

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАПАГЛИФЛОЗИНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

С.А. ПРИЛЕПА<sup>1</sup>, В.И. ДАИЛЬНЕВ<sup>1</sup>, Р.Т. МАКИШЕВА<sup>2</sup>, Е.В. МЕДВЕДЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тульская областная клиническая больница им. Л.Н. Толстого, Тула

<sup>2</sup> Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

*Сахарный диабет 2 типа — широко распространенное быстро прогрессирующее заболевание, характеризующееся развитием сосудистых изменений, приводящих к снижению качества жизни пациентов, к инвалидизации и повышению смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Сахарный диабет 2 типа часто возникает в составе метаболического синдрома, который объединяет множественные обменные нарушения с характерными патологическими изменениями органов, в частности развитием стеатогепатита (неалкогольной жировой болезни печени). При выраженных патологических сдвигах в показателях трансаминаз и состоянии гипергликемии, единственным сахароснижающим препаратом являлся инсулин. Введение инсулина пациенту с морбидным ожирением, с синдромом гиперинсулинизма за счет повышенной эндогенной продукции инсулина в условиях инсулинорезистентности — редко позволяет достигать целевых показателей углеводного обмена, но часто провоцирует нежелательные эффекты, такие как прибавка массы тела, скрытые гипогликемические состояния и т. д. Одним из основных направлений научных исследований в диабетологии является поиск сахароснижающих препаратов с максимальной эффективностью и минимальными побочными эффектами, такими как увеличение массы тела и гипогликемические состояния. Одним из таких средств является: препарат группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2) дапаглифлозин. Дапаглифлозин (Форсига) был первым представителем нового класса пероральных сахароснижающих препаратов SGLT-2, одобренным к применению в РФ. Настоящая статья обобщает региональный опыт применения дапаглифлозина в эндокринологическом отделении ТОКБ №2 им. Л.Н. Толстого у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и с неалкогольной жировой болезнью печени.*

*На конкретных клинических примерах показана возможность применения дапаглифлозина как альтернативу инсулину у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с неалкогольной жировой болезнью печени.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, дапаглифлозин, кардиобезопасность, гипогликемические состояния, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые осложнения.

### Актуальность

По данным 7-го атласа IDF (International Diabetes Association — Международная федерация диабета), по состоянию на декабрь 2015 г. в мире сахарным диабетом страдают около 415 миллионов взрослых, а к 2040 году их количество приблизительно увеличится до 642 миллионов (1 из 10 взрослых) [1]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляется самой частой формой хронической патологии печени в мире, достигая в различных популяциях 33%. Эти патологические состояния имеют общие патогенетические характеристики: связь с ожирением и инсулинорезистентностью (ИР), которые являются основой патогенеза НАЖБП, СД 2 и других заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом.

Развитие метаболического синдрома сопровождается дисфункцией продукции гормонов пищевого поведения (лептин, грелин, холецистокинин, глюкагоноподобный пептид и другие), нарушением функционального состояния печени и экзокринной части поджелудочной железы, нарушением микробной экологии кишечника и реализуется гиперфагической реакцией на стресс, активацией нейропептидов и симпатической нервной системы, дисфункцией эндоканнабиноидной системы.

Многочисленные наблюдения свидетельствуют о связи НАЖБП, висцерального ожирения и метаболического синдрома и СД2. У пациентов с превышением индекса массы тела (ИМТ) на 10–40% и ИР риск НАЖБП увеличен. Патологическое ожирение в 95–100% случаев сочетается с развитием гепатоза и в 20–47% — стеатогепатита,

а СД 2 (и предиабет) в 75% случаев ассоциируется с НАЖБП. Также с развитием НАЖБП ассоциирована гиперлипидемия, а точнее, гипертриглицеридемия (20–80% больных) [2, 3]. Установлено, что распространенность НАЖБП увеличивается с возрастом и у лиц мужского пола (71,1% — у мужчин, 68% — у женщин). Эволюция НАЖБП в стеатогепатит, цирроз с развитием печеночной недостаточности или первичной карциномы печени протекает параллельно с нарастанием количества составляющих метаболического синдрома.

