v-evrope.html
2. Тронько Н.Д., Маньковский Б.Н. Государственная программа «Сахарный диабет». // Лікування та діагностика. 2009;(1):58-59. [Tron'ko ND, Man'kovskiy BN. Gosudarstvennaya programma «Sakharnyy diabet». Likuvannya ta diagnostika. 2009;(1):58-59]
3. WHO. Fact sheet N°312. January 2011. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/print.html
4. Пресс-служба «Еженедельника АПТЕКА». Сахарный диабет: чем лечить сегодня и завтра [Электронный ресурс]. // Еженедельник аптека. 2013;874(3). [Press-service of "Weekly PHARMACY." Diabetes mellitus: the treat today and tomorrow [electronic resource]. "Weekly pharmacy." 2013;874(3).] Available from: http://www.apteka.ua/article/177759
5. Gardner A. Drug Helps Tackle Type 2 Diabetes in New Way, Study Says. HealthDay 24 June 2010. Available from: http://consumer.healthday.com/diabetes-information-10/misc-diabetes-news-181/drug-helps-tackle-type-2-diabetes-in-new-way-study-says-640519.html
6. NICE says yes to dapagliflozin for some people with type 2 diabetes in final draft guidance. NICE. 29 May 2013. Available from: http://www.nice.org.uk/News/Press-and-Media/nice-says-yes-to-dapagliflozin-for-some-people-with-type-2-diabetes-in-final-draft-guidance
7. Gebel E. New SGLT-2 Meds Target the Kidneys. Diabetes Forecast. 2013;(6):207-212. Available from: http://www.diabetesforecast.org/2013/jun/new-sglt-2-meds-target-the-kidneys.html?loc=morefrom
8. Шварц В.Я. Новый принцип лечения сахарного диабета 2-го типа путем стимуляции глюкозурии. // Проблемы эндокринологии. 2012;58(4):54–57. [Shvarts V. A new principle of the treatment of type 2 diabetes mellitus by stimulation of glucosuria. Problemy Endokrinologii. 2012;58(4):54-57.] doi: 10.14341/probl201258454-57
9. Mike H. SGLT-2 Drugs = A New Class of Medication, Since Diabetes Is Like a River. Diabetes Mine. 2 July 2012. Available from: http://www.diabetesmine.com/2012/07/sglt-2-drugs-a-new-class-of-medication-since-diabetes-is-like-a-river.html
10. Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka HI, Spinas GA, et al. Glucose-induced β cell production of IL-1β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. Journal of Clinical Investigation. 2002;110(6):851-860. doi: 10.1172/jci200215318
11. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) - A randomized placebo-controlled trial. American Heart Journal. 2013;166(2):217-223.e211. doi: 10.1016/j.ahj.2013.05.007
12. Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, Kornhauser D, Geraldes M, Li L, et al. Dapagliflozin, a Novel SGLT2 Inhibitor, Induces Dose-Dependent Glucosuria in Healthy Subjects. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2009;85(5):520-526. doi: 10.1038/clpt.2008.251
13. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes Care. 2011;34(9):2015-2022. doi: 10.2337/dc11-0606
14. Шведова А.Е. Дапаглифлозин: новый многообещающий препарат для лечения диабета не смог получить одобрение FDA. Diabetology.ru. 2011. (электронный ресурс) [Shvedova AE. Dapagliflozin: a promising new drug for treatment of diabetes could not get the approval by FDA. Diabetology.ru. 2011.] Available from: http://diabetology.ru/forspecialist/specnews/specialistnews/409-dapagliflozin-novyj-mnogoobeshhayushhij-preparat-dlya-lecheniya-diabeta-ne-smog-poluchit-odobrenie-fda.html
15. Naseem S. Miller. Newcomer canagliflozin improves beta-cell function in type 2 diabetes. Internal Medicine News Digital Network. 2013.
16. Препарат дапаглифлозин отклонен FDA. Ассоциация превентивной и антиейджинг медицины (электронный ресурс). [Preparat dapagliflozin otklonen FDA. Assotsiatsiya preventivnoy i antieydzhing meditsiny.] Available from: http://apam.org.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=146:-fda&catid=1:aa-news&Itemid=55
17. Burki TK. FDA rejects novel diabetes drug over safety fears. The Lancet. 2012;379(9815):507. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60216-5
18. Nainggolan L. FDA Approvals: First-in-Class Diabetes Drug for Adults. CME Author: Laurie Barclay. Medscape Education. 2013.
19. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. Canagliflozin as an Adjunctive Treatment to Diet and Exercise Alone or Co-administered with Other Antihyperglycemic Agents to Improve Glycemic Control in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. Janssen Research & Development. Advisory committee briefing materials. 2012.
20. Morgan Liscinsky. FDA approves Invokana to treat type 2 diabetes. FDA NEWS RELEASE. 2013.
21. Терещенко А. Новости конгресса американской диабетической ассоциации АДА 2012. // Здоров'я України. 2012;(15-16):292-293. [Tereshchenko A. Novosti kongressa amerikanskoy diabeticheskoy assotsiatsii ADA 2012. Zdorov'ya Ukraïni. 2012;(15-16):292-293.]
22. Strojek K, Yoon KH, Hruba V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2011;13(10):928-938. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01434.x

doi: 10.14341/probl201460460-64