

**ПЛЕЙОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО
ПРЕПАРАТА В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА**

Ющук Елена Николаевна

д.м.н., профессор

Завьялова Алла Ивановна

к.м.н., доцент

Сапунова Дарья Александровна

к.м.н., доцент

ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова»

Аннотация: В практике терапевта коморбидность среди пациентов всё чаще включает в себя сахарный диабет 2 типа среди трудоспособного контингента. В клиническом разборе представлен пациент с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией, который после инсулинотерапии был переведен на современный гипогликемический препарат, повысивший приверженность к терапии. В контексте плеотропности эмпаглифлозина обсуждаются показания, эффективность и наиболее часто встречающиеся проблемы в случае его применения.

Ключевые слова: Сахарный диабет 2 типа, коморбидность, эмпаглифлозин, плеiotропность, приверженность к терапии

**PLEIOTROPIC PROPERTIES OF A HYPOGLYCEMIC DRUG
IN THE PRACTICE OF A THERAPIST**

Yushchuk Elena Nikolaevna

Zavyalova Alla Ivanovna

Sapunova Daria Alexandrovna

Abstract: In the practice of a therapist, comorbidity among patients increasingly includes type 2 diabetes mellitus among the able-bodied contingent. The clinical analysis presents a patient with type 2 diabetes mellitus and arterial

hypertension who, after insulin therapy, was transferred to a modern hypoglycemic drug that increased adherence to therapy. In the context of the pleiotropy of empagliflozin, indications, efficacy and the most common problems in the case of its use are discussed.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, comorbidity, empagliflozin, pleiotropy, adherence to therapy.

Сахарный диабет 2 типа все реже диагностируется в мононозологическом режиме, пациенты обращаются впервые к терапевту, будучи уже коморбидными с точки зрения имеющихся заболеваний. Самые частые спутники сахарного диабета 2 типа – это артериальная гипертензия и избыточный вес или ожирение.

В рамках персонифицированного подхода при лечении сахарного диабета 2 типа актуально контролировать гликемию для снижения риска ассоциированных с сахарным диабетом макро- и микрососудистых осложнений. Для улучшения приверженности пациентов назначенному лечению следует помнить о важности регулярного систематического приема препаратов не только в связи с сахарным диабетом 2 типа, но и иных сопутствующих диабету нозологий. Учитывая зачастую трудоспособный возраст коморбидных пациентов с сахарным диабетом типа, актуальна такая схема приема препаратов, которая вписывается в режим труда и отдыха современного человека для повышения приверженности к терапии [1, с. 125].

В связи с этим активно изучаются плеiotропные эффекты представителей одного из последних классов пероральных сахароснижающих препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортёра 2 типа (иНГЛТ-2, или SGLT2) [2, с.213].

Смертность от MACE (major adverse cardiovascular events – основные неблагоприятные кардиоваскулярные события: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) в большей степени снижается в случае применения иНГЛТ-2, чем препаратов группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1).

Согласно физиологическим процессам ежедневно в почках происходит фильтрация около 180 г глюкозы и ее практически полная реабсорбция, что реализуется более чем на 90% натрий-глюкозным ко-транспортёром 2 типа (5). Таким образом, механизм действия ингибиторов натрий-глюкозного

котранспортера-2 представляет собой угнетение реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах. Кроме снижения уровня глюкозы данная группа препаратов обладает гипотензивным эффектом и способствует снижению веса.

В повседневной практике терапевт регулярно сталкивается с коморбидными пациентами, что требует от него компетентных знаний и ориентации в нозологиях и схемах лечения сопутствующих заболеваний своих пациентов [3, стр. 73]. В качестве примера персонифицированного подхода к лечению сахарного диабета 2 типа с использованием плейотропного эффекта ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортёра 2 типа приводим следующий клинический случай.

