

**The effect of DPP-4 inhibitor of Vildagliptin on the dynamics of arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with metabolic syndrome
Ismailova G. (Republic of Azerbaijan)**

**Влияние ингибитора ДПП-4 Вилдаглиптина на динамику артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с метаболическим синдромом
Исмаилова Г. А. (Азербайджанская Республика)**

*Исмаилова Гюнай Алигейдар кызы / Ismailova Gyunay Aligeudar kizi - врач-эндокринолог,
Бакинский центр здоровья, г. Баку, Азербайджанская Республика*

Аннотация: в статье исследуется динамика параметров АГ у больных СД 2 в сочетании с МС при коррекции гликемии ингибитором ДПП-4 вилдаглиптином. Полученные результаты свидетельствуют о том, что к концу 6 месяца лечения наиболее достоверную динамику основных параметров гликемии и артериальной гипертензии обеспечивает монотерапия препаратом Гальвус и его сочетание с метформинном.

Abstract: the article explores the dynamics of parameters of arterial hypertension in patients with DM 2 in conjunction with MS for the correction of glycemia inhibitor of DPP-4 with vildagliptin. The results indicate that by the end of 6 months of treatment the most reliable trend of the main parameters of glycemia and arterial hypertension ensures monotherapy drug Galvus and its combination with Metformin.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, артериальная гипертензия, инкретины.

Keywords: diabetes mellitus type 2, metabolic syndrome, arterial hypertension, incretin.

Сочетание метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа) представляет собой одну из основных проблем, стоящих перед здравоохранением высокоразвитых стран. Это обусловлено тем, что развивающиеся при их наличии патогенетические механизмы способствуют формированию нозологических форм, определяющих основные показатели инвалидизации и смертности среди населения [5, 7]. Как в основе МС, так и в основе развития СД ведущее место занимает инсулинорезистентность (ИР), формирующаяся на уровне периферических тканей [11, 14]. ИР определяется более чем у 80 % лиц, имеющих высокий риск развития СД 2-го типа. Имеется большое количество доказательств того, что ИР – независимый фактор риска сердечно-сосудистой патологии, включая артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, ишемию головного мозга, инсульт [1, 13]. Пусковым моментом в развитии любого сосудистого осложнения СД является гипергликемия. При уровне гликозилированного гемоглобина (HbA1c) < 6,5 % риск развития микро- и макроангиопатий минимален. Однако присоединение АГ ускоряет развитие последних даже при достижении оптимального контроля гликемии. Адекватная терапия АГ рассматривается в настоящее время как одна из важнейших направлений профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, страдающих МС и СД. До настоящего времени практически отсутствовали лекарственные средства, которые могли бы гарантировать устойчивый и качественный гликемический контроль. При наличии МС не менее важное требование к гипогликемическим препаратам – это отсутствие увеличения массы тела, ожидаемого развития гипогликемии. Помимо прочего современный гипогликемический препарат не должен оказывать негативное влияние на секреторную функцию β-клеток [12, 14].

В этой связи заслуживает внимание новое направление в регуляции гомеостаза глюкозы, посредством гормонов желудочно-кишечного тракта, получивших название инкретины [2, 4, 3, 6, 8, 9]. Последнее десятилетие характеризовалось повышенным интересом к новому классу гипогликемических препаратов – глиптинам или ингибиторам дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4) (10). Действие этих препаратов связано с продолжительной активностью инкретинов, являющихся натуральными гастроинтестинальными гормонами, которые регулируют физиологический уровень гликемии. Их секреция стимулируется приемом пищи, однако они быстро расщепляются и инактивируются ДПП-4. Поэтому продление активности инкретинов с помощью ингибиторов ДПП-4 поддерживает зависимость от глюкозы выработку инсулина и одновременно подавляет образование «контринсулинового гормона» - глюкагона.

Цель исследования. Выявить динамику параметров АГ у больных СД 2 типа в сочетании с МС при коррекции гликемии ингибитором ДПП-4 вилдаглиптином.

