

Глікований гемоглобін, маса тіла й артеріальний тиск у пацієнтів із ЦД 2 типу при лікуванні дапагліфлозином в умовах первинної медичної допомоги: ретроспективне дослідження

Дапагліфлозин – селективний інгібітор натрієзалежного котранспортера глюкози 2 типу – знижує реабсорбцію глюкози в нирках, викликаючи глюкозурію, покращує контроль рівня глікемії, стимулює зниження маси тіла й артеріального тиску (АТ) [1].

Плацебо-контрольовані рандомізовані клінічні дослідження (РКД) і порівняльні дослідження показали, що дапагліфлозин є ефективним як для пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, що раніше не лікувалися [2, 3], так і в ролі додаткового препарату для хворих із недостатнім глікемічним контролем на тлі прийому метформіну [1, 4-6], ситагліптину (з метформіном або без нього) [7], похідних сульфонілсечовини (з метформіном або без нього) [8, 9] та інсуліну [10]. Дапагліфлозин виявляє аналогічну ефективність при застосуванні у складі подвійної терапії з метформіном або інсуліном та у складі потрійної терапії разом з іншими пероральними цукрознижуючими препаратами (ПЦЗП) [1, 4-8, 10, 11].

Проте клінічні випробування не завжди є репрезентативними стосовно пацієнтів, які лікуються в умовах рутинної клінічної практики. Наприклад, близько 39% хворих на ЦД 2 типу лише через вік не можуть брати участь у дослідженнях із суворими критеріями відбору [12]. Результати застосування препаратів у більш широкій популяції дають змогу оцінити обсерваційні дослідження.

Метою цього обсерваційного дослідження була характеристика особливостей пацієнтів із ЦД 2 типу, що лікуються на первинній ланці медичної допомоги у Великій Британії, яким уперше було призначено дапагліфлозин (10 мг). У ході дослідження проводили кількісну оцінку змін глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), маси тіла й АТ учасників після початку лікування дапагліфлозином. Окрім того, було проведено огляд інформації стосовно причин доповнення інсуліну дапагліфлозином і змін дози інсуліну при такому доповненні.

Методи

Дані пацієнтів для цього ретроспективного обсерваційного дослідження були отримані з бази даних Clinical Practice Research Datalink (CPRD), що охоплює медичні картки понад 12 млн пацієнтів з усієї Великої Британії [13]. Критеріями включення в дослідження були перше призначення дапагліфлозину в період із листопада 2012 р. по вересень 2014 р.; наявність ЦД 2 типу, підтверджена відповідним кодом; реєстрація в медичному закладі впродовж щонайменше 6 міс до початку прийому дапагліфлозину; перебування на обліку протягом щонайменше 3 міс після початку лікування. Для виявлення причин призначення дапагліфлозину та супутніх змін доз інсуліну застосовувався спеціальний опитувальник.

Отримані дані були проаналізовані за допомогою статистичних методів програмного забезпечення SAS 9.2 (США) та згруповані відповідно до часового

проміжку з моменту початку прийому дапагліфлозину (14-90, 91-180, >180 днів). Дані представлені як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення чи медіана (квартилі) та 95% довірчі інтервали (ДІ). Також були застосовані методи логістичної регресії з визначенням відношення шансів.

Результати

У дослідження було включено 1732 пацієнти (57,9% чоловіків та 42,1% жінок). Середній вік учасників становив $57,5 \pm 10,5$ року. Вихідний середній рівень HbA_{1c} дорівнював $80,1 \pm 17,9$ ммоль/моль (9,5%), середня вага – $103,1 \pm 22,9$ кг. Час від моменту встановлення діагнозу ЦД 2 типу в середньому становив $9,5 \pm 6,0$ року. У 36,9% пацієнтів була виявлена ретинопатія, у 20,4% – нейропатія, у 9,8% – нефропатія.