Клинический пример

Пациентка П., 37 лет, поступила в плановом порядке находилась на лечении в эндокринологическом отделении стационара г. Москвы с 09 по 18 октября 2018 года. Поводом для госпитализации послужили жалобы на сухость во рту, полидипсию, учащенное мочеиспускание; периодические боли в нижних конечностях, повышенную утомляемость. Анамнез: сахарный диабет 2 типа с 31 года, осложнение – диабетическая дистальная сенсорная полиневропатия, регулярно наблюдается эндокринологом. Работает кассиром на железнодорожной станции. Замужем, один ребенок. В 2017 году при обследовании в стационаре получила амбулаторные рекомендации: Глимепирид (Амарил) 4 мг по 1 табл. перед завтраком; Метформин (Глюкофаж) 1000 мг по 1 табл 2 р/день; Вилдаглиптин (Галвус) 50 мг по 1 табл. 2 р/день. В феврале 2018 в связи с выраженной декомпенсацией сахарного диабета (уровень гликемии до 20 ммоль/л) пациентка амбулаторно переведена на инсулинотерапию: Апидра (инсулин глулизин) 8-8-6 ЕД подкожно, Туджео (инсулин гларгин) 10 ЕД подкожно вечером, на фоне инсулинотерапии гликемия сохранялась на уровне 12 ммоль/л.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь II ст, 2 т, риск 4. Стеатогепатоз. Дислипидемия. Хр пиелонефрит. ОУ-офтальмогипертензия. Миопия слабой степени. Ангипатия сетчатки по гипертоническому типу.

Настоящая госпитализация плановая с декомпенсацией сахарного диабета направлена на коррекции сахароснижающей терапии.

Данные амбулаторных исследований перед настоящей госпитализацией: гликемия: 11,42 ммоль/л, гликированный гемоглобин =10,15%; общий анализ крови и мочи – без патологии.

Состояние при поступлении удовлетворительное. Телосложение нормостеническое. Рост 162 см. Масса тела 70 кг. Индекс массы тела 27 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые обычной степени влажности, периферических отеки отсутствуют. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Перкуторно над легкими ясный легочный звук, аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Частота сердечных сокращений 78 в мин. Артериальное давление справа=артериальное давление слева =130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул в норме. Мочеиспускание свободное.

Данные лабораторных исследований: общий холестерин 4,64 ммоль/л, триглицериды 4,19 ммоль/л; глюкоза 14,4 ммоль/л; С-пептид - 0,902 пмоль/л; гликированный гемоглобин =10,15%; тиреотропный гормон – 0,86 мкМЕ/мл; креатинин 44 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации =124 мл/мин/1.73м². Общий анализ мочи: глюкозурия до 5,60 ммоль/л.

Заключение офтальмолога: Миопия слабой степени, ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 69 в минуту. Электрическая ось сердца – горизонтальная. Умеренные изменения миокарда.

УЗИ органов брюшной полости и почек: Эхокардиографическая картина на момент исследования неравномерного жирового гепатоза, диффузных изменений поджелудочной железы. Почки – без особенностей.

Диагноз клинический: Основное заболевание: Сахарный диабет 2 типа, декомпенсация. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 6,5%.

Осложнения: Диабетическая дистальная сенсорная полинейропатия.

Сопутствующий: Гипертоническая болезнь II ст. 2 ст. риск 4. Стеатогепатоз. Дислипидемия. Хр. пиелонефрит, ремиссия. OU-Миопия слабой степени. Ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Назначено лечение: Метформин (Глюкофаж) 1000 мг по 1 табл 2 раза в день; Гликлазид (Диабетон МВ) 60 мг по 1 табл утром; Эмпаглифлозин (Джардинс) 25 мг по 1 табл в сут.

Состояние за время госпитализации - с улучшением. Целевой уровень гликемии достигнут:

гликемический профиль в течение суток: при поступлении - 11,9 - 9,3 - 8,8 ммоль/л; при выписке: 4,5 - 4,4 - 6,2 ммоль/л.

Обсуждение

Первый из ингибиторов НГЛТ- 2 (SGLT2) – дапаглифлозин – был зарегистрирован в Европе в 2012 году. В клиническую практику США дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин введены в период 2013-2014 гг. Российская Федерация в 2014 году внедрила канаглифлозин («Инвокана»), дапаглифлозин («Форсига»), эмпаглифлозин («Джардинс»).

