

Эффективность дапаглифлозина в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с гипертонической болезнью и ожирением

И.М. Фуштей, О.В. Ткаченко, С.Л. Подсевахина, Е.С. Чабанная, О.А. Савченко

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Цель исследования: изучение влияния 6-месячной терапии новым классом сахароснижающих препаратов – селективным ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дапаглифлозином на гликемический контроль, массу тела, артериальное давление (АД) у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) и ожирением.

Материалы и методы. Обследованы 36 больных СД 2-го типа в состоянии суб- и декомпенсации в сочетании с ГБ II стадии, артериальной гипертензией 2–3 степени и ожирением. Дапаглифлозин в дозе 10 мг применяли в составе комплексной терапии.

Результаты. Результаты исследования свидетельствуют о том, что дапаглифлозин в составе комбинированной терапии обеспечивает должный гликемический контроль у обследованных пациентов. Терапия способствовала снижению индекса массы тела на 7,6% ($p < 0,05$), что доказывает его преимущество при наличии избыточной массы тела или ожирения. Применение препарата не привело к коррекции липидного дисбаланса.

Заключение. Результаты суточного мониторинга артериального давления свидетельствуют о наличии у дапаглифлозина достаточно стойкой антигипертензивной активности, что подтверждает целесообразность его применения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с гипертонической болезнью и ожирением.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, ожирение, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, углеводный обмен, суточное мониторирование артериального давления.

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является неуклонно прогрессирующим заболеванием и представляет собой серьезную медико-социальную проблему [1]. По данным Международной федерации диабета (IDF, 2016), в мире насчитывается 382 млн больных СД 2-го типа, а к 2035 году прогнозируется 592 млн [7]. Смертность среди больных СД 2-го типа в 2,3 раза выше, чем в общей популяции [6]. В 60% случаев причиной смерти больных СД 2-го типа являются кардиоваскулярные и в 10% – цереброваскулярные расстройства [8, 12]. До 80% больных СД 2-го типа имеют артериальную гипертензию (АГ) и ожирение [4]. АГ, СД 2-го типа и ожирение – три взаимосвязанные патологии, которые обладают взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным на органы-мишени [2]. Сегодня это уже не «заболевание пожилых», поскольку 46% мировой популяции с СД 2-го типа, – люди трудоспособного возраста (40–59 лет) [6, 13].

Все больные СД нуждаются в адекватном комплексном лечении, которое состоит из диетотерапии, дозированной физической активности, мероприятий по нормализации массы тела. Терапия обязательно предполагает самоконтроль, а также включает использование пероральных сахароснижающих препаратов или инсулина [2]. Рациональная медикаментоз-

ная терапия не только приводит к улучшению показателей углеводного обмена и компенсации заболевания, но и снижает риск развития хронических осложнений [4].

Создание новых сахароснижающих препаратов, обладающих выраженным гипогликемическим эффектом, низким риском гипогликемий в сочетании с отсутствием отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему является перспективным направлением современной медицины.

В основе развития СД 2-го типа кроме инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток выявлены и другие патофизиологические механизмы, один из которых – повышение реабсорбции глюкозы почками [5]. Именно с этим связано появление внедрение в практику нового класса сахароснижающих препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) [3]. В реабсорбции глюкозы участвуют SGLT2, которые почти все локализованы в почках и обеспечивают 90% реабсорбции глюкозы, и SGLT1, содержащиеся, помимо почек, в сердце, скелетных мышцах и кишечнике, обеспечивающие только 10% реабсорбции отфильтрованной глюкозы. Дапаглифлозин оказывает действие исключительно на уровне проксимальных отделов нефронов [10, 11].

Препарат блокирует почечную реабсорбцию глюкозы, что вызывает экскрецию избытка глюкозы с мочой. Отмечается дозозависимый сахароснижающий эффект натощак и после еды [11]. При этом, с учетом отсутствия стимуляции секреции β -клеток поджелудочной железы под влиянием препарата, отсутствует риск развития гипогликемии, что положительно сказывается на течении СД [9]. Вследствие осмотического диуретического эффекта развивается и прогрессирует полиурия, что способствует гипотензивному эффекту [3]. Кроме того, за счет потери избытка глюкозы происходит потеря калорий в дозозависимом снижении массы тела пациента [10].

