

УДК 616.379-008.64-085

ШКАЛА Л.В.¹, КЛЕБАН Я.И.², ЧЕРПАК О.В.², ШКАЛА О.В.¹, КАРАПЕТЯН Е.А.², ВОЛКОВСКАЯ Т.Г.²¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев² Железнодорожная клиническая больница № 2, г. Киев

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАПАГЛИФЛОЗИНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Резюме. В статье приведены результаты применения нового сахароснижающего препарата — селективного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа — дапаглифлозина у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Проанализировано влияние данного препарата на эффективность гликемического контроля, уровень артериального давления (АД), липидный спектр крови, массу тела, оценен комплаенс. Собственный опыт использования дапаглифлозина в составе комбинированной сахароснижающей терапии указывает на то, что препарат удобен в применении, помогает достичь достаточного гликемического контроля (достоверное снижение гликированного гемоглобина в среднем на 0,98 %), снижает массу тела при наличии ожирения или избыточной массы (снижение индекса массы тела в среднем на 1,78 кг/м²), положительно влияет на АД, не оказывает существенного влияния на коррекцию дислипидемии при наличии транзиторных побочных реакций у отдельных женщин в виде цистита и вульвовагинита, не требующих отмены лечения. Применение дапаглифлозина в комплексной сахароснижающей терапии пациентов с СД 2-го типа целесообразно для достижения компенсации.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, дапаглифлозин, эффективность.

По данным Международной федерации диабета (IDF, 2014), в мире насчитывается 382 млн больных сахарным диабетом (СД), а к 2035 году прогнозируется 592 млн [6]. Каждые 6 секунд в мире один больной умирает от СД, за один год — 5,1 млн человек. Это позволило Всемирной организации здравоохранения определить СД как неинфекционную эпидемию XXI века. Около 90 % из общего числа пациентов имеют СД 2-го типа. Учитывая прогрессирующий характер заболевания, согласно данным Британского проспективного исследования диабета (UKPDS), с течением времени возрастает вероятность потери контроля СД, что сопровождается повышением уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Несмотря на имеющийся достаточный арсенал сахароснижающих препаратов, компенсация СД 2-го типа достигается лишь у половины больных [2].

Согласно обновленным рекомендациям по коррекции гипергликемии при СД 2-го типа 2015 года в совместной редакции Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD), контроль гликемического уровня остается в центре внимания при лечении пациентов с СД 2-го типа. Основной принцип назначения сахароснижающих препаратов — персонафицированная терапия. При

этом препарат должен быть удобен в применении, эффективен, безопасен.

Как известно, в основе развития СД 2-го типа лежит двойной метаболический дефект — инсулинорезистентность и дисфункция β-клеток. Однако в последние годы определены и другие патофизиологические механизмы СД 2-го типа, объединенные термином «угрожающий октет», которые включают: снижение секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы, снижение усвоения глюкозы мышечными клетками, повышение выработки глюкозы в печени, усиление липолиза и резистентности адипоцитов к инсулину, снижение влияния инкретина в кишечнике, повышенную секрецию глюкагона α-клетками поджелудочной железы, резистентность к инсулину в головном мозге в связи с дисфункцией нейромедиаторов, повышение реабсорбции глюкозы почками [3, 4]. Именно с этим связано появление инновационных методов лечения СД 2-го типа, в частности, внедрение в практику нового класса сахароснижающих препаратов — ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). В реабсорбции глюкозы уча-

© Шкала Л.В., Клебан Я.И., Черпак О.В., Шкала О.В., Карапетян Е.А., Волковская Т.Г., 2015

© «Международный эндокринологический журнал», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

