

*И.М. Фуштей, О.В. Ткаченко, С.Л. Подсевахина, Е.С. Чабанная**ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»*

ИНГИБИТОР НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ОЖИРЕНИЕМ

Целью исследования явилось определение влияния 6-месячной терапии новым классом сахароснижающих препаратов - селективным ингибитором натрий-глюкозного котранспортера-2 дапаглифлозином на гликемический контроль, массу тела, артериальное давление у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с гипертонической болезнью и ожирением. Обследовано 36 больных сахарным диабетом 2-го типа в состоянии суб- и декомпенсации в сочетании с гипертонической болезнью II стадии, артериальной гипертензией 2-3 степени и ожирением. Дапаглифлозин в дозе 10 мг применяли в составе комплексной терапии. Результаты исследования свидетельствуют, о том, что дапаглифлозин, в составе комбинированной терапии обеспечивал 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. Результаты суточного мониторингирования 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 [1,7]. По данным Международной федерации диабета (IDF, 2016), в мире насчитывается 382 млн. больных СД 2-го типа, а к 2035 году прогнозируется 592 млн. Смертность среди больных СД 2-го типа в 2,3 раза выше смертности в общей популяции. В 60 % случаев причиной смерти больных СД типа 2 являются кардиоваскулярные и в 10 % - цереброваскулярные расстройства [8,12]. Артериальной гипертензией (АГ) и ожирением страдают до 80 % больных СД 2-го типа. АГ, СД 2-го типа и ожирение — три взаимосвязанные патологии, которые обладают взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным на органы-мишени. В настоящее время это уже не «заболевание пожилых», поскольку 46 % мировой популяции, страдающей 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, обязательно предполагает самоконтроль, а также включает использование пероральных сахароснижающих препаратов или инсулина. Рациональная медикаментозная терапия не только приводит к улучшению показателей углеводного обмена и компенсации заболевания, но и снижает риск развития хронических осложнений [2,4].

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 [3,5]. Именно с этим связано появление внедрение в практику нового класса сахароснижающих препаратов — ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). В реабсорбции глюкозы участвуют SGLT2, которые почти все локализируются в почках и обеспечивают 90 % реабсорбции глюкозы, и SGLT1, содержащиеся, помимо почек, и 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 гипогликемий, что положительно сказывается на течении СД. Вследствие осмотического диуретического эффекта развивается и прогрессирует полиурия, что способствует гипотензивному эффекту. Кроме того, за счет потери избытка глюкозы происходит потеря калорий с дозозависимым снижением массы тела пациента [9,10].

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

Матеріал і методи. Обстежено 36 больных СД 2-го типу в стані суб- і декомпенсації в поєднанні з ГБ II стадії, АГ 2-3 ступені. Вік больних становив від 41 до 65 років (середній вік $53,9 \pm 3,4$ років), із них 19 жінок і 17 чоловіків. Всі пацієнти страждали ожирінням (10 пацієнтів - I ступені, 18 - II ступені, 8 - III ступені).

Дапагліфлозін («Форсига», Astra-Zeneca) в дозі 10 мг в сутки додавали до пероральних сахароснижуючих препаратів - метформину і производним сульфонілмочевини (глімепірид або гліклазид). Антигіпертензивна терапія включала інгібітори АПФ або АРА-2, блокатори кальцевих каналів.

Крім вимірювання офісного АД, всім пацієнтам проводили суточне моніторування АД (СМАД) на апараті АВРМ-04 («Meditech», Венгрія) з осцилометричної реєстрацією АД. Вимірювання проводилося з інтервалом 15 хв в денні години і через кожні 30 хв - в нічні. За нічні години приймали вартість від 23.00 до 6.00. Результати ухиляли при наявності не менше 50 вимірювань АД в теченні сутки. З допомогою комп'ютерної програми для кожного дослідження вираховували середньосуттєве систолічне АД (САД), діастолічне АД (ДАД), частоту серцевих скорочень, середньоденну і середньонічну величини для цих показувальників, їх максимальні значення, показувальники варіабельності АД, індекси часу (ІВ) і площі, суточний індекс, а також ступінь нічного зниження (СНС) САД і ДАД.