Цель исследования: изучение влияния 6-месячной терапии дапаглифлозином на гликемический контроль, массу тела, артериальное давление у больных СД 2-го типа в сочетании с гипертонической болезнью и ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 36 больных СД 2-го типа в состоянии суб- и декомпенсации в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии, АГ 2–3 степени. Возраст больных составил от 41 до 65 лет (средний возраст – $53,9 \pm 3,4$ года), из них 19 женщин и 17 мужчин. У всех пациентов выявлено ожирение (у 10 пациентов – I степени, у 18 – II степени, у 8 – III степени).

Дапаглифлозин в дозе 10 мг в сутки добавляли к пероральным сахароснижающим препаратам – метформину и производным сульфонилмочевины (глимепирид или гликлазид). Антигипертензивная терапия включала ингибиторы АПФ или АРА-2, блокаторы кальциевых каналов.

Кроме измерения офисного артериального давления (АД) всем пациентам проводили суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате АВРМ-04 («Meditech», Венгрия) с осцил-

Показатели углеводного и липидного обмена у больных СД 2-го типа до и после лечения дапаглифлозином

Показатель	До лечения	Через 6 мес
Общий холестерин, ммоль/л	6,73±1,2	6,48±0,9
β-липопротеиды, ммоль/л	6,91±0,54	7,2±0,67
Триглицериды, ммоль/л	3,78±1,12	2,86±1,42
НвА1с, %	8,96±1,42	7,12±0,51*
ИМТ, кг/м ²	34,89±2,8	32,24±1,86*

Примечание: * – достоверность данных $p < 0,05$.

Динамика показателей СМАД на фоне проводимой терапии

Показатель	Величина показателя	
	До лечения	Через 6 месяцев лечения
Офисное САД, мм рт.ст.	155,4±2,8	123,9±2,9*
Офисное ДАД, мм рт.ст.	97,8±2,0	75,4±2,0*
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	161,2±2,1	124,1±1,9*
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	100,4±2,5	79,8±1,6*
Среднедневное САД, мм рт.ст.	165,7±2,3	127,3±1,4*
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	102,4±2,4	81,7±1,5*
Средноночное САД, мм рт.ст.	152,9±2,4	119,9±1,2*
Средноночное ДАД, мм рт.ст.	96,1±3,0	75,5±1,3*
Вариабельность САД (день), мм рт.ст.	14,1±1,5	10,7±1,4*
Вариабельность ДАД (день), мм рт.ст.	12,2±0,9	9,9±0,8*
Вариабельность САД (ночь), мм рт.ст.	12,8±1,7	9,1±1,3
Вариабельность ДАД (ночь), мм рт.ст.	11,3±1,0	8,9±1,3
ИВ САД, % (сутки)	67,9±3,2	55,8±3,1*
ИВ ДАД, % (сутки)	71,2±3,4	60,4±3,0*
ИВ САД, % (день)	70,4±3,6	56,1±3,2*
ИВ ДАД, % (день)	74,8±2,0	62,5±1,9*
ИВ САД, % (ночь)	62,3±3,7	52,5±3,4*
ИВ ДАД, % (ночь)	64,5±2,7	56,5±1,9*
СНС САД, %	7,8±1,5	12,2±1,2*
СНС ДАД, %	9,5±1,0	14,2±1,6*

Примечание: * – достоверность данных $p < 0,05$.

лометрической регистрацией АД. Измерение проводили с интервалом 15 мин в дневные часы и через каждые 30 мин – ночью. За ночные часы принимали время с 23:00 до 6:00. Результаты учитывали при наличии не менее 50 измерений АД в течение суток. С помощью компьютерной программы для каждого исследования вычисляли среднесуточное систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД), частоту сердечных сокращений, среднедневную и средноночную величины для этих показателей, их максимальные значения, показатели вариабельности АД, индексы времени (ИВ) и площади, суточный индекс, а также степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД.

