

ОСОБЕННОСТИ АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

И. П. Дорошкевич ¹, **Т. В. Мохорт** ², **И. С. Казак** ³, **И. Н. Дорошкевич** ⁴

¹ Гродненский государственный медицинский университет

Республика Беларусь, 230009 г. Гродно, ул. Горького, 80

² Белорусский государственный медицинский университет

Республика Беларусь, 220116 г. Минск, пр. Дзержинского, 83

³ Гродненская университетская клиника

Республика Беларусь, 230030 г. Гродно, б-р Ленинского комсомола, 52

⁴ Гродненский государственный аграрный университет

Республика Беларусь, 230008 г. Гродно, ул. Терешковой, 28

✉ Дорошкевич Инна Петровна – inchi@tut.by

✉ Мохорт Татьяна Вячеславовна – tat_mokh@mail.ru

✉ Казак Инна Степановна – in.kazak123@gmail.com

✉ Дорошкевич Иван Николаевич – atalez@tut.by

В статье приведены данные исследования, посвященного особенностям терапии сахарного диабета 2 типа в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна. Нами обследованы пациенты мужского пола (21 человек) с сахарным диабетом 2 типа и синдромом обструктивного апноэ сна средней степени тяжести, отказывающиеся от CPAP терапии. В зависимости от назначаемой терапии были сформированы 2 группы пациентов. В группу 1 вошли пациенты, которым к терапии метформином был добавлен вилдаглиптин (n=11), в группу 2 – пациенты, которым к терапии метформином был добавлен эмпаглифлозин (n=10). Участники исследования наблюдались в течение 6 месяцев, им дважды проводилось полисомнографическое исследование с оценкой значения гликированного гемоглобина. В результате исследования установлено, что на фоне приема комбинации метформина и эмпаглифлозина отмечается улучшение компенсации углеводного обмена, снижение индекса массы тела пациентов, снижение степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна, повышение степени насыщения крови кислородом. При этом также наблюдается удлинение общего времени сна, улучшение показателя эффективности сна, нормализация структуры сна, отмечается улучшение основных полисомнографических показателей.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром обструктивного апноэ сна, эмпаглифлозин, вилдаглиптин.

Original article

FEATURES OF ANTIHYPERGLYCEMIC THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES IN COMBINATION WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA**I. P. Darashkevich** ¹, **T. V. Mokhort** ², **I. S. Kazak** ³, **I. N. Darashkevich** ⁴¹ Grodno State Medical University

80 Gorky St., 230009 Grodno, Belarus

² Belarusian State Medical University

83 Dzerzhinski Ave., 220116 Grodno, Belarus

³ Grodno University Clinic

52 Lenin Komsomol Blvd., 230030 Grodno, Belarus

⁴ Grodno State Agrarian University

28 Tereshkova St., 230008 Grodno, Belarus

✉ Darashkevich Inna – inchi@tut.by

✉ Mokhort Tatyana – tat_mokh@mail.ru

✉ Kazak Inna – in.kazak123@gmail.com

✉ Darashkevich Ivan – atalez@tut.by

The article presents the features of therapy for type 2 diabetes mellitus in patients with obstructive sleep apnea. The study involved 21 male patients with type 2 diabetes mellitus and moderate obstructive sleep apnea, refusing from CPAP therapy. Depending on the prescribed therapy, we formed 2 groups of patients. Group 1 included patients to whom vildagliptin was added to metformin therapy (n=11), group 2 – patients to whom empagliflozin was added to metformin therapy (n=10). The patients were followed up for 6 months. They underwent polysomnographic monitoring and assessment of the HbA1c level twice. It was found that while taking a combination of metformin and empagliflozin, patients demonstrated an improvement in the compensation of carbohydrate metabolism, a decrease in the body mass index, a decrease in the severity of obstructive sleep apnea syndrome, an increase in the degree of blood oxygen saturation. There was also an increase in the total sleep time, an improvement in the sleep efficiency indicator, and a normalization of the sleep structure, as well as improvement of basic polysomnographic indicators.