Лікування дапагліфлозином

Упродовж перших 3 міс після початку лікування дапагліфлозин частіше за все застосовували як компонент потрійної

терапії разом з іншими ПЦЗП (у 27,7% пацієнтів), подвійної терапії з метформіном (25,1%) або як доповнення до інсулінотерапії (19,2%). Протягом 3 міс до призначення дапагліфлозину застосовувався широкий спектр інших ПЦЗП. Зокрема, у хворих, які на момент обстеження підлягали потрійній терапії, найпоширенішими варіантами попереднього лікування були метформін + інгібітор дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) (21,5%); метформін + препарат сульфонілсечовини (19,8%); метформін, препарат сульфонілсечовини та інгібітор ДПП-4 (20,6%). Хворі, що на час проведення дослідження підлягали подвійній терапії, раніше приймали метформін у вигляді монотерапії (43,9%), метформін + інгібітор ДПП-4 (19,8%), метформін + препарат сульфонілсечовини (11,7%). Більшість пацієнтів приймали по 10 мг дапагліфлозину (86,1%), решта – по 5 мг. Середня тривалість лікування на момент проведення дослідження становила 10,8 міс (329 днів, 95% ДІ 302,0-361,0).

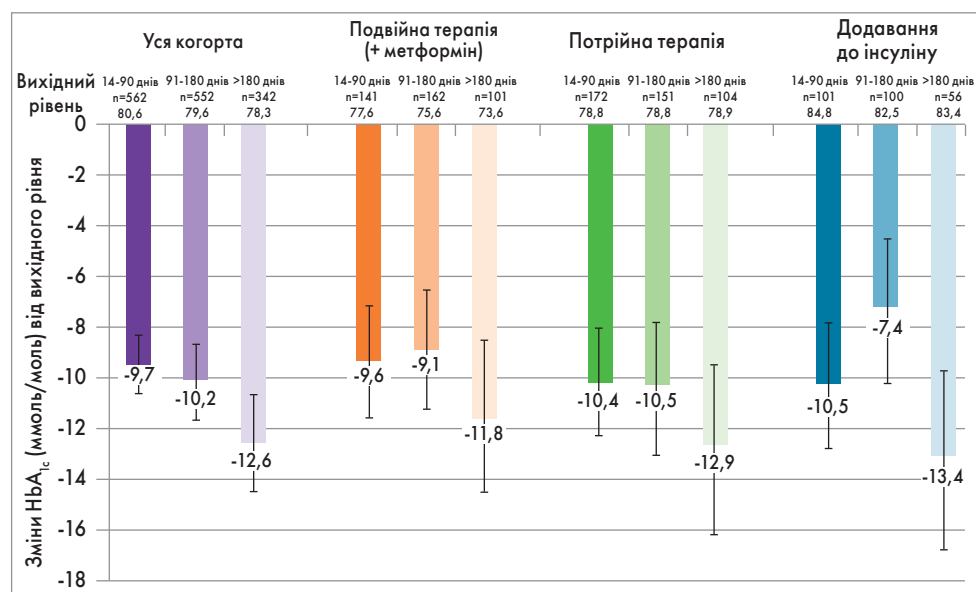


Рис. 1. Зміни глікованого гемоглобіну (ммоль/моль) від вихідного рівня для всієї когорти дослідження та кожної підгрупи лікування в трьох періодах спостереження. Вертикальні лінії демонструють середнє значення та 95% ДІ