Материал и методы. Было обследовано 120 больных СД типа 2 в сочетании с МС обоего пола. Возраст больных находился в пределах 35-67 лет, средний возраст – 50,8±1,8 лет. Средняя продолжительность болезни – 2,00±0,90 лет. У всех больных выявлялся основной критерий МС:

центральный (абдоминальный) тип ожирения — окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин и/или индекс массы тела не меньше 30 кг/м². Также критериями включения пациентов в исследование явился СД 2-го типа, диагностированный в соответствии с критериями ВОЗ не менее 2-х лет назад; продолжительность болезни не более 5 лет. У всех больных была выявлена АГ различных степеней. Целевой уровень HbA_{1c}, согласно последним рекомендациям Американской диабетологической ассоциации, составляет < 7 %. Рекомендации IDF по гликемическому контролю требуют достижения уровня HbA_{1c} < 6,5 %. Американская ассоциация клинических эндокринологов и Американский эндокринологический колледж в 2009 году представили алгоритм лечения СД 2-го типа, согласно которому инсулинотерапия может назначаться уже на первом этапе в том случае, если HbA_{1c} на момент диагностики заболевания составляет более 9 %.

Артериальное давление (АД) измеряли после 5-ти минутного отдыха на обеих руках, приоритет отдавали наиболее высоким цифровым значениям. Измерение проводили трижды, вычисляли среднюю величину. Эта процедура проводилась 2 раза: в первом случае сидя, а во втором - в вертикальном положении, для исключения постуральной гипотонии. Наличие АГ устанавливали при систолическом АД (САД) ≥ 140 мм. рт. ст. и/или диастолическом АД (ДАД) ≥ 90 мм. рт. ст., а также если обследуемый за последние две недели принимал гипотензивные препараты, выписанные врачом, но при первичном скрининге АД было < 140/90 мм. рт. ст.

Помимо общепринятых клинических исследований всем больным определяли уровень гликемии натощак (ГПН), постпрандиальную гликемию (ППГ) глюкометром «IME-DS» (Германия). Уровень HbA_{1c}, который определяли в венозной крови методом специфической хроматографии на аппарате «Seragem Medisys» (Republik of Korea). Исходный уровень HbA_{1c} в группах обследуемых колебался в пределах > 6,5 % и < 9 %. В зависимости от выбранной тактики гипогликемической терапии больные были разделены в 3 клинические группы по 40 человек в каждой. В I группу вошли больные СД 2-го типа с МС, получавшие терапию глиптинами – ингибитором ДПП-4 - Вилдаглиптин-Гальвус (Novartis, Швейцария) в дозе 50 мг/сутки; II группа состояла из больных СД 2-го типа с МС, получавших препарат Гальвус в той же дозировке, но уже в комбинации с препаратом Метформин-Сиофор (Berlin Chemie/Menarini – Германия) в дозе 500 мг или 850 мг 2-3 раза в сутки. Эту группу составили больные СД 2-го типа, не достигшие компенсации углеводного обмена на фоне предшествующей терапии; III группу составили больные СД 2-го типа с МС, которым была продолжена терапия метформином (Сиофор) в прежних дозировках с добавлением препарата сульфонилмочевины: Diabeton (Servie – Франция) 60 мг. 1 раз в сутки натощак утром или Амарил (Sanofi – Франция) – 2-4 мг 1 раз утром натощак. Динамика АГ оценивалась по истечению 6 месяцев от начала лечения.

Результаты и обсуждение. Исходные показатели HbA_{1c}, ГПН и ППГ в I II и III группах к 6 месяцу лечения претерпели достоверную динамику: HbA_{1c} - 7,14±0,04 % и 6,1±0,06 %, 8,3±0,09 % и 6,5±0,08 %, P<0,001, и 8,4±0,08 % и 6,5±0,07 %, p>0,05 соответственно группам; ГПН - 7,4±0,13 и 5,9±0,08 ммоль/л, 9,1±0,2 и 6,6±0,1 ммоль/л, p<0,001, 9,1±0,2 и 7,1±0,1 ммоль/л, p>0,05 соответственно группам и, наконец, показатель ППГ - 12,7±0,28 и 9,4±0,2 ммоль/л, 14,2±0,25 и 10,7±0,25 ммоль/л, 13,9±0,2 и 11,7±0,3 ммоль/л, p<0,001 соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее достоверную динамику основных параметров гликемии обеспечивает монотерапия препаратом Гальвус и его сочетание с метформином.

