

КЕТОАЦИДОЗ КАК НЕПРЕДВИДЕННАЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ ИНГИБИТОРОВ SGLT₂

Т. М. Букатина, А. С. Казаков, Н. Ю. Вельц, М. А. Дармостукова,
К. Э. Затолочина, Р. Н. Аляутдин, В. П. Добрынин, Б. К. Романов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Статья поступила 25.09.2016. Принята к печати 16.10.2016

Резюме: Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 SGLT₂ — новый класс гипогликемических препаратов. В статье представлены сведения сообщений FDA (2013–2015 гг.) и АИС (май 2016 г. – февраль 2016 г.) о риске развития новой нежелательной реакции — кетоацидоза. Кратко излагаются предположительные патофизиологические механизмы, связанные с этим классом лекарственных средств, которые могли бы привести к развитию кетоацидоза.

Ключевые слова: ингибиторы SGLT₂; кетоацидоз; сахарный диабет 2 типа; дапаглифлозин.

Библиографическое описание: Букатина ТМ, Казаков АС, Вельц НЮ, Дармостукова МА, Затолочина КЭ, Аляутдин РН, Добрынин ВП, Романов БК. Кетоацидоз как непредвиденная нежелательная реакция ингибиторов SGLT₂. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (4): 22–25.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) включает в себя сочетанные эндокринные и метаболические расстройства и является серьезной проблемой общественного здравоохранения.

Одним из важных условий эффективного лечения диабета является контроль уровня глюкозы крови, с целью снижения уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) ниже или около 7 %, что уменьшает риск микрососудистых осложнений сахарного диабета [1].

В настоящее время для гликемического контроля существует широкий диапазон лекарственных препаратов (ЛП). Тем не менее, лечение СД2 остается достаточно сложной задачей вследствие гетерогенности патогенеза, тяжести течения, а также ограничения адекватной терапии побочными реакциями, в том числе увеличением массы тела, гипогликемией, задержкой жидкости, желудочно-кишечными осложнениями [2].

В этой связи разработка и внедрение в клиническую практику лекарственных препаратов для терапии сахарного диабета 2 типа с новыми механизмами действия актуальна и продолжается по настоящее время.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT₂) представляют собой новый класс препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа. Вместе с тем они также назначаются и не по зарегистрированному показа-

нию — сахарный диабет 1 типа. Механизм их действия заключается в угнетении в проксимальных почечных канальцах реабсорбции глюкозы независимо от уровня инсулина и увеличении ее экскреции с мочой [3–5].

В настоящее время широкое применение нашли такие лекарственные средства данной группы как дапанглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин.

В 2012 г. в Европе был зарегистрирован первый препарат из ингибиторов SGLT₂ — дапаглифлозин. За 2013 — 2014 гг. в США в клиническую практику были внедрены дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин [5, 7].

В России с 2014 г. зарегистрированы и находятся в обращении ингибиторы SGLT₂ под торговыми наименованиями «Инвокана» (канаглифлозин), «Форсига» (дапаглифлозин), «Джардинс®» (эмпаглифлозин) [8], которые назначаются как дополнительное средство к диете и физическим упражнениям.

Эти ЛП могут использоваться как в монотерапии так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами, включая метформин, сульфаниламочевину или инсулин. Помимо возможности перорального введения и снижения уровня глюкозы, ингибиторы SGLT₂ способствуют снижению уровня гликозилированного гемоглобина, снижению веса

и обладают умеренным гипотензивным эффектом. Ингибиторы SGLT₂ представляют собой перспективный альтернативный вариант лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов, у которых эффективность пероральной гипогликемической терапии ограничивается риском гипогликемии, увеличением массы тела, или другими побочными эффектами. Наиболее часто их назначение может привести к полиурии и поллакиурии (включая увеличение объема выделяемой мочи и никтурию), а также инфекциям мочевыводящих путей [9].

Исследование безопасности применения ингибиторов SGLT₂ котранспортеров продолжают по настоящее время. С 2013 г. в регуляторный орган США (FDA) стали поступать сведения о риске развития кетоацидоза на фоне умеренной гликемии (200 мг/дл или 11,1 ммоль/л), что затрудняло его диагностику. За период 2013 – май 2015 гг. FDA было зарегистрировано 73 сообщения о возникновении ацидоза у больных сахарным диабетом 2 и 1 типа, заявленных как диабетический кетоацидоз (ДКА), кетоацидоз или кетоз. В большинстве случаев сообщалось о метаболическом ацидозе с высоким анионным разрывом, повышением уровня кетонов в крови и моче. В некоторых случаях триггерными факторами в развитии ДКА выступали: инфекции мочевыводящих путей, уросепсис, гиповолемия, алкогольное отравление и т.д. [10].