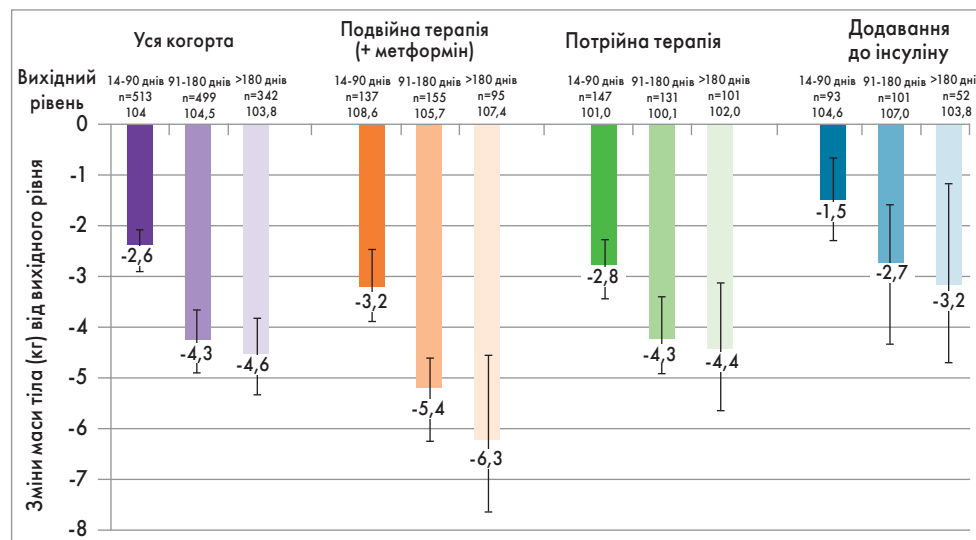


Рис. 2. Зміни маси тіла (кг) від вихідного рівня для всієї когорти дослідження та кожної підгрупи лікування в трьох періодах спостереження. Вертикальні лінії демонструють середнє значення та 95% ДІ

Причини для доповнення інсуліну дапагліфлозином

217 пацієнтів отримували дапагліфлозин як доповнення до інсулінотерапії. Відповідно до результатів анкет-опитувальників лікарів загальної практики, для більшості інсулінозалежних пацієнтів (93,1%) причиною призначення дапагліфлозину був незадовільний контроль глікемії. Найчастішим підґрунтям для вибору дапагліфлозину замість інтенсифікації інсулінотерапії було уникнення збільшення маси тіла та інсулінорезистентності, рідше – вибір пацієнта, ризик розвитку гіпоглікемії, точка зору інших клініцистів.

Зміна рівня HbA_{1c} під дією дапагліфлозину

Середній показник HbA_{1c} учасників дослідження знизився на 9,7 ммоль/моль (95% ДІ 8,5-10,9) через 14-90 днів після початку прийому препарату; на 10,2 ммоль/моль (95% ДІ 8,9-11,5) через 91-180 днів; на 12,6 ммоль/моль (95% ДІ 11,0-14,3) після 180 днів терапії: 0,89% (95% ДІ 0,78-0,99); 0,93% (95% ДІ 0,81-1,05); 1,16% (95% ДІ 1,01-1,31) відповідно (рис. 1). Тенденція до виразнішого зниження рівня HbA_{1c} у міру продовження терміну лікування спостерігалася в більшості підгруп пацієнтів. У хворих верхнього тертіля за вихідним рівнем HbA_{1c} (≥ 85 ммоль/моль) через 14-90 днів лікування рівень HbA_{1c} знизився виразніше, ніж у пацієнтів нижнього тертіля (вихідний рівень ≤ 70 ммоль/моль): -17,7 ммоль/моль (95% ДІ від -20,1 до -15,4); -1,62% (95% ДІ від -1,84 до -1,41) та -2,6 ммоль/моль (95% ДІ від -8,8 до -1,3); -0,24% (95% ДІ від -0,35 до -0,12) відповідно.

Зміна маси тіла під дією дапагліфлозину

Середнє зменшення маси тіла становило 2,6 кг (95% ДІ 2,3-2,9) через 14-90 днів після початку прийому дапагліфлозину, 4,3 кг (95% ДІ 3,8-4,7) через 91-180 днів та 4,6 кг (95% ДІ 4,0-5,2) після 180 днів терапії (рис. 2). Отже, збільшення тривалості лікування супроводжувалося виразнішим зменшенням маси тіла.

Зміна дози інсуліну після прийому дапагліфлозину

Змін дози інсуліну не було зареєстровано у 33,3% пацієнтів, 17,6% потребували її збільшення, а 49,1% – зменшення. У хворих, які отримували лише інсулін пролонгованої дії, середня доза інсуліну знизилася на 8,3 одиниці (95% ДІ 1,8-14,8), а в пацієнтів групи інсуліну короткотривалої та пролонгованої дії – на 17,8 одиниці (95% ДІ 8,4-27,2).

Зміна АТ після прийому дапагліфлозину

Виміри в період 14-90 днів після початку прийому дапагліфлозину показали, що рівні систолічного та діастолічного АТ учасників знизилися відносно початкових на 4,5 (95% ДІ 3,2-5,8) та 2,0 (95% ДІ 1,2-2,9) мм рт. ст. відповідно. Аналогічне зниження