Нельзя не отметить стремительного развития диабетологии за последние годы. Внедрение в повседневную клиническую практику научных достижений (новых препаратов, схем лечения, средств введения инсулинов, средств контроля гликемии и других метаболических параметров) позволяет достигать целевых значений гликемии большему количеству больных (ранее в среднем до 75% больных находились в состоянии декомпенсации, а в настоящее время — 50%).

Для Тульской области проблема СД2, особенно на фоне избыточной массы тела с высокими показателями смертности так же является острой. На конец декабря 2016 г. в области зарегистрировано 60 443 пациента с сахарным диабетом (население — 1.421.073 человека), с СД2 — 57 489 на взрослое население — 1.137.971 человек. Распространенность СД2 (зарегистрированных случаев) среди взрослого населения составляет 5.05%. По анализу статистических исследований истинная распространенность в 2 раза как минимум больше. Общая смертность больных СД 1181 (0.78 на 1000 населения).

Несмотря на наличие разных классов противодиабетических препаратов, поиск сахароснижающих средств с максимальной эффективностью и минимальными побочными эффектами, такими как увеличение массы тела и гипогликемии, продолжается. Отрадно отметить, что такие препараты появились [4], и мы с успехом их применяем в своей практической деятельности. Сочетание СД2 и НАЖБП связано с высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у данных больных. Все аспекты патогенеза НАЖБП до конца неизвестны, но ключевая роль отводится инсулинорезистентности. Новый класс пероральных сахароснижающих препаратов — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ингибиторы SGLT2) — снижают уровень гликемии независимо от инсулина способом. Ингибиторы SGLT2 приводят к уменьшению массы тела, следовательно, снижению инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, а также нормализации синтеза глюкозы и ее утилизации в печени. Данный класс сахароснижающих препаратов может оказывать положительное

влияние на НАЖБП и быть использован для лечения у пациентов с сочетанием СД 2 и НАЖБП.

Приводим клинические примеры успешного применения препарата группы ингибиторов SGLT-2 (ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа) дапаглифлозина в эндокринологическом отделении ГУЗ ТОКБ №2 им. Л. Н. Толстого. Препарат назначался пациентам, страдающим СД2 длительно и не достигающим компенсации углеводного обмена на фоне различных комбинаций сахароснижающих препаратов, а так же с различной коморбидной патологией.

### Клинические примеры

Всего мы наблюдали 72 пациента, получавших терапию препаратом дапаглифлозин в ГУЗ ТОКБ №2 им. Л. Н. Толстого в период с 2015 г. по 2017 г.

Дапаглифлозин (Форсига) был первым представителем нового класса пероральных сахароснижающих препаратов и SGLT-2, одобренным к применению в РФ. Дапаглифлозин (Форсига) был зарегистрирован для клинического применения в РФ в августе 2014 г. [5]. Препарат назначается 1 раз в сутки независимо от приёма пищи, может применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами [6].

**Клинический случай 1.** Пациент Ф., 1961 г.р., поступил 20.04.2017 г. с жалобами на общую слабость, снижение работоспособности, сухость во рту, чувство жажды, боли в ногах при физической нагрузке, проходящие в покое. Анамнез заболевания: избыточный вес с 40 лет. Сахарный диабет выявлен в 2010 г. на фоне веса тела 115 кг. Гликемия в дебюте 14 ммоль/л. С-пептид не сдавал. Диету не соблюдает. Получал метформин 3 раза в сутки по 850 мг, вилдаглиптин 50 мг в сутки. Отмечалось увеличение массы тела за 3 года на 8 кг. Во время стационарного лечения в эндокринологическом отделении ТОКБ №2 им. Л. Н. Толстого гликемия нестабильна, от 7,0–15,0 ммоль/л. Госпитализирован для дообследования и коррекции лечения в эндокринологическое отделение ГУЗ ТОКБ №2 им. Л. Н. Толстого. Перенесенные заболевания: ОИМ в 2005 г., гипертоническая болезнь (максимальное АД 180/100 мм рт. ст., лечения не получает по самостоятельному решению), подагра с 2000 г. (постоянно получает аллопуринол 300 мг), хронический простатит. При обследовании: повышенного питания по абдоминальному типу, рост 172 см, вес 110 кг, ИМТ 37,2. ОТ 124 см. Кожные покровы: гиперкератоз локтей, выраженный папилломатоз подмышечных областей. Пастозность стоп, голеней. Пульс 87/мин.