Keywords: diabetes mellitus, obstructive sleep apnea, empagliflozin, vildagliptin.

Неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2 типа заставляет заниматься не только поиском новых факторов риска развития данной патологии, но и сопутствующими патологическими состояниями, оказывающими влияние на ухудшение компенсации СД 2 типа, прогноз и качество жизни пациентов. Одним из таких состояний является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Распространенность сочетания СД 2 типа и СОАС по данным различных источников составляет от 34,5% до 86% [1, 2, 3, 4]. Взаимно отягощающее влияние этих нозологических форм приводит к развитию множества метаболических нарушений. Доказано, что частые ночные пробуждения, сложности в инициации и пролонгировании сна, сокращение общего времени сна, нарушение структуры сна приводят к развитию метаболического синдрома, патологии углеводного обмена, неалкогольной жировой болезни печени, патологии сердечно-сосудистой системы, негативно влияют на синтез соматотропного гормона, пролактина, тестостерона [5, 6]. Особая роль отводится состоянию ночной гипоксемии, возникающей на фоне эпизодов задержки дыхания во сне. Считается, что именно интермиттирующая гипоксемия является независимым фактором риска развития патологии углеводного обмена, а также ухудшения компенсации сахарного диабета, вызывая повышенную активацию апоптоза β -клеток поджелудочной железы [7, 8].

Сегодня СОАС является одной из причин невозможности достижения целевых значений гликемии у пациентов с СД 2 типа, поэтому выбор гипогликемической терапии основывается не только на значении гликированного гемоглобина (HbA1c), вариабельности гликемии в течение суток и наличии осложнений СД, но и на наличии сопутствующей патологии. Поэтому поводом для данного исследования явилась оценка влияния гипогликемической терапии на параметры СОАС и углеводный обмен у пациентов с СД 2 типа.

Цель исследования. Оценить влияние антигипергликемической терапии на показателе СОАС у пациентов с СД 2 типа.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 21 пациент мужского пола с СД 2 типа и СОАС в возрасте от 46 до 53 лет. Всем пациентам выполнены: расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение артериального давления (АД), определение HbA1c с использованием анализатора «Architect c8000» (Abbott, США). Проведено полисомнографическое (ПСГ) мониторирование аппаратом «SOMNOlab 2, Weinmann R&K» (Германия). В исследование включены следующие ПСГ параметры: общее время сна (ОВС), фаза быстрого сна (ФБС), фаза медленного сна (ФМС), индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ), степень насыщения крови кислородом (SpO_2), средняя продолжительность обструктивного апноэ (ОА) сна, доля храпа, коэффициент эффективности сна (КЭС), продолжительность бодрствования после засыпания (ПБПЗ).

Статистическая обработка проведена с использованием пакетов прикладного программного обеспечения Microsoft Excel 2010, StatSoft/STATISTICA, Version 10. С помощью описательной статистики с использованием критерия Шапиро-Уилка, имеющего статистическую значимость, проводили проверку нормального распределения выборки. Данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, описывали в работе с помощью непараметрического метода описательной статистики Ме [25;75], где «Ме» – медиана, 25, 75 (квартили) – межквартильный размах. Для установления различий между выборками по определенному показателю, выявления перекрещивающихся значений между двумя ранжированными рядами использовали статистический критерий равенства медиан Вилкоксона-Манна-Уитни. С целью изучения статистической взаимосвязи между показателями двух выборок применялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Достоверными считались различия между сравниваемыми величинами при значении $p < 0,05$.

На момент включения в исследование пациенты имели установленный диагноз СД 2 типа (стаж СД 2 типа более 5 лет), использовали для компенсации углеводного обмена метформин в различных терапевтических дозировках. Результаты HbA1c превышали целевые значения, что требовало коррекции антигипергликемической терапии. Пациенты были переведены на двухкомпонентное лечение таблетированными лекарственными средствами, и в качестве второго препарата предложены высокоселективный ингибитор дипептидилпептидаз 4 типа (вилдаглиптин) или ингибитор натрийглюкозного котранспортера 2 типа (эмпаглифлозин), выбор препарата обусловлен финансовой возможностью пациентов. В зависимости от назначенного второго антигипергликемического препарата, мы разделили всех участников испытания на 2 группы, так в группу 1 (n=11) вошли пациенты, использующие в терапии метформин и вилдаглиптин, в группу 2 (n=10) – принима-

ющие метформин и эмпаглифлозин.