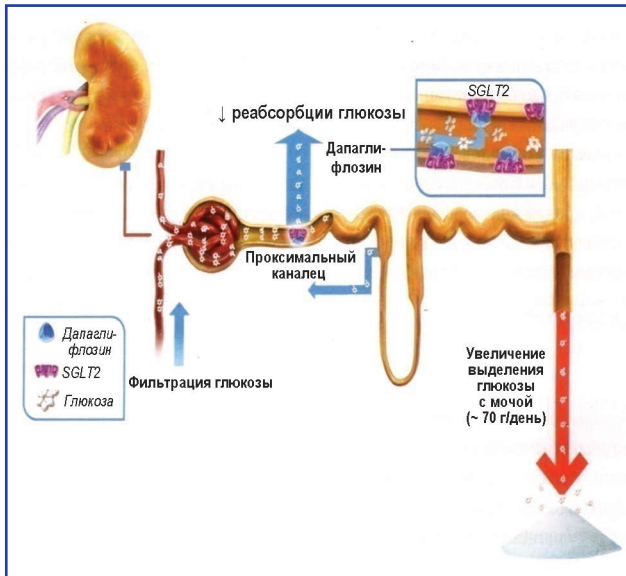


Рисунок 1. Механизм действия дапаглифлозина

ствуют 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 (рис. 1). Препарат блокирует почечную реабсорбцию глюкозы, что вызывает экскрецию избытка глюкозы с мочой. Отмечается дозозависимый сахароснижающий эффект натощак и после еды [5, 7, 9]. Экспериментальные данные по введению дапаглифлозина животным указывают на уменьшение продукции глюкозы печенью и увеличение ее поступления в печень, повышение чувствительности к инсулину, улучшение морфологии островков Лангерганса без уменьшения массы β -клеток. 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 идет потеря калорий с дозозависимым снижением массы тела пациента [8, 12].

В ноябре 2012 г. в Европе был одобрен дапаглифлозин для лечения взрослых пациентов с СД 2-го типа, которому ранее было отказано в регистрации в США в связи с подозрением на повышенный риск развития рака молочной железы и мочевого пузыря. После проведения дополнительных исследований производитель вновь подал заявку в июле 2013 г. с последующей успешной регистрацией в США. Препарат был изучен в 19 клинических исследованиях, включивших более 5000 пациентов. В результате 12–24-недельного применения дапаглифлозина в

виде монотерапии или в качестве комбинированной сахароснижающей терапии (с инсулином или без него) отмечалось снижение уровня HbA1c у больных СД 2-го типа на 0,54–0,89 %, а снижение массы тела — на 2–3 кг по сравнению с плацебо [8, 12]. Также наблюдалось снижение артериального давления (АД) (систолического — на 2–5 мм рт.ст., диастолического — на 1,5–3,0 мм рт.ст.), не приведшее к повышению частоты сердечных сокращений, и увеличение гематокрита (на 1–2 %), что связывают с его диуретическим эффектом [11]. Частота гипогликемии при применении дапаглифлозина не отличалась от таковой при применении плацебо. Наряду с этим у пациентов в клинических исследованиях отмечались следующие побочные реакции: вульвовагинит, баланит, ассоциированные генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, боль в спине, дизурия, дислипидемия и повышение гематокрита [1].

Цель исследования — определение эффективности гликемического контроля и влияния дапаглифлозина на массу тела, артериальное давление, липидный спектр крови при сахарном диабете 2-го типа.

Материал и методы

Нами были обследованы 17 больных СД 2-го типа в состоянии суб- и декомпенсации. Больные были в возрасте от 44 до 74 лет, средний возраст — $57,30 \pm 2,25$ года, из них 9 женщин и 8 мужчин. Среди пациентов у 7 была избыточная масса тела, у 9 — ожирение, в том числе у 6 — I ст., у 3 — II ст., у 1 — нормальная масса тела (индекс массы тела (ИМТ) $22,9 \text{ кг/м}^2$). До применения комбинированной сахароснижающей терапии, включающей дапаглифлозин, практически все пациенты (16 чел.) получали пероральную сахароснижающую терапию — производные сульфонилмочевины (ПСМ) (глимепирид или гликлазид) и метформин. У одного пациента 74 лет был впервые выявлен СД 2-го типа в период оперативного вмешательства, назначена инсулинотерапия. Далее пациенту назначалась инсулинотерапия с метформином, и после 4-месячной терапии больной переведен на комбинированное лечение метформином и дапаглифлозином.

