

КАНАГЛИФЛОЗИН И РИСК АМПУТАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Т. М. Букатина, А. С. Казаков, Д. А. Каперко, Т. В. Романова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Статья поступила 08.03.2017. Принята к печати 15.08.2017

Резюме: Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа — новая эффективная группа гипогликемических препаратов для перорального применения сахарного диабета 2 типа. Несмотря на благоприятные свойства, на данный момент не существует однозначного мнения относительно их безопасности. В статье представлены сведения клинических исследований CANVAS и CANVAS-R и сообщений международной базы данных *VigiBase* (2015–2017 гг.) о риске развития ампутации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при приеме канаглифлозина.

Ключевые слова: ингибиторы SGLT2; канаглифлозин; ампутация; сахарный диабет 2 типа.

Библиографическое описание: Букатина ТМ, Казаков АС, Каперко ДА, Романова ТВ. Канаглифлозин и риск ампутаций у пациентов с сахарным диабетом. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(3): 100–103.

В настоящее время в мире зарегистрировано более 284 млн пациентов с сахарным диабетом (СД), а к 2030 году это число достигнет 440 млн. СД 2 типа составляет более 90 % этих случаев и, учитывая то, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД вдвое выше, этот тип СД обуславливает высокую смертность и заболеваемость. Бюджетные расходы, связанные с контролем СД 2 типа и его осложнениями, постоянно возрастают, что ведет к увеличению экономического бремени для системы здравоохранения.

Для большинства пациентов с СД 2 типа рациональной терапией является комбинация противодиабетических средств, обеспечивающая достижение или поддержание гликемического контроля. Вместе с тем, постоянно растущее число доступных антидиабетических препаратов делает выбор оптимального лечения сложной задачей, особенно в случае неэффективности монотерапии метформином [1].

Класс ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (SGLT2) представляет собой новую эффективную при пероральном применении группу гипогликемических препаратов для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа. К числу зарегистрированных в России препаратов этой группы относится канаглифлозин. Как ингибитор

SGLT2 он блокирует реабсорбцию глюкозы в проксимальном отделе канальцев почек, что приводит к увеличению экскреции глюкозы с мочой, а затем к снижению её концентрации в плазме у пациентов с гипергликемией [1, 2]. Механизм действия этого препарата делает его безопасным для использования и снижает риск вероятности развития гипогликемии больше чем другие пероральные гипогликемические лекарственные средства, такие как сульфонилмочевина и инсулин. Канаглифлозин назначается для монотерапии, так и в комбинации с метформином, пиоглитазоном, сульфонилмочевинной и инсулином, в зависимости от режима лечения [2, 3].

Клиническое применение канаглифлозина разрешено с 2013 г. в США [4], в России препарат зарегистрирован в 2015 г. [5].

Постмаркетинговые исследования показали, что канаглифлозин может вызывать нежелательные реакции: частые побочные эффекты включают генитальные грибковые инфекции, ортостатическую гипотензию, реже случаи нормогликемического кетоацидоза [2, 6].

В настоящее время обращает на себя внимание возросшее количество научных публикаций, сообщений зарубежных регуляторных органов, содержащих сведения о риске ампутаций на фоне приема канаглифлозина [6–8]. В 2017 году Комитетом по оценке рисков в сфере фармаконадзора (PRAC) были опубли-

кованы сведения о нарастающей частоте случаев ампутации дистальных отделов нижних конечностей (в основном, пальцев стопы), выявленных в клинических исследованиях CANVAS (CANagliflozin cardiovascular Assessment Study) и CANVAS-R (CANagliflozin cardiovascular Assessment Study–Rena) у пациентов с СД 2 типа, получавших канаглифлозин, по сравнению с группой больных, получавших плацебо [9, 10].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CANVAS проводилась оценка влияния канаглифлозина на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, безопасность и переносимость у пациентов с недостаточно контролируемым СД 2 типа и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, 4330 пациентам (средний возраст 62 года, женщины 34 %, наличие в анамнезе атеросклеротического заболевания сосудов 57 %, индекс массы тела 32 кг/м², длительность диабета 13 лет, гликозилированный гемоглобин A1c (HbA1c) 8,2 %, глюкоза в плазме натощак 9,3 ммоль/л) назначали плацебо или канаглифлозин в дозах 100 мг или 300 мг (1:1:1) [7]. Частота ампутаций дистальных отделов нижних конечностей составляла 7 случаев на 1000 пациенто-лет при использовании канаглифлозина в дозе 100 мг в сутки и 5 случаев на 1000 пациенто-лет при использовании канаглифлозина в дозе 300 мг в сутки. В группе плацебо частота данных осложнений были ниже и составляла 3 случая на 1000 пациенто-лет [11].