На основании ПСГ мониторингования был подтвержден диагноз СОАС и подобрана CPAP-терапия (CPAP – аббревиатура от английского Continuous Positive Airway Pressure), однако от лечения с помощью аппарата участники исследования отказались по различным причинам.

Период наблюдения за пациентами составил 6 месяцев. ПСГ мониторингование выполнялось в начале и в конце наблюдения. Оценка HbA1c с коррекцией доз антигипергликемических препаратов проводилась каждые 3 месяца.

Результаты и обсуждение. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Анализируя данные таблицы 1, можно заключить, что пациенты в двух группах не имели достоверных различий по всем сравниваемым параметрам. Участники исследования сопоставимы по возрасту, ИМТ, значениям

Таблица 1
Сравнительная характеристика пациентов в клинических группах в начале исследования

Показатель	Группа 1, Ме [25;75] (Метформин)	Группа 2, Ме [25;75] (Метформин)
Возраст (лет)	48,0 [45,0;50,0]	50,0 [48,0;51,0]
ИМТ (кг/м ²)	35,3 [32,1;36,0]	36,8 [33,1;37,9]
Систолическое АД (мм рт. ст.)	155,0 [140,0;160,0]	159,0 [155,0;165,0]
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	90,0 [85,0;95,0]	95,0 [90,0;95,0]
HbA1c (%)	8,7 [8,3;9,2]	8,9 [8,4;9,0]
ОВС (час)	5,1 [4,8;5,6]	4,9 [4,30;5,2]
КЭС (%)	72,8 [61,0;76,1]	68,0 [62,5;70,0]
ПБПЗ (мин)	147,0 [132,0;152,0]	160,0 [155,0;170,0]
ФБС (% от ОВС)	67,0 [65,0;73,1]	72,0 [64,0;74,2]
ФМС (% от ОВС)	32,0 [24,0;34,1]	29,0 [28,0;33,4]
ИАГ (эпизод/час)	25,7 [24,0;26,9]	26,5 [24,0;27,8]
Среднее значение SpO ₂ (%)	83,0 [78,0;88,2]	79,3 [76,0;82,1]
Средняя длительность ОА (с)	27,0 [24,6; 29,0]	27,9 [20,9; 30,0]
Доля храпа ОВС (%)	59,0 [52,9; 63,0]	61,0 [56,9; 67,0]

**p*<0,05 – между группами

систолического и диастолического АД. Необходимо отметить, что HbA1c соответствует декомпенсации СД 2 типа в группе 1 и 2 (8,7% против 8,9%, $p>0,05$).

Показатели ПСГ мониторингования подтверждают, что у пациентов в группах 1 и 2 выявлен СОАС, который характеризуется сокращением ОВС (5,1 час. против 4,9 час., $p>0,05$), при общепринятой норме не менее 7 часов [6]; снижением КЭС (72,8% против 68,0%, $p>0,05$) (нормальное значение – не менее 85%); увеличением ПБПЗ (147 мин. против 160 мин., $p>0,05$), что соответствует 45,0% от ОВС в группе 1 против 64,2% от ОВС в группе 2, при допустимом значении 5% от ОВС [6, 9]; нарушением представленности ФБС (67,0% от ОВС против 72,0% от ОВС, $p>0,05$), ФМС (31,0% от ОВС против 29,0% от ОВС, $p>0,05$).

Показатели дыхания во время ночного сна в группе 1 и 2 соответствуют СОАС средней степени тяжести (25,7 эпизодов в час против 26,5 эпизодов в час). Среднее значение SpO_2 свидетельствует о состоянии ночной гипоксемии у пациентов обеих групп (83,0% против 79,3%), средняя длительность эпизодов ОА

сна составляет 27,0 с против 27,0 с, доля храпа – 59,0% от ОВС против 61,0% от ОВС, соответственно (для всех показателей $p>0,05$).