Оцінювали стан процесів метаболізму - рівень глікозилизованного гемоглобіну (HbA1c), тощакова і постпрандіальна глікемія, загального холестерину (ОХС), ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів (ТГ), глюкозурії, ацетонурии, індекса маси

тіла (ІМТ), а також функціональний стан печінки (рівень білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспарагінамінотрансферази (АСТ)) і нирок (рівень мочевины, креатиніну, швидкість клубочкової фільтрації (СКФ)) за загальноприйнятими методиками. У всіх пацієнтів СКФ була більше 60 мл/хв/1,73 м² (від 72 до 134 мл/хв/1,73 м²), так як при менших параметрах СКФ препарат не викликає дії [9,11]. Оцінку показувальників проводили до призначення дапагліфлозіну і через 6 місяців після початку лікування.

Статистичну обробку даних проводили на персональному комп'ютері в системі Windows Office і SPSS. Дані представлені в формі $M \pm m$. Статистичну значимість різниці визначали при $P < 0,05$.

Результати дослідження. В результаті обстеження больних вихідно виявлені підвищений рівень HbA1c (в середньому $8,96 \pm 1,42$ %), тощакова глікемія - від 6,7 до 13,1 ($9,9 \pm 1,87$) ммоль/л, постпрандіальна глікемія - 8,9-14,7 ($11,8 \pm 2,03$) ммоль/л; глюкозурію відмічали у 14 осіб - 10-20 г/сутки; ацетонурии не було, підвищення концентрації ОХС (середній рівень $6,73 \pm 1,2$ ммоль/л), β -ліпопротеїдів - ($6,91 \pm 0,54$) ммоль/л, ТГ - ($3,78 \pm 1,12$) ммоль/л; показувальники азотистого обміну були в межах референтних значень: середній рівень мочевины - ($6,57 \pm 0,48$) ммоль/л, креатиніну - ($83,72 \pm 4,37$) мкмоль/л; середній рівень загального білірубину - ($14,63 \pm 0,92$) мкмоль/л. Середній рівень АЛТ становив ($45,43 \pm 1,89$) Ед/л, АСТ - ($45,21 \pm 1,85$) Ед/л. Підвищення маси тіла виявлено у всіх пацієнтів: середній рівень ІМТ становив ($34,89 \pm 2,8$) кг/м².

Через 6 місяців лікування з використанням дапагліфлозіну виявлені наступні зміни в вуглеводному і ліпідному обміні (табл. 1).

Таблиця 1

Показувальники вуглеводного і ліпідного обміну у больних СД 2-го типу до і після лікування дапагліфлозином

Показувальник	До лікування	Через 6 місяців
Загальний холестерин, ммоль/л	$6,73 \pm 1,2$	$6,48 \pm 0,9$
β -ліпопротеїди, ммоль/л	$6,91 \pm 0,54$	$7,2 \pm 0,67$
Тригліцериди, ммоль/л	$3,78 \pm 1,12$	$2,86 \pm 1,42$
HbA1c, %	$8,96 \pm 1,42$	$7,12 \pm 0,51^*$
ІМТ, кг/м ²	$34,89 \pm 2,8$	$32,24 \pm 1,86^*$

Примітка: * - достовірність даних $P < 0,05$.

Показувальник HbA1c достовірно знизився на 20,54 % ($P < 0,05$). При цьому цільові значення досягнуті у 86 % пацієнтів. Рівень тощакової глікемії після лікування знизився на 32,93 % ($P < 0,05$). Показувальник постпрандіальної глікемії також достовірно знизився на 33,9 % ($7,8 \pm 1,42$) ммоль/л ($P < 0,05$). Гіпоглікемії не відмічалось. У всіх обстежуваних больних при лікуванні дапагліфлозином присутствовала глюкозурія, що пояснюється механізмом дії препарату [3,11]. Ацетонурии не було. Достовірних змін в ліпідному спектрі крові пацієнтів в результаті проведеного лікування не виявлено. Отрицательного впливу препарату на функцію печінки і нирок виявлено не було.

У більшості пацієнтів в результаті 6-місячного лікування дапагліфлозином відмічено зниження маси тіла (від 2 до 6 кг). Середній показувальник ІМТ після лікування становив ($32,24 \pm 1,86$) кг/м², що на 7,6 % нижче за порівнянням з вихідними даними ($P < 0,05$).

Вихідно показувальники СМАД підтверджували наявність у обстежуваних осіб стійкого підйому середньосуттєвого САД і ДАД, а так же в денній і нічній періоди (таблиця 2).