ЧСС 87/мин. АД 160/100 мм рт. ст. Пульсация на сосудах стоп снижена. Язык сухой, обложен серым налётом, живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень +3 см от края реберной дуги. Склонность к запорам. Органы мочеиспускания без особенностей.

Б/х анализ крови от 21.04.17: общий белок 86,7 г/л, общий билирубин 7,79 мкмоль/л, креатинин 88,4 мкмоль/л, мочевая кислота 341,9 мкмоль/л, АЛТ 214 Ед/л, АСТ 227 Ед/л, КФК 90 Ед/л, ЛДГ 312,7 Ед/л. ОАМ 21.04.17 уд. вес 1016, белок 0,03 г/л, сахара нет, ацетона нет, реакция кислая, лейкоциты 1–2 в п/з, цилиндры гиалиновые 0–1 в п/з, эпителий плоский 1–2 в п/з, оксалаты.

СКФ СКД-ЕРІ от 21.04.17 85 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

Гликемический профиль 20.04.17г.: 13.00 — 9,0, 17.00 — 11,9, 21.00 — 7,2, 1.00 — 9,9, 6.00 — 9,3 ммоль/л.

УЗИ органов брюшной полости и почек 24.04.17: гепатомегалия. Стеатогепатоз. Хронический холецистит. Хронический панкреатит. Киста правой почки. Диагностика вирусных гепатитов методом ИФА 21.04.17: HBs-Ag, HCV-антитела не выявлены.

В связи с выраженными явлениями стеатогепатита пациенту противопоказаны ране принимаемые препараты (вилдаглиптин, метформин). Поскольку у пациента выраженная инсулинорезистентность и уровень гликемии не превышает 12 ммоль/л, назначение инсулинотерапии нежелательно. В таком случае необходимо строгое соблюдение гипокалорийной (1200–1400 ккал/сутки) диеты с исключением сахара, ограничением животных жиров, и возможно использование новых сахароснижающих препаратов, таких, как дапаглифлозин. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики этого препарата, а именно активное действие вне ЖКТ (ингибируется только SGLT-2, содержащийся в почечной ткани), выведение преимущественно почками (75% выводится через мочевыделительную систему), и отсутствие изменений распределения и выведения препарата у больных с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести позволили применить дапаглифлозин в данной клинической ситуации в минимальной дозе 5 мг [6].

Было назначено лечение:

- диета с исключением сахара, животных жиров, гипокалорийная (1200–1400 ккал/сутки)
- режим палатный
- таб. дапаглифлозин (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня

Приём аллопуринола, галвуса, метформина был отменен в связи с противопоказаниями (активный стеатогепатит).

Обследование в динамике

Дата	8.00	13.00	17.00	21.00
21.04.17	9,0	9,5	8,1	8,5
24.04.17	6,9	6,1	5,0	7,8
26.04.17	6,3	7,0	6,9	7,9 (прошло менее 2 часов с последнего приёма пищи)

Б/х анализ крови 25.04.17 АЛТ 200 Ед/л, АСТ 192 Ед/л, ГГТП 297 Ед/л, ЩФ 103 Ед/л.

ОАМ 26.04.17 белка нет, сахар ++, ацетона нет, лейкоциты 0–1 в п/з, эпителий 0–1 в п/з, оксалаты, реакции кислая, уд. вес 1025. Состояние при выписке 27.04.17 удовлетворительное. Больной прошёл обучение по образовательной программе «Школа диабета». Произведен перевод с ИДПП-4 (ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа) (вилдаглиптин) на ингибитор SGLT-2 дапаглифлозин (форсига) с положительным контролем гликемии и улучшением общего состояния больного (активных жалоб не предъявляет). Рекомендации:

- диета с исключением сахара, животных жиров, ограничением белковых продуктов, гипокалорийная (1100–1300 ккал/сутки). Строгое исключение алкоголя.
- таб. дапаглифлозин (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня в течение 1 месяца с последующим возможным переходом на 10 мг
- контрольный осмотр эндокринолога через 1 месяц с результатами б/х анализа крови (АЛТ, АСТ, креатинин, ЩФ, ГГТП, мочевая кислота) и ОАМ для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения
- контроль гликемии натошак, через 2–3 часа после еды