За время наблюдения за пациентами в течение 6 месяцев была выполнена коррекция антигипергликемической терапии, доза вилдаглиптина в группе 1 увеличена до 100 мг/сутки, доза эмпаглифлозина в группе 2 увеличена до среднего значения 25 мг/сутки. Каждый из препаратов пациенты принимали в сочетании с метформином (средняя дозировка составила 2500 мг/сутки). Спустя 6 месяцев выполнено повторное ПСГ исследование. Результаты ПСГ мониторинга, HbA1c, значения ИМТ в сравниваемых группах представлены в таблице 2.

По результатам, представленным в таблице 2, видно, что на фоне изменения схемы терапии, нами достигнуты целевые значения HbA1c в группах 1 и 2 (7,5% против 7,4%). Достижение компенсации СД 2 типа является основной задачей эндокринолога, однако в данной ситуации у пациентов двух групп с сопутствующим ожирением 2 степени, важно оценить и динамику изменения ИМТ. Так, отмечено, что в группе 1 исходный уровень

Таблица 2

Характеристика клинических групп через 6 месяцев после начала лечения

Показатель	Группа 1, Ме [25;75] (Метформин+Вилдаглиптин)	Группа 2, Ме [25;75] (Метформин+Эмпаглифлозин)
HbA1c (%)	7,5 [7,2;8,0]	7,4 [7,0;8,3]
ИМТ (кг/м ²)	34,5 [33,2;34,9]	32,1 [30,1; 33,6]
ОВС (час)	5,6 [4,9;5,7]*	6,2 [5,5 0;6,7]
КЭС (%)	74,1 [69,0;76,1]*	80,0 [77,5;82,0]
ПБПЗ (мин)	121,0 [112,0;128,0]*	86,0 [75,0;90,0]
ФБС (% от ОВС)	60,0 [55,0;68,1]*	38,0 [34,0;42,2]
ФМС (% от ОВС)	40,0 [34,0;44,1]*	62,0 [58,0;64,4]
ИАГ (эпизод/час)	24,0 [23,0;26,2]*	14,5 [13,0;17,2]
Среднее значение SpO_2 (%)	84,0 [79,0;86,2]*	89,3 [88,0;91,1]
Средняя длительность ОА (с)	24,0 [22,6; 27,0]*	16,9 [15,0; 20,0]
Доля храпа ОВС (%)	50,5 [49,8; 61,0]*	43,0 [41,2; 52,0]

* $p<0,05$ – между группами

ИМТ составил 35,3 кг/м², а спустя 6 месяцев – 34,5 кг/м² ($p=0,05$), в группе 2 до изменения терапии – 36,8 кг/м², а через 6 месяцев лечения – 32,1 кг/м² ($p=0,021$). Таким образом установлено, что у пациентов двух групп отмечается улучшение компенсации углеводного обмена, а в группе 2 регистрируется снижение ИМТ на 13% от исходного значения.

Показатели структуры сна при сравнении данных в таблице 2 достоверно различались. В группе 2 отмечается более продолжительное ОВС (6,2 часа против 5,6 часа, $p=0,031$), повышение КЭС (80,0% против 74,1%, $p=0,028$), сокращение ПБПЗ (86,0 мин. против 121,0 мин, $p=0,001$), уменьшение представленности ФБС (38,0% против 62,0%, $p=0,001$).

При проведении корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена в группе 2 отмечается взаимосвязь ОВС и ФБС с ИМТ ($r=-0,516$ и $r=0,672$, соответственно, $p<0,05$) и уровнем HbA1c ($r=-0,470$ и $r=0,515$, соответственно, $p<0,05$).

Анализ респираторного мониторинга позволил установить, что ИАГ в группе 2 ниже показателя группы 1 на 9,5 эпизодов в час (14,5 эпизод/час против 24,0 эпизод/час, $p=0,002$), и медиана значения в группе 2 соответствует СОАС легкой степени. Среднее значение SpO₂ выше в группе 2 – 89,3% против 84,0% ($p=0,041$), также в указанной группе отмечается сокращение средней длительности эпизодов ОА (16,9 эпизод/час против 24,0 эпизод/час, $p=0,021$). Достоверно снизилась и доля храпа в группе 2 при сравнении с показателями группы 1 (43,0% против 50,5% от ОВС, $p=0,042$).