Изучено состояние процессов метаболизма: уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c); тощаковой и постпрандиальной гликемии; общего холестерина (ОХС); липопротеидов низкой плотности, триглицеридов (ТГ), глюкозурии, ацетонурии, индекса массы тела (ИМТ), а также функциональное состояние печени (уровень билирубина, аланинаминотрансферазы – АЛТ), аспарагинаминотрансферазы – АСТ) и почек (уровень мочевины, креатинина, скорость клубочковой фильтрации – СКФ) по общепринятым методикам.

У всех пациентов СКФ была более 60 мл/мин/1,73 м² (от 72 до 134 мл/мин/1,73 м²), так как при меньших параметрах СКФ препарат не оказывает действия [9, 11]. Оценку показателей проводили до назначения дапаглифлозина и через 6 мес после начала лечения.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере в системе Windows Office и SPSS. Данные представлены в виде $M \pm m$. Статистическую значимость разницы определяли при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате обследования больных исходно выявлены повышенный уровень HbA1c (в среднем 8,96±1,42%), тощаковая гликемия – 6,7–13,1 (9,9±1,87 ммоль/л), постпрандиальная гликемия – 8,9–14,7 (11,8±2,03 ммоль/л); глюкозурию отмечали у 14 человек – 10–20 г/сут; ацетонурия не выявлена, повышение концентрации ОХС (средний уровень 6,73±1,2 ммоль/л), β-липопротеидов – 6,91±0,54 ммоль/л, ТГ – 3,78±1,12 ммоль/л. Показатели азотистого обмена были в

пределах референтных значений: средний уровень мочевины – $6,57 \pm 0,48$ ммоль/л, креатинина – $83,72 \pm 4,37$ мкмоль/л; средний уровень общего билирубина – $14,63 \pm 0,92$ мкмоль/л. Средний уровень АЛТ составил $45,43 \pm 1,89$ ЕД/л, АСТ – $45,21 \pm 1,85$ ЕД/л. Увеличение массы тела выявлено у всех пациентов: средний уровень ИМТ составил $34,89 \pm 2,8$ кг/м².

Через 6 мес лечения с использованием дапаглифлозина выявлены некоторые изменения в углеводном и липидном обмене (табл. 1).

Показатель HbA1c достоверно снизился на 20,54% ($p < 0,05$). При этом целевые значения достигнуты у 86% пациентов. Уровень тощаковой гликемии после лечения снизился на 32,93% ($p < 0,05$). Показатель пострандиальной гликемии также достоверно снизился на 33,9% ($7,8 \pm 1,42$ ммоль/л; $p < 0,05$). Гипогликемию не отмечали. У всех обследуемых больных при лечении дапаглифлозином отмечена глюкозурия, что объясняется механизмом действия препарата [3, 11]. Ацетонурии не было. Достоверных изменений в липидном спектре крови пациентов в результате проведенного лечения не обнаружено. Отрицательного влияния препарата на функцию печени и почек выявлено не было.

У большинства пациентов в результате 6-месячного лечения дапаглифлозином отмечено снижение массы тела (от 2 до 6 кг). Средний показатель ИМТ после лечения составил $32,24 \pm 1,86$ кг/м², что на 7,6% ниже по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$).

Исходно показатели СМАД подтверждали наличие у обследованных лиц стойкого подъема среднесуточного САД и ДАД, а также в дневной и ночной периоды (табл. 2).

Через 6 мес на фоне применения дапаглифлозина в комплексной антигипертензивной и сахароснижающей терапии целевой уровень офисного АД был достигнут у 89% больных (САД и ДАД уменьшились на 10,1% и 13,9% соответственно; $p < 0,05$).

В процессе лечения отмечено достоверное снижение среднесуточного, среднедневного САД и ДАД, стойкий антигипертензивный эффект препарата. Степень снижения среднесуточного САД и ДАД составила 23,01% и 20,52% соответственно по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,001$). Аналогичной была динамика среднедневного и средненочного САД и ДАД – 23,17%, 20,21% и 21,58%, 21,44% соответственно ($p < 0,001$).

Неблагоприятного влияния на вариабельность АД не отмечалось. На фоне терапии дапаглифлозином выявлена тенденция к снижению среднесуточной, среднедневной и средненочной вариабельности АД.