Согласно официальной инструкции эмпаглифлозин это высокоактивный, обратимый, селективный и конкурентный ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа. Скорость клубочковой фильтрации и концентрация глюкозы определяет то количество глюкозы, которое выделится почками путем ингибирования натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа.

Метаболизм инсулина и функциональное состояния бета-клеток поджелудочной железы не влияют на механизм действия эмпаглифлозина, что снижает риск развития гипогликемии. Так как механизм действия иНГЛТ-2 является инсулин-независимым, то эта группа препаратов может применяться при любой длительности заболевания, в том числе на фоне значительного снижения инсулиновой секреции. В клинических исследованиях показано положительное влияние эмпаглифлозина на суррогатные маркеры функции бета-клеток, в том числе Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (индекс HOMA-IR) и отношение проинсулина к инсулину. Снижением массы тела и уменьшением объема жировой ткани обусловлено потерей калорий за счет дополнительного выведения глюкозы почками, поэтому дополнительными преимуществами этой группы препаратов является умеренное снижение веса (в среднем от 1 до 4 кг) и снижение артериального давления (систолического на 1,66–6,9 мм рт.ст., диастолического на 0,88–3,5 мм рт.ст.).

Исследование EMPA-REG OUTCOME является наиболее крупномасштабным, в котором оценивались нефропротективные свойства обсуждаемой группы препаратов. Эмпаглифлозин продемонстрировал нефропротективное действие как при дозировке 25 мг/сутки, так и при 10 мг/сутки. Как дополнение к терапии эмпаглифлозин показал снижение почти

на половину риска удвоения креатинина и на треть - риска прогрессирования нефропатии с развитием макроальбуминурии. Также отмечена эффективность и безопасность применения эмпаглифлозина как в группе пациентов со скоростью клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин/1,73 м², так и у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации 30-59 мл/мин/1,73 м².

Побочные эффекты терапии НГЛТ-2-ингибиторами преимущественно включают генитальные микотические инфекции (их частота на 11% выше у женщин и на 4% у мужчин по сравнению с плацебо), также повышен риск инфекций мочевыводящих путей [4, стр. 328].

В связи с тем, что НГЛТ-2-ингибиторы обладают эффектом умеренного осмотического диуреза, существует риск развития симптомов гиповолемии и гипотензии, поэтому требуется осторожность при назначении лицам пожилого возраста и принимающим диуретики.

В обсуждаемом клиническом примере пациентка достаточно благополучно перешла с инсулинотерапии на таблетированный сахароснижающий препарат. С учетом молодого возраста отход от инъекционных форм лекарств повышает качество жизни пациента и снижает риск побочных эффектов. Выбор препарата эмпаглифлозин был связан с возможностью препарата не только корректировать уровень гликемии, но также снижать артериальное давление и влиять на массу тела.

Заключение

1. Препарат эмпаглифлозин благодаря плеiotропным эффектам способствует большему комплаенсу к терапии коморбидных пациентов, когда вместо комбинации из 2-3 препаратов пациент использует одно лекарственное средство однократно за сутки.

2. В обсуждаемом клиническом случае приведен пример перевода активного трудоспособного пациента с инсулинотерапии на таблетированный сахароснижающий препарат с сохранением нормогликемии с улучшением качества жизни.

Список литературы

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. Sakharuiy diabet. 2019; S1-1: 1-144 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM221S1>

2. Satoh H. Pleiotropic effects of SGLT2 inhibitors beyond the effect on glycemic control // Diabetol. Int. 2018. Vol. 9. P. 212-214. doi: 10.1007/s13340-018-0367-x.
3. Sapunova D.A. Therapist's view on menopausal hormone therapy. - International Conference «Process Management and Scientific Developments» Birmingham, United Kingdom, October 13, 2021. Part 1 – (163 p.) - pp. 69-73. DOI 10.34660/INF.2021.96.89.012
4. Wanner C., Inzucchi S.E., Zinman B. et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. P. 323-334. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920.