При контрольном осмотре 15.05.2017 г. состояние пациента удовлетворительное. Жалобы отсутствуют. Мочеиспускание без особенностей. АД 135/90 мм рт. ст. Вес 107 кг (-3 кг). При самоконтроле гликемии (глюкометр) натошак 5,0–5,9 ммоль/л, через 2 часа после еды 6,3–7,1 ммоль/л. Гликированный гемоглобин 6,3%. ОАМ 10.05.17 без патологических изменений. Б/х анализ крови 10.05.17 АЛТ 101 Ед/л, АСТ 96 Ед/л, ГГТП 190 Ед/л, ЩФ 53 Ед/л, креатинин 82 мкмоль/л. СКФ СКД-ЕРІ 92 мл/мин/1,73 кв.м.

Данный клинический случай демонстрирует современные возможности фармакотерапии СД2. У пациента с ожирением 3 класса, объемом талии 124 см, гиперурикемией, гипертонической болезнью инсулинотерапия не самый лучший выбор в связи с выраженной инсулинорезистентностью. Кроме того, гликемия пациента не превышала 12 ммоль/л, такие цифры не являются показанием для инсулинотерапии. С использованием новых

медицинских препаратов, в частности, дапаглифлозина, возможна терапия СД2 при стеатогепатите и артериальной гипертензии без использования инсулинов, что позволяет пациентам легче избавиться от избыточной массы тела и снизить цифры АД без дополнительной лекарственной нагрузки.

**Клинический случай 2.** Пациент К., 1960 г.р., поступила в эндокринологическое отделение ГУЗ ТОКБ №2 им. Л. Н. Толстого 19.04.2017 г. с жалобами на утомляемость, повышенную потливость, приступы голода, общую слабость, снижение работоспособности, нарушение сна. Анамнез заболевания: избыточный вес с 32 лет. Сахарный диабет выявлен в 2009 году. Гликемия в дебюте 7–8 ммоль/л. Назначен метформин. За время болезни отмечает прибавку массы тела на 15 кг. В 2013 году при ухудшении общего состояния после перенесенной ОРВИ отмечено повышение гликемии до 10 ммоль/л натощак, повышение АЛТ, АСТ, в связи с чем при стационарном лечении в ГУЗ ТОКБ назначен инсулин аспарт двухфазный 2 раза в сутки 6 Ед утром, 10 Ед на ночь. Последнее стационарное лечение в 2014 году, так же при повышенных трансаминазах. С-пептид — норма. Диету соблюдает. 27.03.2017 г. обратилась к эндокринологу в связи с ухудшением общего состояния, скорректирована терапия: метформин 1000 мг в ужин и на ночь, инсулин аспарт двухфазный 2 раза в сутки 16 Ед утром, 14 Ед на ночь. В настоящее время уровень гликемии нестабилен, 5,0–18,0 ммоль/л. В связи с ухудшением состояния и появлением вышеуказанных жалоб госпитализирована в эндокринологическое отделение ГУЗ ТОКБ №2 им. Л. Н. Толстого для дообследования и лечения. Перенесенные заболевания: стеатогепатит, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь (постоянно принимает конкор 10 мг, индапамид 2,5 мг, лозартан 50 мг 2 раза в сутки), операция гемотрансфузии при оперативном родоразрешении. Наследственность не отягощена. Аллергоанамнез: адеметионин — отёки. Вредные привычки отрицает. Гинекологический анамнез: Р-2, оперативное родоразрешение (вес при рождении 4300 г, 2700 г). При обследовании: повышенного питания по абдоминальному типу, рост 158 см, вес 74 кг, ИМТ 29,6. ОТ 102 см. Кожные покровы чистые, сухие. На передней брюшной стенке бледные стрии. ЧСС 60/мин. АД 130/80 мм рт. ст. СКФ СКД-ЕРІ от 04.04.2017г. — 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Гликемия 19.04.17г.: 17.00 — 6,3, 21.00 — 5,7, 1.00 — 5,5, 6.00 — 6,2 ммоль/л. Лактат крови до 1,8. ОАМ 20.04.17 белок 0,33 г/л, сахара нет, ацетона нет, уд. вес 1031, лейкоциты единичные в поле зрения, эпителий плоский 1–2 в поле зрения, кристаллы мочевой кислоты в большом количестве. Б/х анализ крови из а/к от 04.04.2017: общий билирубин 7,86 мкмоль/л, мочевая кислота 405 мк-