Параллельно со снижением АД отмечено достоверное уменьшение показателей «нагрузки давлением» – индекса времени САД за сутки, день и ночь – на 17,8%, 20,3% и 15,7% соответственно, индекса времени ДАД – на 15,1%, 16,44% и 12,4% ($p < 0,05$).

При анализе исходной СНС САД выявлены следующие типы суточных кривых: 21 (58,3%) пациент имел суточную кривую non-dipper, 7 (19,4%) – dipper и 8 (22,3%) – night-

peaker. Для ДАД типы суточных кривых распределялись следующим образом: у 19 (52,7%) пациентов – non-dipper, у 10 (27,7%) – dipper и у 7 (19,4%) – night-peaker. В процессе лечения дапаглифлозином отмечена положительная динамика суточного профиля АД. Для САД произошло увеличение числа больных с суточной кривой dipper с 7 до 21 за счет уменьшения non-dipper с 21 до 15 и исчезновения night-peaker. Для ДАД увеличение числа пациентов с кривой dipper с 10 до 27 было обусловлено уменьшением числа пациентов non-dipper с 19 до 9 и исчезновения night-peaker ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты СМАД свидетельствуют о наличии у дапаглифлозина достаточно стойкой антигипертензивной активности. Это может быть связано как со снижением массы тела у обследованных лиц, так и увеличением объема выделяемой жидкости (диуретическим эффектом). Препарат способствует достоверному равномерному снижению САД и ДАД на протяжении суток, уменьшению индекса времени АД и вариабельности АД.

Все больные отмечали хорошую переносимость препарата. Побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, не наблюдалось. У 4 (11,1%) женщин отмечены побочные реакции в виде зуда в промежности, дизурии, которые через 2–3 нед прошли самостоятельно. Других побочных явлений не выявлено. Больные имели удовлетворительный комплаенс, связанный с удобным приемом дапаглифлозина – утром 1 раз в день.

Таким образом, дапаглифлозин можно считать препаратом выбора в комплексной сахароснижающей терапии у больных СД 2-го типа в сочетании с ГБ и ожирением, так как наряду с достаточным сахароснижающим действием и низким риском гипогликемии препарат приводит к снижению уровня АД и массы тела, что подтверждает целесообразность его использования у данной категории больных.

ВЫВОДЫ

1. Дапаглифлозин – селективный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в составе комбинированной терапии обеспечивает должный гликемический контроль, не повышая риск гипогликемии у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) и ожирением.
2. Терапия дапаглифлозином в течение 6 мес больных СД 2-го типа способствовала снижению индекса массы тела на 7,6% ($p < 0,05$), что доказывает его преимущество при наличии избыточной массы тела или ожирения.
3. Применение препарата не привело к коррекции липидного дисбаланса, отрицательного влияния на функцию печени и почек выявлено не было.
4. Положительная динамика параметров суточного мониторинга артериального давления на фоне применения дапаглифлозина подтверждает целесообразность его применения у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с ГБ и ожирением.

Результати. Результати дослідження свідчать про те, що дапаглифлозин у складі комбінованої терапії забезпечує належний глікемічний контроль в обстежених хворих. Терапія сприяла зниженню індексу маси тіла на 7,6% ($p < 0,05$), що доводить його перевагу за наявності надлишкової маси тіла або ожиріння. Застосування препарату не призвело до корекції ліпідного дисбалансу.

Заключення. Результати добового моніторингу артеріального тиску свідчать про наявність у дапаглифлозину досить стійкої антигіпертензивної активності, що підтверджує доцільність його застосування у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу у поєднанні з гіпертонічною хворобою та ожирінням.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, гіпертонічна хвороба, ожиріння, інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу, вуглеводний обмін, добове моніторування артеріального тиску.

Эффективность дапаглифлозину у лікуванні хворих на цукровий діабет 2-го типу у поєднанні з гіпертонічною хворобою та ожирінням І.М. Фуштей, О.В. Ткаченко, С.Л. Подсевахіна, О.С. Чабанна, О.О. Савченко

Мета дослідження: вивчення впливу 6-місячної терапії новим класом цукрознижувальних препаратів – селективним інгібітором натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу дапаглифлозином на глікемічний контроль, масу тіла, артеріальний тиск (АТ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) та ожирінням.