В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CANVAS-R проводилась оценка влияния канаглифлозина по сравнению с плацебо на прогрессирование альбуминурии (ранний признак развития заболевания почек) у пациентов с СД 2 типа, получавших стандартное лечение, и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [8, 11]. В исследовании принимали участие 5812 пациентов: средний возраст 64 года, женщины 37 %, наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний 71 %, наличие микроальбуминурии 22,3 %, макроальбуминурии 8,7 %, средняя скорость клубочковой фильтрации 76 мл/мин/1,73 м², индекс массы тела 32 кг/м², длительность диабета 14 лет, HbA1c 8,3 % [8]. По результатам данного исследования частота ампутаций дистальных отделов нижних конечностей составляла 8 случаев на

1000 пациенто-лет в группе канаглифлозина и 4 случая на 1000 пациенто-лет в группе плацебо [11].

Сообщения о случаях ампутации у пациентов с СД 2 типа при приеме канаглифлозина начали поступать в международную базу данных VigiBase в 2015 году. Всего в VigiBase за период 2015–2017 гг. было зарегистрировано 31 сообщение: 2015 год — 1, 2016 год — 11 и 2017 год — 19. По данным VigiBase отмечались следующие типы ампутаций: 17 ампутаций пальцев ступни (54,8 %), 7 ампутаций голени (22,6 %), по 3 ампутации без указания части тела и стопы (9,7 %), 2 ампутации конечности (6,5 %) и 1 ампутация кисти руки (3,2 %). Частота случаев ампутации по возрастным группам пациентов распределилась следующим образом:

- 45–64 года — 11 случаев (35,5 %);
- 65–74 года — 3 сообщения (9,7 %);
- 2–11 лет — 1 сообщение (3,2 %);
- 18–44 года — 1 сообщение (3,2 %).

В пятнадцати спонтанных сообщениях (48,4 %) отсутствует информация о возрасте пациентов.

Больные СД (особенно в случае плохого контроля заболевания или при наличии сопутствующих патологий сердечно-сосудистой системы) относятся к группе риска развития инфекций и язв, что в некоторых случаях приводит к ампутации пораженной части тела. Представленные данные свидетельствуют о том, что применение канаглифлозина у пациентов с СД 2 типа может быть связано с риском ампутаций. Каким образом канаглифлозин может увеличивать данный риск, в настоящее время не известно. Исследование и обновление сведений в отношении эффективности и безопасности канаглифлозина при СД 2 типа является весьма актуальным [12, 13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Karagiannis T, Bekiari E, Tsapas A. Canagliflozin in the treatment of type 2 diabetes: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence* 2017; 12: 1–10.
2. Bundhun PK, Janoo G, Huang F. Adverse drug events observed in patients with type 2 diabetes mellitus treated with 100 mg versus 300 mg canagliflozin: a systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2017; 18–19.
3. Володин АА, Максимова МЛ, Слободян ВГ, Аляутдин РН. Ингибиторы ко-транспортеров SGLT-2: контроль уровня гликемии и нефропро-