моль/л, креатинин 80 мкмоль/л, АСТ 138 Ед/л, АЛТ 171 Ед/л, ГГТП 142 Ед/л, ЩФ 205 Ед/л. УЗИ ОБП и почек 05.04.17: признаки жирового гепатоза, умеренная гепатомегалия, признаки хронического панкреатита. Диагностика вирусных гепатитов методом ИФА 20.04.17: HBs-Ag, HCV-антитела не выявлены.

В связи с прибавкой массы тела у больной и признаками периодических гипогликемий (приступы голода, избыточная потливость) можно предположить, что имеет место передозировка сахароснижающих препаратов, инсулина аспарт двухфазного. По причине стеатогепатита пациенту противопоказаны ИДПП-4. Необходимо назначение такого лечения, которое может уменьшить лекарственную нагрузку на организм и скорректировать феномен полипрогмазии (3 препарата для лечения гипертонической болезни). Препаратом выбора здесь являются ингибиторы SGLT-2, в частности, дапаглифлозин. В таком случае необходимо строгое соблюдение гипокалорийной (1200–1400 ккал/сутки) диеты с исключением сахара, ограничением животных жиров, и возможно использование новых ТСП, таких, как дапаглифлозин [7]. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики этого препарата, а именно активное действие вне ЖКТ (ингибируется только SGLT-2, содержащийся в почечной ткани), выведение преимущественно почками (75% выводится через мочевыделительную систему), и отсутствие изменений распределения и выведения препарата у больных с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести позволили применить дапаглифлозин в данной клинической ситуации в минимальной дозе 5 мг [6]. Дополнительно к терапии в данной клинической ситуации был назначен метформин 1000 мг на ночь. Назначено лечение:

- диета с исключением сахара, животных жиров, гипокалорийная (1200–1400 ккал/сутки)
  - таб. дапаглифлозин (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня
  - таб. метформин 1000 мг на ночь
- Так же изменена схема гипотензивной терапии:
- диета с минимальным содержанием поваренной соли
  - таб. биспролол 5 мг 1 раз в сутки в 7.00
  - таб. лозартан 50 мг 2 раза в сутки в 7.00 и 19.00

Динамика показателей:

Дата	Гликемический профиль			
	8.00	13.00	17.00	21.00
20.04.17	8,9	7,2	5,9	6,3
23.04.17	8,0	6,7	6,6	6,6
25.04.17	6,8	5,1	6,1	6,4

Б/х анализ крови 24.04.2017: общий билирубин 8,6 мкмоль/л, мочевая кислота 219 мкмоль/л, АСТ 57 Ед/л, АЛТ 125 Ед/л, ГГТП 88 Ед/л, ЩФ 61 Ед/л. ОАМ 24.04.17: уд. вес 1026, белка нет, сахар ++, ацетона нет, реакция кислая, лейкоциты 1–2 в поле зрения, эритроциты 2–3 в поле зрения, мочевая кислота. АД стабилизировалось на уровне 130–135/70–80 мм рт. ст.

Выписана из стационара 26.04.17г. с рекомендациями: — диета с исключением сахара, животных жиров, исключением поваренной соли, гипокалорийная (1200–1400 ккал/сутки)

- таб. дапаглифлозин (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня
- таб. метформин 1000 мг на ночь
- контроль гликемии натошак, через 2–3 часа после еды и на ночь
- таб. бисопролол 5 мг 1 раз в сутки в 7.00
- таб. лозартан 50 мг 2 раза в сутки в 7.00 и 19.00

При контрольном осмотре 15.05.2017 состояние пациента удовлетворительное, активных жалоб не предъявляет. Гликемия при самоконтроле натошак 5,1–6,2 ммоль/л, через 2 часа после еды 6,1–7,0 ммоль/л. АД 130/75 мм рт. ст. (схема гипотензивная терапии такая же, как при выписке из стационара). Вес 70 кг.