Матеріали та методи. Обстежено 36 хворих на ЦД 2-го типу у стані суб- та декомпенсації у поєднанні з ГХ II стадії, артеріальною гіпертензією 2–3 ступеня і ожирінням. Дапаглифлозин у дозі 10 мг застосовували у складі комплексної терапії.

The effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hypertension and obesity
I.M. Fushtey, O.V. Tkachenko, S.L. Podsevahina, E.S. Chabanna, O.A. Savchenko

The objective: to determine the effect of 6 months therapy with a new class of glucose-lowering drugs – a sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor dapagliflozin on glycemic control, body weight, blood pressure in patients with diabetes mellitus 2 type in combination with essential hypertension and obesity.

Patients and methods. The 36 patients with type 2 diabetes mellitus, hypertension and obesity were examined. Dapagliflozin in the dose of 10 mg was used in the complex therapy.

Results. The results of the study showed that drugs in a combination therapy provided the glycemic control, led to the decrease of body mass index by 7,6% ($p < 0,05$), that proves its advantage in the presence of overweight or obesity. The use of the drug has not led to the correction of lipid imbalances.

Conclusion. The results of the daily blood pressure monitoring indicate that dapagliflozin has antihypertensive activity, that confirms the reasonability of its use in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with essential hypertension and obesity.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hypertension, obesity, a sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor, carbohydrate metabolism, daily blood pressure monitoring.

Сведения об авторах

Фуштей Иван Михайлович – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69000, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20

Ткаченко Ольга Витальевна – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69000, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20; тел.: (050) 594-35-43

Подсевахина Светлана Леонтьевна – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины», 69000, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20

Чабанна Елена Сергеевна – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69000, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20

Савченко Ольга Александровна – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69000, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 1S – С. 1–12.
2. Маньковский Б.Н. Терапия сахарного диабета 2 типа: нереализованные потребности и новые возможности / Б.Н. Маньковский // Диабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. – 2014. – № 4 (III). – С. 37–41.
3. Ушкалова Е.А. Новый класс антидиабетических препаратов – ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров / Е.А. Ушкалова // Фарматека. – 2013. – № 16. – С. 33–36.
4. Филиппова И. Прогностическое значение ранней диагностики сахарного диабета / И. Филиппова // Ремедиум. – 2014. – № 3. – С. 65–75.
5. Шварц В.Я. Новый принцип лечения сахарного диабета 2-го типа путем стимуляции глюкозурии / В.Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58, № 4. – С. 54–57.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2013 // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36 (Suppl 1). – P. S11–S66.
7. Dedov I.I. Study design and methodology of an epidemiological survey to assess the prevalence of type 2 diabetes in Russia: NATION / I.I. Dedov, M.V. Shestakova, G.R. Galstyan // IDF. – 2015. – Poster 619.
8. Gyberg V. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology / V. Gyberg, D. De Bacquer, G. De Backer // Cardiovasc. Diabetol. – 2015. – Vol. 14. – P. 133.
9. Komoroski B. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects / B. Komoroski, N. Vachharajani, D. Boulton // Clin. Pharmacol. Ther. – 2015. – Vol. 85. – P. 520–526.
10. Nisly S.A. Canagliflozin, a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in the treatment of diabetes / S.A. Nisly, D.M. Kolanczyk, A.M. Walton // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2013. – Vol. 70 (4). – P. 11–19.
11. Shah N.K. Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus / N.K. Shah, W.E. Deeb, R. Choksi // Pharmacotherapy. – 2012. – Vol. 32 (1). – P. 80–94.
12. Wandell P.E. Gender differences and time trends in incidence and prevalence of type 2 diabetes in Sweden—a model explaining the diabetes epidemic worldwide today / P.E. Wandell, A.C. Carlsson // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2014. – Vol. 106 (3). – P. 18–24.
13. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34 (28). – P. 2159–2219.

Статья поступила в редакцию 24.04.17