В I группе больных, получавших монотерапию препаратом Гальвус, исходно высокие показатели САД (169,5±5,8 мм. рт. ст.) и в меньшей степени ДАД (86,0±2,8 мм. рт. ст.) соответствовали АГ II-ой степени и оценивались как изолированная систолическая АГ. К концу 6 месяца лечения оба показателя АД претерпели достоверную положительную динамику со средним показателем САД 126,2±1,7 и ДАД 77,0±1,6 мм. рт. ст. (p<0,05). Налицо значительный положительный гипотензивный эффект. Его происхождение в отсутствии приема гипотензивных или каких-либо других препаратов, оказывающих гипотензивное влияние на АД можно оценить как илеотропный эффект. Влияние на АД могли оказать и наши рекомендации по изменению образа жизни, отказу от вредных привычек, приверженности к диетическим и другим рекомендациям. Уместно отметить, что как в начале лечения, так и через 6 месяцев уровень ДАД соответствовал критерию нормы. Но, учитывая тот факт, что увеличение показателя АД на 1 мм. рт. ст. выше оптимального сопровождается адекватным увеличением риска ИБС, достигнутые нами цифровые значения ДАД также можно расценить как успех, ведущий к профилактике сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, нами было установлено значительное положительное влияние, оказываемое монотерапией препаратом Гальвус на показатели одного из основных факторов риска ИБС с выраженным гемодинамическим эффектом на состояние сердечнососудистой системы.

Далее мы проанализировали частоту регистрации и структуру АГ у лиц I группы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что частота регистрации АГ по группе I в целом составила 93,8 %. На долю АГ I степени приходилось – 40,6 %, АГ II степени – 25,0 % и III степени – 34,4 %. Аналогичный анализ был проведен нами и во II группе, где безуспешное лечение метформином потребовало

включения в терапию препарата Гальвус. Здесь у больных СД 2-го типа в сочетании с МС начальное среднее значение САД и ДАД составило соответственно $166,8 \pm 3,3$ мм. рт. ст и $94,0 \pm 1,9$ мм. рт. ст. Через 6 месяцев терапии сочетанием препаратов Гальвус с метформином среднее значение САД статистически достоверно снизилось до $131,3 \pm 1,5$, а ДАД до $79,2 \pm 1,3$ мм. рт. ст ($p < 0,001$). Начальное значение САД в этой группе соответствовало критерию АГ II-ой степени, а ДАД АГ I-ой степени. Через 6 месяцев САД соответствовало нормально высокому значению АД, а ДАД - оптимальному. Учитывая роль каждого мм. рт. ст АД результат можно считать весьма положительным. Итак, Гальвус продемонстрировал себя как высокоэффективный препарат, снижающий уровень глюкозы в крови. Можно предположить, что этот эффект тесным образом связан как с гипотензивным, так и илеотропным, учитывая тот факт, что СД 2-го типа и АГ - два нераздельно связанных патологических состояния, неизменно сопутствующих друг другу и имеющих идентичные корни в виде гиперинсулинемии. Во II группе больных АГ регистрировалась у 99,8 % обследованных нами лиц. Из них АГ I-ой степени имело 20,0 %, АГ II-ой степени – 46,7 % и АГ III-ей степени - 33,3 %. В III группе больным дополнительно к метформину был назначен препарат из группы производных сульфонилмочевины. Здесь исходное САД равнялось $165,3 \pm 4,9$, а ДАД $92,5 \pm 2,1$ мм. рт. ст. Первое соответствовало АГ I-ой степени, а второе АГ II-ой степени. Через 6 месяцев терапии вышеуказанной комбинацией препаратов было отмечено статистически достоверное уменьшение значений САД и ДАД до $131,1 \pm 2,4$ мм. рт. ст и $80,2 \pm 1,7$ мм. рт. ст. ($p < 0,05$). В данной группе больных распространенность АГ в целом составила 83,3 %. Структура АГ выглядела следующим образом: АГ I-ой ст. имели 12 %, АГ II-ой ст. – 32 % и АГ III-ей ст. – 56 %. Таким образом, очевидна значительная распространенность АГ у больных СД 2-го типа, что полностью соответствует имеющимся данным о частом сочетании АГ и СД 2-го типа. Значительной оказалась доля лиц, имеющих II-ой и III-ей степени АГ, что свидетельствует о высоком риске сердечно-сосудистой патологии. Еще одно очень важное обстоятельство заключается в том, что средние значения САД весьма высокие и соответствуют критериям АГ разной степени. Все это связано с отсутствием адекватной коррекции АГ у обследованных нами лиц и в дальнейшем может привести к значительному ухудшению эпидемиологической ситуации в отношении сердечно-сосудистой патологии и увеличению показателей инвалидизации и смертности. Препарат Гальвус продемонстрировал высокую эффективность как в плане гипергликемии, так и АГ.