Всем пациентам было проведено обследование состояния процессов метаболизма с определением целевых показателей компенсации СД 2-го типа — HbA1c, тощакowej и постпрандиальной гликемии, общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности, триглицеридов (ТГ), глюкозурии, ацетонурии, ИМТ и АД, а также оценка функционального состояния печени (уровень билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспарагинаминотрансферазы (АСТ)) и почек (уровень мочевины, креатинина) с подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ). С целью улучшения гликемического контроля больным дополнительно назна-

Таблица 1. Сравнительные данные обследования пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне получения препарата дапаглифлозин

Показатель	Исходный уровень	Через 6 месяцев
HbA1c, %	8,82 ± 0,28	7,84 ± 0,26*
Общий холестерин, ммоль/л	6,39 ± 0,30	6,36 ± 0,35
β-липопротеиды, ммоль/л	6,71 ± 0,25	6,75 ± 0,26
Триглицериды, ммоль/л	3,36 ± 0,14	3,12 ± 0,14
ИМТ, кг/м ²	32,67 ± 1,22	30,89 ± 1,12

Примечание: * — данные достоверны при $p < 0,05$.

чался препарат дапаглифлозин по 10 мг. Дапаглифлозин — высокоселективный ингибитор SGLT2 с инсулинонезависимым обратимым действием. Учитывая высокую (75 %) биодоступность препарата при введении внутрь, быстрое всасывание из желудочно-кишечного тракта, линейную фармакокинетику и достаточно длительный период полувыведения (13,8 ± 9,4 часа) [10, 11], препарат назначался 1 раз в сутки утром. У всех пациентов СКФ была приемлема для назначения дапаглифлозина — более 60 мл/мин/1,73 м² (от 65 до 145 мл/мин/1,73 м²), так как при меньших параметрах СКФ препарат не оказывает действия. В связи с наличием минимальных изменений со стороны функции печени, а именно синдрома цитолиза — незначительное повышение АЛТ (средняя активность 48,70 ± 1,65 U/L) и АСТ (средняя активность 46,10 ± 1,47 U/L) при отсутствии изменений концентрации общего билирубина (15,78 ± 0,56 мкмоль/л) — не требовалось уменьшения дозы препарата.

Дапаглифлозин добавлялся к метформину (7 больных) и к комбинации ПСМ с метформином (10 больных). Проводили сравнительный анализ параметров до назначения дапаглифлозина и через 6 месяцев для оценки эффективности гликемического контроля и достижения компенсации СД 2-го типа.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходные результаты обследования больных зарегистрировали повышенный уровень HbA1c (в среднем 8,82 ± 0,28 %), тощаковую гликемию — от 6,4 до 12,4 ммоль/л, постпрандиальную — 8,3–13,4 ммоль/л; глюкозурия обнаруживалась у 9 человек — 10–20 г/сутки; отсутствие ацетонурии, повышение концентрации ОХС (средний уровень 6,39 ± 0,30 ммоль/л), β-липопротеидов — 6,71 ± 0,25 ммоль/л, ТГ — 3,36 ± 0,14 ммоль/л; практически не измененные показатели азотистого обмена: средний уровень мочевины — 6,60 ± 0,23 ммоль/л, креатинина — 89,90 ± 3,21 мкмоль/л; средний уровень общего билирубина — 15,78 ± 0,56 мкмоль/л; незначительное повышение активности аминотрансфераз: средний уровень АЛТ — 48,70 ± 1,65 U/L, АСТ — 46,10 ± 1,47 U/L; повышение массы тела у большинства па-

циентов: средний уровень ИМТ — 32,67 ± 1,22 кг/м². Только трое пациентов имели нормальное АД, у остальных отмечались колебания АД: систолического — от 150 до 180 мм рт.ст., диастолического — от 90 до 100 мм рт.ст. После 6-месячного лечения с использованием дополнительного сахароснижающего препарата дапаглифлозин отмечались следующие изменения в углеводном и липидном обмене (табл. 1).

Так, отмечалось достоверное снижение HbA1c на 0,98 %. Одновременно снизились и уровни тощаковой и постпрандиальной гликемии: соответственно определялась гликемия натощак — от 4,9 до 8,4 ммоль/л и после еды — от 5,3 до 10,6 ммоль/л. У всех больных присутствовала глюкозурия, ацетонурия не определялась. Значимых изменений в липидном спектре крови пациентов в результате проведенного лечения по устранению дислипидемии не произошло.