В базе данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора за период с мая 2015 г. по февраль 2016 г. было зарегистрировано 8 спонтанных сообщений о развитии ацидоза при назначении ингибиторов SGLT₂. Все пациенты принимали дапаглифлозин. Данный лекарственный препарат назначался как больным сахарным диабетом 2 типа (4 сообщения), так и пациентам с сахарным диабетом 1 типа (4 сообщения). Пациентам с диагнозом сахарный диабет 1 типа лекарственное средство применялось по незарегистрированному показанию.

В разделе «Описание нежелательной реакции» были отмечены: ДКА, кетоацидоз, боль при мочеиспускании, пиелонефрит, эпидидимит, кома, алкогольное отравление. Дапаглифлозин назначался как в качестве монотерапии, так и в комбинации с инсулином, метформином, препаратами инсулина пролонгированного действия. В зависимости от тяжести нежелательной реакции следовала отмена дапаглифлозина или снижение его дозы.

В качестве примера развития диабетического кетоацидоза приводим следующее наблюдение.

Мужчина, 41 год, с диагнозом сахарный диабет 2 типа получал перорально Форсига (дапаглифлозин) с 29.08. 2015 г. в дозе 10 мг. Дополнительно пациенту были назначены: Галвус 50 мг/сут, Глюкофаж Лонг 750 мг/сут. С 27.08.2015 г.: Галвус 100 мг/сут, Глюкофаж Лонг 1500 мг/сут. Лечение сопровождалось сопутствующей терапией диабетической ретинопатии препаратом с торговым названием «Трайкор» 145 мг. До назначения дапаглифлозина у пациента диабетический кетоацидоз не отмечался. Больной соблюдал диету с пониженным содержанием углеводов. На 25.08.2015 г. были зарегистрированы следующие лабораторные показатели: глюкоза крови/плазмы — 18 ммоль/л. На фоне комбинированной терапии, Форсига (дапаглифлозин) 10 мг + Галвус 100 мг/сут + Глюкофаж Лонг 1500 мг/сут, уровень глюкозы крови/плазмы снизился до 7 ммоль/л (03.08.2015 г.). Измеренные показатели K⁺ и Na⁺ сыворотки на 26 августа 2015 г. составляли 139 ммоль/л и 3,9 ммоль/л соответственно. По результатам проведенного лабораторного исследования были обнаружены кетоновые тела в моче (31.08.2015 г.). Лечащий врач связывает развитие у больного ДКА с применением дапаглифлозина. 31.08 пациенту назначили инсулин (<2,0 мкМЕ/мл до еды и 5,51 мкМЕ/мл после).

Диабетический кетоацидоз — осложнение, при котором развиваются гипергликемия, ацидоз, кетонемия или кетонурия на фоне дефицита инсулина в сочетании с эффектами повышения контринсулярных гормонов (катехоламины, глюкагон, кортизол и гормон роста). Основную группу риска составляют больные СД 1 типа, в редких случаях пациенты с диагнозом СД 2 типа. На основании данных фармакологической активности и механизма действия ингибиторов SGLT₂ котранспортеров, выделяют ряд вероятных механизмов, которые могут привести к росту риска возникновения кетоацидоза при их применении.

Ингибиторы SGLT₂ могут назначаться в комбинации с инсулином. В случае необходимости снижения дозы инсулина с целью предупреждения развития гипогликемии его доза может оказаться недостаточной для подавления липолиза и кетогенеза. Кроме того, SGLT₂ котранспортеры также экспрессива-

ны и в альфа клетках поджелудочной железы, отвечающих за синтез глюкагона. Ингибиторы SGLT₂, участвуя в механизме активации процесса секреции глюкагона, способствуют развитию гипергликемии и кетонемии.

В исследованиях на животных было показано, что при блокировании SGLT транспортеров неселективным ингибитором флоризином происходит снижение почечного клиренса кетоновых тел и повышение их концентрации в плазме крови [11].

Ингибиторы SGLT₂ имеют ряд преимуществ по сравнению с другими группами гипогликемических средств (не зависимость от инсулина механизм действия, снижение массы тела и т.д.). Однако, в связи с их способностью вызывать такие серьезные осложнения, как кетоацидоз, необходимо продолжать изучение и анализ соотношения польза/риск ЛС этой группы.