Выводы

1. Высокая распространенность СД 2-го типа и его сочетание с МС и основным его компонентом артериальной гипертензией обуславливает актуальность проблемы адекватной коррекции гликемии и гемодинамических параметров.
2. Новое поколение сахароснижающих препаратов инкретинного ряда создает предпосылки для оптимизации гликемического и гемодинамического контроля у контингента больных СД 2-го типа в сочетании с МС.
3. В отличие от традиционной гипогликемической терапии препаратами сульфонилмочевины ингибиторы ДПП-4 – Гальвус как в монотерапии, так и при сочетании с метформином обеспечивает более достоверную и длительную динамику и надежный контроль основных параметров гликемии и АД.

Литература

1. Алишева Е. К., Красильникова Е. И., Шляхто Е. В. Методы диагностики инсулинорезистентности // Артериальная гипертензия, 2002, № 8, С. 29-34.
2. Аметов А. С. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы IV на инсулинорезистентность и функциональную активность островкового аппарата поджелудочной железы / Материалы 2-ой Всероссийской научно-практической конференции «Физиология адаптации». Волгоград, 22-24 июня 2010, С. 231-234.
3. Анциферов М. Б. Глюкагоноподобный пептид-1: от физиологии к эффективному управлению сахарным диабетом 2-го типа. Фарматека. // Эндокринология, 2012, № 3, С. 9-15.
4. Анциферов М. Б., Дорофеева Л. Г. Инкретиномиметики в терапии сахарного диабета 2-го типа. // Леч.врач, 2009, № 3, С. 12-17.
5. Ахмедова З. Г. Современный взгляд на сахарный диабет. Баку, изд-во «Адилоглы», 2014, 604 с.
6. Дедов И. И., Шестакова М. В., Сухарева Щ. Ю. Инновации в лечении сахарного диабета 2-го типа - применение инкретинов // Тер. архив, 2010, № 10, С. 5-10.
7. Джафарова Р. Э. Сахарный диабет как медико-социальная проблема. // Saglamlıq, 2012, № 5, С. 35-37.
8. Зимов А. В. Инсулинотерапия при СД 2-го типа: как достичь компенсации заболеваемости и при этом механизировать риски, связанные с лечением. Здоровье Украины // Эндокринология, 2010, № 15, С. 26-30.

9. *Dore D. D, Seeger J. D, Arnold Chan K.* Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. // *Current medical research and opinion*, 2009, Vol. 25, N 4, P. 1019–1027.
10. *Halimi S., Schweizer A., Minic B.* Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet. // *Vascular Health and Risk Management*, 2008, 4, № 3, P. 481-492.
11. *Lakka H. M., Laaksonen D. E.* The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-age men // *JA-MA*, 2002, Vol. 288, № 21, P. 2709-2016.
12. *Nathan D. M., Duse J. B., Davidson M. D.* Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a Consensus Algorithm of the Initiation and Adjustment of Therapy. // *Diabetes Care*, 2008, N. 31, P. 1-11.
13. *Neumiller J. J.* Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors // *J. Am. Pharm. Assoc.*, 2009, Vol. 49, Suppl. 1, S. 16-29.
14. *Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al.* ADVANCE Collaborative Group 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *Engl. J. Med.* 2008, Vol. 358, P. 2560-2572.