- текторные свойства. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(1): 11–26.
- Ушкалова ЕА. Новый класс антидиабетических препаратов — ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров. Фарматека 2013; 16: 33–36.
 - Канаглифлозин. Инструкция по применению [Интернет]. Доступно на: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx/>.
 - Messana JA, Schwartz SS, Townsend RR. An evidence-based practice-oriented review focusing on canagliflozin in the management of type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management* 2017; 13: 43–54.
 - Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) — a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2013; 166(2):217–223.
 - Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Mar; 19(3): 387–393.
 - Миронов АН, Сакаева ИВ, Матюшин АА, Шпрах ЗС, Косарева ТВ. Система регуляторных органов Европы в сфере обращения лекарственных средств. Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; 2: 24–7.
 - PRAC concludes that diabetes medicine canagliflozin may contribute to risk of toe amputation [Интернет]. Доступно на: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
 - SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information [Интернет]. Доступно на: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
 - Романов БК, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Леонова МВ. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 3: 11–14.
 - Меркулов ВА, Бунятыян НД, Сакаева ИВ, Лепяхин ВК, Романов БК, Ефремова ТА. Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в европейском союзе. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; 3: 45–48.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

Букатина Татьяна Михайловна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Казаков Александр Сергеевич. Начальник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Каперко Дмитрий Алексеевич. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

Романова Татьяна Владимировна. Научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Букатина Татьяна Михайловна; Bukatina@expmed.ru

CANAGLIFLOZIN AND RISK OF AMPUTATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

T. M. Bukatina, A. S. Kazakov, D. A. Kapenko, T. V. Romanova

*Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation*

Abstract: Sodium glucose co-transporter type 2 inhibitors (SGLT2) are a new effective group of oral hypoglycemic drugs for the treatment of diabetes type 2. At the moment there is no unanimous opinion on their safety. The article presents the data on clinical studies CANVAS and CANVAS-R and reports of the international database VigiBase (2015 – 2017) on the risk of amputation in patients with type 2 diabetes undergoing treatment with canagliflozin.

Key words: inhibitors of SGLT2; canagliflozin; amputation; type 2 diabetes.

For citation: Bukatina TM, Kazakov AS, Kapenko DA. Canagliflozin and risk of amputation in patients with type 2 diabetes. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5(3): 100–103.

REFERENCES

1. Bundhun PK, Janoo G, Huang F. Adverse drug events observed in patients with type 2 diabetes mellitus treated with 100 mg versus 300 mg canagliflozin: a systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2017; 18:19.
2. Karagiannis T, Bekiari E, Tsapas A. Canagliflozin in the treatment of type 2 diabetes: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence* 2017; 12: 1–10.
3. Volodin AA, Maximov ML, Slobodyan VG, Alyautdin RN. SGLT2 inhibitors: control of glycemia and nephroprotection properties. Safety and risk of pharmacotherapy 2017; 5(1): 11–26 (in Russian).
4. Ushkalova EA. A new class of antidiabetic drugs — inhibitors of sodium-glucose cotransporter. *Farmateka* 2013; 16: 33–36 (in Russian).
5. State Register of Medicinal Products. Canagliflozin. Instructions for use. [Internet]. 2017 [cited 2017 Mar 12]. Available from: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx/> (in Russian).
6. Messana JA, Schwartz SS, Townsend RR. An evidence-based practice-oriented review focusing on canagliflozin in the management of type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management* 2017; 13: 43–54.
7. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2013; 166(2):217–223.
8. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Mar; 19(3): 387–393.
9. Mironov AN, Sakaeva IV, Matyushin AA, Shprakh ZS, Kosareva TV. Drug regulatory system in Europe. Scientific center for expertise of medical application products bulletin 2013; 2: 24–27 (in Russian).
10. PRAC concludes that diabetes medicine canagliflozin may contribute to risk of toe amputation [Internet]. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
11. SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information [Internet]. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
12. Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA, Leonova MV. Monitoring of drug safety. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2014; 3: 11–14 (in Russian).
13. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Lepakhin VK, Romanov BK. New legislative initiatives for improving the safety of medicines in the European Union. Scientific center for expertise of medical application products bulletin 2013; 3: 45–48 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Bukatina TM. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

Kazakov AS. Head of the Department of Science and Methodology of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

Kaperko DA. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

Romanova TV. Research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

CONTACT E-MAIL

Bukatina TM; Bukatina@expmed.ru