Данный клинический случай демонстрирует необходимость индивидуализированного подхода к терапии СД2: несмотря на стеатогепатит и на длительный анамнез приёма инсулина (более 4 лет) в современных условиях есть возможность назначить такой ТСП, который позволит пациенту снизить избыточную массу тела и не нанесет серьёзных побочных эффектов (в частности, гипогликемические состояния). Кроме этого, была отчётливо снижена дозировка гипотензивных препаратов, что указывает на положительный эффект дапаглифлозина в фокусе терапии гипертонической болезни.

**Клинический случай 3.** Пациент Д., 1963 г.р. Поступил 12.12.16 в отделение с жалобами: на сухость, жажду, сладкий привкус во рту, учащенное мочеиспускание, больше ночью, повышение с АД до 190 мм рт. ст., снижение зрения. Избыточная масса тела после 35 лет. Сахарный диабет выявлен в 2006 г. Гликемия в дебюте 9.2 ммоль/л. Принимал глибенкламид по 1 т 3 раза в день. Диету не соблюдает. Глюкозу крови самостоятельно контролирует. Комы отрицает. В мае 2016 г. по СМП поступил с острым коронарным синдромом без подъема ST, нестабильной стенокардией, проводилась коронароангиография. Глибенкламид не отменяли. Предлагали стентирование, но в кардиоцентре г. Москва показаний для стентирования не выявили. В последние 4 месяца отмечает гликемию от 16 до 20 мм/л. Ухудшение состояния около 5 месяцев. При б/х анализе крови

20.10.2016 выявлено: АЛТ 154 Ед/л, АСТ 201 Ед/л. С 21.10.16 г. вводил по назначению эндокринолога 6 ед инсулин растворимый человеческий генно-инженерный 3 раза в сутки на основные приёмы пищи и 8 ед инсулин-изофан человеческий генно-инженерный утром и в ужин. Госпитализирован в эндокринологическое отделение ТООБ 2 для обследования и коррекции лечения. Общее состояние средней тяжести. Рост 175 см, вес 95 кг, ИМТ 31, ОТ 114 см. Пульс 60/мин, ЧСС 60/мин. АД 120/70 мм рт. ст. Перкуторно печень увеличена от края реберной дуги +4 см. Дизурических нарушений нет.

Данные обследования: СКФ по MDRD от 12.12.16 г. 67 мл/мин/1,73кв.м; ОАК без патологии. ОАМ без патологии. Б/х анализ крови 12.012.2016: креатинин 117 мкмоль/л, мочевая кислота 248 мкмоль/л, общий билирубин 7,4 мкмоль/л, ГГТП 160 мкмоль/л, ЩФ 90 Ед/л, АЛТ 142 Ед/л, АСТ 199 Ед/л.

Гликемический профиль

Дата	8-00	13-00	17-00	21-00	1-00	6-00
12.12.16			13.1	20.7	15.5	14.1

Лактат крови

Дата	8-00	13-00	17-00	21-00	1-00	6-00
12.12.16			1.0	1.3	1.2	1.4

УЗИ ОБП и почек 05.04.17: признаки жирового гепатоза, умеренная гепатомегалия, признаки хронического панкреатита. Диагностика вирусных гепатитов методом ИФА 01.12.16: HBs-Ag, HCV-антитела не выявлены. В связи с прибавкой массы тела у больного можно предположить, что имеет место передозировка сахароснижающих препаратов (базис-болюсная инсулинотерапия). По причине стеатогепатита пациенту противопоказаны ИДПП-4. Необходимо назначение такого лечения, которое может уменьшить лекарственную нагрузку на организм. Препаратом выбора здесь являются ингибиторы SGLT-2, в частности, дапаглифлозин. В таком случае необходимо строгое соблюдение гипокалорийной (1200–1400 ккал/сутки) диеты с исключением сахара, ограничением животных жиров, и возможно использование новых ТСП, таких, как дапаглифлозин [7]. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики этого препарата, а именно активное действие вне ЖКТ (ингибируется только SGLT-2, содержащийся в почечной ткани), выведение преимущественно почками (75% выводится через мочевыделительную систему), и отсутствие изменений распределения и выведения препарата у больных с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести позволили применить