Через 6 місяців на фоні прийому дапагліфлозіну в комплексній антигіпертензивній і сахароснижуючій терапії цільовий рівень офісного АД був досягнутий у 89 % больних (САД і ДАД зменшились відповідно на 10,1 % і 13,9 % ($P < 0,05$)).

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*
Средненочное САД, мм рт.ст.	152,9±2,4	119,9±1,2*
Средненочное 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 $P < 0,05$.

В процессе лечения отмечено достоверное снижение среднесуточного, среднедневного САД и ДАД, стойкий антигипертензивный эффект препарата. Степень снижения среднесуточного САД и ДАД составила соответственно 23,01 % и 20,52 % 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 пациент (58,3 %) 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 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. Что 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 женщин (11,1 %) наблюдались побочные реакции в виде зуда в промежности, дизурии, которые через 2–3 недели прошли самостоятельно. Других побочных явлений не наблюдалось. 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 пациентов с СД 2 типа в сочетании с ГБ и ожирением, так как, наряду с достаточным сахароснижающим действием, низким риском гипогликемии, препарат приводит к снижению уровня АД и массы тела, что подтверждает целесообразность его использования у данной категории больных.

Выводы:

1. Селективный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 дапаглифлозин, в составе комбинированной терапии обеспечивает должный гликемический

контроль, не підвищуючи ризик гіпоглікемії у хворих СД 2-го типу в поєднанні з ГБ і ожирінням.

2. Терапія дапагліфлозином в течение 6-ти місяців хворих СД 2-го типу сприяла зниженню індексу маси тіла на 7,6 % ($P < 0,05$), що доводить його перевагу при наявності надлишкової маси тіла або ожиріння.

3. Застосування препарату не привело до корекції ліпідного дисбалансу, негативного впливу на функцію печінки і нирок виявлено не було.

4. Позитивна динаміка параметрів СМАД на фоні прийому дапагліфлозину підтверджує цільовість його застосування у хворих СД 2-го типу в поєднанні з ГБ і ожирінням.

Список літератури:

1. Дедов І.І. Алгоритми спеціалізованої медичної допомоги хворим цукровим діабетом / І.І. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №1S – С. 1-12.
2. Маньковский Б.Н. Терапія сахарного діабета 2-го типу: нереалізовані потреби і нові можливості / Б.Н. Маньковский // Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. – 2014. – № 4 (III). – С. 37-41.
3. Ушкалова Е.А. Новий клас антидіабетических препаратів – інгібітори натрій-глюкозних котранспортерів / 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. Новий принцип лікування сахарного діабета 2-го типу шляхом стимуляції глюकोзури / В.Я. Шварц // Проблеми ендокринології. – 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.

Стаття надійшла до редакції 30.09.2016р.

І.М. Фуштей, О.В. Ткаченко, С.Л. Подсевахіна, О.С. Чабанна

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

ІНГІБІТОР НАТРІЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ОЖИРІННЯМ

Метою дослідження було визначення впливу 6-місячної терапії новим класом цукрознижувальних препаратів – селективним інгібітором натрій-глюкозного котранспортера-2 дапагліфлозином на глікемічний контроль, масу тіла, артеріальний тиск у хворих на цукровий діабет 2-го типу в поєднанні з гіпертонічною хворобою та ожирінням. Обстежено 36 хворих на цукровий діабет 2-го типу в стані суб- та декомпенсації в поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії, артеріальною гіпертензією 2-3 ступеня і ожирінням. Дапагліфлозин в дозі 10 мг застосовували у складі комплексної терапії. Результати дослідження свідчать, про те, що дапагліфлозин, у складі комбінованої терапії забезпечував належний глікемічний контроль у обстежених хворих. Терапія сприяла зниженню індексу маси тіла на 7,6 % ($P < 0,05$), що доводить його переваги при наявності надлишкової маси тіла або ожиріння. Застосування препарату не призвело до корекції ліпідного дисбалансу. Результати добового моніторингу артеріального тиску свідчать про наявність у дапагліфлозину досить стійкої антигіпертензивної активності, що підтверджує доцільність його застосування у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу в 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

A SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER TYPE 2 INHIBITOR IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN COMBINATION WITH HYPERTENSION AND OBESITY

The aim of the study was 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. 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. 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. 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.

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