Что касается изменений массы тела, то у большинства пациентов прослеживалась тенденция к снижению массы тела от 3 до 5 кг, преимущественно в первые 2–4 недели, конечный средний ИМТ составил 30,89 ± 1,12 кг/м². У пациентов, получающих дапаглифлозин с метформином, снижение веса было в большей степени. Так, у трех больных, масса тела которых первоначально составляла 90–92 кг, на фоне получения дапаглифлозина 10 мг и метформина 1500 мг потеря массы тела составила 7, 8 и 9 кг. Наряду с этим у пациента, переведенного на комбинированную терапию после лечения инсулином, снижения веса не было. В то же время у пациентов, получающих тройную сахароснижающую терапию (ПСМ + метформин + дапаглифлозин), масса тела снизилась менее значительно — от 2 до 4 кг.

У больных, первоначально имевших нормальные параметры АД, существенных изменений не было. В большинстве случаев у больных с повышенным АД зарегистрировано снижение — конечные параметры АД составили 130/80–140/90 мм рт.ст. Гипотонические состояния не отмечались. Кардиоваскулярные события не регистрировались.

На фоне приема комбинированной терапии, включающей дапаглифлозин, у 3 женщин (17,6 %) наблюдались побочные реакции, а именно: зуд в промежности, дизурия, которые у двух пациенток

через 2–3 недели прошли самостоятельно, а у одной проявлялись транзиторно. Других побочных явлений не наблюдалось. При этом у одной больной, на фоне появления в первое время неблагоприятных симптомов, определялась существенная положительная динамика, связанная с нормализацией HbA_{1c} до 5,4 % при снижении тощаковой гликемии с 11,2 до 5,0 ммоль/л, а постпрандиальной — с 11,8 до 6,9 ммоль/л, снижением массы тела до 9 кг, стиханием болей в суставах при стабильно нормальном АД (120/80–130/80 мм рт.ст.).

В целом больные имели удовлетворительный комплайенс, связанный с удобным и простым приемом дапаглифлозина — утром 1 раз в день. Препарат хорошо переносился, аллергических реакций не было.

Учитывая данный опыт применения дапаглифлозина в комплексной терапии у больных СД 2-го типа, следует отметить, что препарат действительно обладает достаточным сахароснижающим действием, о чем свидетельствует статистически значимое снижение HbA_{1c}, и может быть рекомендован для гликемического контроля с целью достижения компенсации процессов метаболизма.

При приеме препарата в большинстве случаев прослеживается влияние на массу тела, связанное со снижением ее, или нейтральное, что все-таки важно для пациентов с наличием избыточной массы тела. Среднее снижение ИМТ составило 1,78 кг/м², причем в большей мере данный эффект имел место при комбинации дапаглифлозина с метформином.

Согласно полученным результатам исследования, 6-месячный прием дапаглифлозина не сопровождался существенным устранением дислипидемии.

Использование SGLT2 сопровождалось диуретическим действием, что способствовало положительному влиянию на параметры АД. У лиц с наличием артериальной гипертензии прослежена тенденция к нормализации как систолического, так и диастолического давления до целевых параметров.

Наличие побочных явлений при приеме дапаглифлозина в наших исследованиях было сопряжено с женским контингентом и проявлялось переходящими симптомами цистита и вульвовагинита в 17,6 %, что не потребовало прекращения терапии.

Препарат имеет достаточный комплайенс, что позитивно влияет на качество жизни пациентов.

Выводы

1. Дапаглифлозин — новый селективный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2, способный в составе комбинированной терапии обеспечить должный гликемический контроль при сахарном диабете 2-го типа, без оказания влияния на секрецию инсулина.

2. Данный препарат способствует в большинстве случаев снижению массы тела, что является рациональным при наличии избыточной массы тела или ожирения.

3. Применение препарата не привело к коррекции липидного дисбаланса.

4. Положительная динамика параметров артериального давления на фоне приема дапаглифлозина как дополнительный эффект подтверждает целесообразность данного лечения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, особенно при сопутствующей артериальной гипертензии.

5. Комбинированная терапия с применением дапаглифлозина сопровождалась транзиторными побочными реакциями (17,6 %) у женщин в виде цистита и вульвовагинита, не требующими отмены лечения.

Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Форксига, утвержденная МЗ Украины 23.12.2013.
2. Маньковский Б.Н. Терапия сахарного диабета 2 типа: нереализованные потребности и новые возможности // *Диабет. Ожиріння. Метаболічний синдром*. — 2014. — № 4(III). — С. 37-41.
3. Филиппова И. Прогностическое значение ранней диагностики сахарного диабета // *Ремедиум*. — 2014. — № 3. — С. 65-75.
4. De Fronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes*. — 2009. — Vol. 58. — P. 773-795.
5. Han S., Hagan D.L., Taylor J.R. et al. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats // *Diabetes*. — 2008. — Vol. 57. — P. 1723-1729.
6. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. — 6th ed. — Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. — <http://idf.org/diabetesatlas>
7. Komoroski B., Vachharajani N., Boulton D. et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 85. — P. 520-526.
8. Macdonald F.R., Peel J.E., Jones H.B. et al. The novel sodium glucose transporter 2 inhibitor dapagliflozin sustains pancreatic function and preserves islet morphology in obese, diabetic rats // *Diabetes Obes. Metab.* — 2010. — Vol. 12. — P. 1004-1012.
9. Meng W., Ellsworth B.A., Nirschl A.A. et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renalsodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes // *J. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 51. — P. 1145-1149.
10. Obermeier M., Yao M., Khanna A. et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans // *Drug Metab. Dispos.* — 2010. — Vol. 38. — P. 405-414.
11. Shah N.K., Deeb W.E., Choksi R., Epstein B.J. Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Pharmacotherapy*. — 2012. — Vol. 32(1). — P. 80-94.
12. Zhang L., Feng Y., List J. et al. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight // *Diabetes Obes. Metab.* — 2010. — Vol. 12. — P. 510-516.

Получено 07.07.15 ■

Шкала Л.В.¹, Клебан Я.И.², Черпак О.В.², Шкала О.В.¹,
Карапєтян О.А.², Волковська Т.Г.²

¹Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ

²Залізнична клінічна лікарня № 2, м. Київ

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ДАПАГЛІФЛОЗИНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

Резюме. У статті наведені результати застосування нового цукрознижувального препарату — селективного інгібітору натрій-глюкозного котранспортеру 2-го типу — дапагліфлозину у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Проаналізовано вплив даного препарату на ефективність глікемічного контролю, рівень артеріального тиску (АТ), ліпідний спектр крові, масу тіла, оцінений комплайєнс. Власний досвід використання дапагліфлозину у складі комбінованої цукрознижувальної терапії вказує на те, що препарат зручний у застосуванні, допомагає досягти достатнього глікемічного контролю (вірогідне зниження глікованого гемоглобіну у середньому на 0,98 %), зменшує масу тіла за наявності ожиріння або надлишкової маси (зниження індексу маси тіла в середньому на 1,78 кг/м²), позитивно впливає на АТ, істотно не впливає на корекцію дисліпідемії за наявності транзиторних побічних реакцій в окремих жінок у вигляді циститу та вульвовагініту, що не потребують відміни лікування. Застосування дапагліфлозину в комплексній цукрознижувальній терапії пацієнтів із ЦД 2-го типу є доцільним для досягнення компенсації.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, дапагліфлозин, ефективність.

Shkala L.V.¹, Kleban Ya.I.², Cherpak O.V.², Shkala O.V.¹,
Karapetian O.A.², Volkovska T.H.²

¹National Medical University named
after O.O. Bohomolets, Kyiv

²Railway Clinical Hospital № 2, Kyiv, Ukraine

PRACTICE OF DAPAGLIFLOZIN APPLICATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Summary. The article presents the results of using new antihyperglycemic drug — a selective inhibitor of the sodium-glucose cotransporter type 2 — dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. The influence of this drug on the effectiveness of glycemic control, blood pressure level, lipid profile, body weight has been analyzed, compliance has been assessed. According to the practice of dapagliflozin application in the combination antidiabetic therapy, the drug is easy to use, provides sufficient glycemic control (significant decrease in glycated hemoglobin by an average of 0.98 %), reduces body weight in the presence of obesity or overweight (a decrease in the body mass index by an average of 1.78 kg/m²), has a positive effect on blood pressure, has no significant effect on the correction of dyslipidemia in the presence of transient adverse reactions in some women in the form of cystitis and vulvovaginitis, does not require discontinuation of treatment. Application of dapagliflozin in combination hypoglycemic therapy in patients with diabetes type 2 is suitable for achieving compensation.

Key words: type 2 diabetes mellitus, dapagliflozin, efficiency.