дапаглифлозин в данной клинической ситуации в минимальной дозе 5 мг [6]. Дополнительно к терапии в данной клинической ситуации был назначен метформин 1000 мг на ночь. Назначено лечение:

- диета с исключением сахара, животных жиров, гипокалорийная (1200–1400 ккал/сутки)
- таб. дапаглифлозин (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня
- таб. метформин 1000 мг на ночь
- таб. бисопролол 5 мг 1 раз в сутки в 7.00
- таб. лозартан 50 мг 2 раза в сутки в 7.00 и 19.00

При дополнительном обследовании в стационаре:

19.12.2016 ОАК без патологии, ОАМ уд. вес 1012, сахар +++, ацетона нет, белка нет, лейкоциты в п/з 1-2. Б/х анализ крови креатинин 109 мкмоль/л, АЛТ 98 Ед/л, АСТ 152 Ед/л.

**Гликемия:**

13.12.16	12.4	14.9	14.2	13.1	11.8	11.6
15.12.16	13.6	15.0	15.6			
16.12.16	10.3	12.8	16.0	11.7	11.5	4.7.
17.12.16	11.6	14.0	12.0	14.9	12.9	9.2.
18.12.16	11.0	10.8	14.2			
19.12.16	7.3	9.3	14.1	12.0	6.3	7.4

Выписан из стационара 20.12.16 г. с рекомендациями: — диета с исключением сахара, животных жиров, исключением поваренной соли, гипокалорийная (1200-1400 ккал/сутки)

- таб. дапаглифлозин (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня
- таб. метформин 1000 мг на ночь
- контроль гликемии натошак, через 2-3 часа после еды и на ночь
- таб. бисопролол 5 мг 1 раз в сутки в 7.00
- таб. лозартан 50 мг 2 раза в сутки в 7.00 и 19.00

При контрольном осмотре 15.05.2017 состояние пациента удовлетворительное, активных жалоб не предъявляет. Гликемия при самоконтроле натошак 5,1–6,2 ммоль/л, через 2 часа после еды 6,1–7,0 ммоль/л. АД 130/75 мм рт. ст. (схема гипотензивная терапии такая же, как при выписке из стационара). Вес 90 кг.

Данный клинический случай демонстрирует необходимость индивидуализированного подхода к терапии СД2: несмотря на стеатогепатит и на анамнез приёма инсулина в современных условиях есть возможность назначить такой ТСП, который позволит пациенту снизить избыточную массу тела и не нанесет серьёзных побочных эффектов (в частности, гипогликемические состояния).

**Обсуждение:**

Все приведенные клинические случаи демонстрируют безопасность дапаглифлозина и его значительный эффект снижения гликемии, который сохраняется при длительном использовании (2 года и более). Кроме того, при применении дапаглифлозина у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией отмечается значительное улучшение контроля АД, а так же снижение количества необходимых для этого контроля гипотензивных препаратов. При применении дапаглифлозина отмечается значительная динамика в снижении массы тела, достижения которой сохраняются. В приведенных клинических случаях не было отмечено появления побочных эффектов (урогенитальные инфекции).

**Выводы:**

Одной из основных причин снижения качества жизни у пациентов, страдающих СД2, служит НАЖБП. Кроме инсулинорезистентности у пациентов с СД2 нередко присутствуют дополнительные факторы риска возникновения и утяжеления болезней печени — ожирение, дисгликемия, хроническое воспаление.

В современных исследованиях [8, 9] подтвержден отличный профиль безопасности класса ингибиторов SGLT-2. При их использовании значительно снижается масса тела, объем талии, АД. Рост случаев же гипогликемии отсутствует, а частота гипер- или нормогликемического кетоацидоза была очень низкой и сравнима с частотой в группе плацебо.

Дапаглифлозин улучшает контроль гликемии и показатели сАД у пациентов с СД2. Его механизм действия не связан ни с каким влиянием на ЖКТ или на инсулин. Дапаглифлозин хорошо переносится. Он улучшает гликемический контроль, помогает снижать пациентам массу тела и контролировать артериальную гипертензию. Дапаглифлозин обладает способностью прогрессивно уменьшать именно висцеральную жировую ткань, а так же положительно влияет на компоненты метаболического синдрома, связанные с риском сердечно-сосудистой смертности [10].