ЛИТЕРАТУРА

- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1577–89.
- Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002; 287: 360–72.
- Tahir H, Wani A, Daruwalla V, Daboul N, Sagi J. Euglycemic diabetic ketoacidosis and severe acute kidney injury secondary to off label use of sodium glucose cotransporter-2 inhibitor in a type-1 diabetic patient. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015; 27 (4): 923–4.
- Storgaard H, Bagger JI, Knop FK, Vilsboll T, Rungeby J. Diabetic Ketoacidosis in a Patient with Type 2 Diabetes After Initiation of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016; 118 (2): 168–70.
- Букатина ТМ, Пастернак ЕЮ, Вельц НЮ и соавт. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: риск кетоацидоза. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; 2: 33–9.
- Jung CH, Jang JE, and Park J-Y. A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT₂ Inhibitor. *Diabetes Metab J*. 2014; 38 (4): 261–73.
- Ушкалова ЕА. Новый класс антидиабетических препаратов — ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров. *Фарматека* 2013; 16: 33–6.
- Канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин. Инструкции по медицинскому применению. [Интернет]. 2016 [дата обращения 15.08.2016]. Доступно на: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx/>.
- Lam KS, Chow CC, Tan KC, et al. Practical considerations for the use of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors in treating hyperglycemia in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2016; 4: 1–12.
- FDA revises labels of SGLT₂ inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. [Интернет]. 2015 [дата обращения 16.08.2016]. Доступно на: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm>.
- Surya PR, Wilding. JP. SGLT2 inhibition and ketoacidosis — should we be concerned?, *Br. J. Diabetes Vasc Dis*. 2015; 15: 155–8.

ОБ АВТОРАХ

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

Вельц Наталья Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук.

Дармостукова Мария Андреевна. Старший научный сотрудник Отдела экспертизы безопасности МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

Затолочина Карина Эдуардовна. Начальник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Аляутдин Ренад Николаевич. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р. мед. наук, профессор.

Добрынин Валерий Павлович. Начальник отдела научно-методического обеспечения экспертизы МИБП и ЛС.

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Букатина Татьяна Михайловна,
Bukatina@expmed.ru

KETOACIDOSIS AS UNEXPECTED ADVERSE REACTION SGLT₂ INHIBITOR

T. M. Bukatina, A. S. Kazakov, N. Yu. Velts, M. A. Darmostukova,
K. E. Zatolochina, R. N. Alyautdin, V. P. Dobrynin, B. K. Romanov

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»,
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Summary. Inhibitors of the sodium-glucose cotransporter-2 SGLT₂ is a new class of hypoglycemic drugs. This article presents the information on FDA reports (2013–2015) and AIS (May 2015 – February 2016) on the risk of new adverse reaction – ketoacidosis. Conjectural pathophysiological mechanisms of ADR associated with this class of drugs, which could lead to its development are presented.

Key words: inhibitors of SGLT₂; ketoacidosis; type 2 diabetes; dapagliflozin.

For citation: Bukatina TM, Kazakov AS, Velts NYu, Darmostukova MA, Zatolochina KE, Alyautdin RN, Dobrynin VP, Romanov BK. Ketoacidosis – new adverse reaction SGLT₂ inhibitor. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (4): 22–25.

REFERENCES

1. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1577–89.
2. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002; 287: 360–72.
3. Tahir H, Wani A, Daruwalla V, Daboul N, Sagi J. Euglycemic diabetic ketoacidosis and severe acute kidney injury secondary to off label use of sodium glucose cotransporter-2 inhibitor in a type-1 diabetic patient. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015; 27 (4): 923–4.
4. Storgaard H, Bagger JI, Knop FK, Vilsboll T, Rungeby J. Diabetic Ketoacidosis in a Patient with Type 2 Diabetes After Initiation of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016; 118 (2): 168–70.
5. Bukatina TM, Pasternak EYu, Velts NYu, et al. Inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2: risk of ketoacidosis. *Safety & Risk of Pharmacotherapy* 2016; 2: 33–9 (in Russian).
6. Jung CH, Jang JE, and Park J-Y. A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT₂ Inhibitor. *Diabetes Metab J*. 2014; 38 (4): 261–73.
7. Ushkalova EA. A new class of antidiabetic drugs – inhibitors of sodium-glucose cotransporter. *Pharmathea* 2013; 16: 33–6 (in Russian).
8. Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin. Label Information. [Internet]. 2016 [cited 15.08.2016]. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx/> (in Russian).
9. Lam KS, Chow CC, Tan KC, et al. Practical considerations for the use of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors in treating hyperglycemia in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2016; 4: 1–12.
10. FDA revises labels of SGLT₂ inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections [Internet]. 2015 [cited 16.08.2016]. Available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm>.
11. Surya PR, Wilding. JP. SGLT₂ inhibition and ketoacidosis – should we be concerned? *Br. J. Diabetes Vasc Dis*. 2015; 15: 155–8.

AUTHORS

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

Bukatina TM. Senior research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety. PhD.

Kazakov AS. Head of the Department of Science and Methodology of the Centre of Expertise of Drugs Safety. PhD.

Velts NYu. Senior research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety. PhD.

Darmostukova MA. Senior research scientist of Centre of expertise of Drug Safety.

Zatolochina KE. Head of the Department of Science and Analysis of the Centre of Expertise of Drugs Safety. PhD.

Alyautdin RN. Director of Center of Expertise of Drug Safety. MD, PhS, DSc, prof.

Dobrynin VP. Head of the department of scientific and methodological support of examination drugs and immunobiological products.

Romanov BK. Deputy Director General of Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, DSc.