В связи со всем вышеизложенным можно заключить, что применение новых средств сахароснижающей терапии, в частности ингибиторов SGLT-2, является необходимым в современном мире для снижения частоты гипогликемических событий и улучшения контроля гликемии у пациентов с СД2 и НАЖБП.

Дапаглифлозин (форсига) является единственным представителем класса ингибиторов SGLT-2, вошедшим в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 г. [11].

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. IDF Diabetes Atlas. 7<sup>th</sup> ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2015
2. Анциферов М. Б., Фадеев В. В., Моргунова Т. Б. Современные подходы к лечению пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. 2016. №16 (329). С. 50–55.
3. Schernthaner G. Diabetes and cardiovascular disease: is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from aCCORD, aDVaNCE, VaDT, UKPDS, PROactive and NICE-SUGaR. Wien Med. Wochenschr. 2010; 160: 8–19.
4. Schernthaner G.H., Schernthaner G. Insulin resistance and inflammation in the early phase of type 2 diabetes: potential for therapeutic intervention. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2005; 240(Suppl.): 30–40
5. Форсига (дапаглифлозин). Регистрационное удостоверение // [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=434071&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=434071&t=)
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1, 2. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой (8-й выпуск). — М.: УП ПРИНТ; 2017. 112 с. DOI: 10.14341/DM20171S8
8. Michael A. Weber, Traci A. Mansfield, Federica Alessi et al. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin–angiotensin system blockade // Blood Pressure. Vol. 25. Iss. 2. 2016. P. 93–103 doi: 10.3109/08037051.2015.1116258
9. Paola Fioretto, Angelo Avogaro. Dapagliflozin: potential beneficial effects in the prevention and treatment of renal and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes // Expert Opinion On Pharmacotherapy. Vol. 18. Iss. 5. 2017. P. 517–527.
10. Карпов Ю. А., Шубина А. Т. Коррекция факторов сердечно-сосудистого риска: новые перспективы сахароснижающей терапии // Атмосфера. Новости кардиологии. 2016. №2. С. 26–32.
11. Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год. Распоряжение от 28 декабря 2016 года. № 2885-п // <http://government.ru/docs/25924/>

**USING OF DAPAGLIFLOZIN BY PATIENT WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE.**

S.A. PRILEPA ,V.I. DAILNEV, R.T. MAKISHEVA E.V. MEDVEDEVA

*Diabetes mellitus type 2 is a widespread, rapidly progressive disease characterized by the development of vascular changes that lead to a decrease in the quality of life of patients, to disability and an increase in mortality from cardiovascular complications. Diabetes mellitus type 2 often occurs in the metabolic syndrome, which combines multiple metabolic disorders with characteristic organ pathological changes, in particular the development of steatohepatitis (non-alcoholic fatty liver disease). When it occurs pathological changes of hepar tissue and of transaminases and a state of hyperglycemia, the only antidiabetic therapy is insulin. The introduction of insulin to a patient with morbid obesity, with hyperinsulinism due to increased endogenous insulin production under conditions of insulin resistance, rarely allows achieving the targets of carbohydrate metabolism, but often provokes undesirable effects such as weight gain, hidden hypoglycemic conditions, etc. One of the main directions of research in diabetology is finding antidiabetic therapy with maximum efficiency and minimal side effects, such weight gain and hypoglycemia. One such therapy is a preparation of the group of inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT-2 inhibitors) dapagliflozin. Dapagliflozin (Forxiga) was the first representative of a new class of oral hypoglycemic therapy SGLT-2, approved for use in the Russian Federation. This article summarizes the regional experience in the use of dapagliflozin in the endocrinological department of L. N. Tolstoy Tula Regional Clinical Hospital N2 in patients with diabetes mellitus type 2 and non-alcoholic fatty liver disease. In specific clinical examples show the possibility of dapagliflozin as an alternative to insulin in patients with diabetes mellitus type 2 with non-alcoholic fatty liver disease.*

**Keywords:** Diabetes mellitus type 2, dapagliflozin, cardiosafety, hypoglycemia, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular complications.