Таким образом, нами установлено, что у пациентов, принимающих комбинацию метформина и эмпаглифлозина в допустимых терапевтических дозировках в течение 6 месяцев, отмечается улучшение показателей ПСГ. Регистрируется снижение степени тяжести СОАС со средней степени (26,5 эпизод/час) до легкой степени (ИАГ 14,5 эпизод/час, $p=0,001$), отмечается улучшение среднего значения SpO₂ (с 79,3% до 89,3%, $p=0,021$),

сокращение эпизодов ОА (с 27,9 с до 16,9 с, $p=0,014$), уменьшение длительности звукового феномена – храпа (с 61% до 43% от ОВС, $p=0,001$).

Результаты нашего исследования согласуются с данными других исследований, в которых применение различных препаратов из группы ингибиторов натрийглюкозного котранспортера 2 типа приводило к улучшению течения СОАС у пациентов с СД 2 типа и ожирением, а также к снижению риска развития СОАС при сочетании СД 2 типа и ожирения [9, 10, 11].

Указанные изменения свидетельствуют об улучшении показателей структуры сна, пролонгировании дельта-сна, что имеет значение для восстановления физической активности организма, регуляции синтеза белков, нуклеиновых кислот, интерлейкинов, соматотропного гормона, пролактина [5, 6]. Сокращение представленности поверхностного сна, приближение данного показателя к физиологической общепринятой норме 25% [12], оказывает влияние на эмоциональную сферу, психологический статус, консолидацию памяти, позволяет увеличить долю медленно-волнового сна в общей структуре ОВС [13, 14, 15].

Сокращение длительности и количества эпизодов ОА сна, повышение насыщения крови кислородом во время сна, несомненно, оказывают положительное влияние на структуру и качество сна пациентов. Увеличение ОВС приводит к сокращению времени бодрствования в постели, нормализация метаболических процессов в организме способствует инициации и пролонгированию сна, а также повышает его эффективность.

Выводы. В исследованных группах пациентов при использовании комбинированной терапии удалось достичь целевых значений гликемии. Достоверное снижение ИМТ получено в группе 2.

В группе 2 также отмечается удлинение ОВС, уменьшение представленности ФБС и увеличение МВС, сокращение ПБПЗ и повышение КЭС. Назначение метформина

(2500 мг/сут) в сочетании с эмпаглифлозином (25 мг/сут) у пациентов с СД 2 типа и СОАС средней степени тяжести в течение 6 месяцев привело к достоверному снижению показателей ИАГ, повышению SpO₂, уменьшению длительности ОА сна. Полученные на фоне лечения показатели соответствуют СОАС легкой степени, что свидетельствует об уменьшении тяжести СОАС и позволяет считать предпочтительной данную схему лечения пациентов с СД 2 типа при сочетании с СОАС.

Использование метформина (2500 мг/сутки) в сочетании с вилдаглиптином (100 мг/сутки) в течение 6 месяцев не сопровождалось снижением степени тяжести СОАС и досто-

верным улучшением изучаемых параметров сна, диктуя необходимость коррекции СОАС с помощью CPAP-терапии или с помощью хирургических методов лечения.

В данном исследовании продемонстрирована важность правильно выбранной комбинации антигипергликемической терапии (метформин в сочетании с эмпаглифлозином) у пациентов с СД 2 типа и СОАС, учитывающей все эффекты препаратов. Потребность в снижении веса у изучаемой категории лиц, как и нормализация гликемии являются основными задачами лечения, с учетом нежелания либо отказа пациентов от ежедневного использования CPAP-терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bulcun E, Ekici M, Ekici A. *Disorders of glucose metabolism and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnoea syndrome*. Int J Clin Pract. **2012**;66(1):91-97. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02795.x
2. Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, et al. *Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes*. Am J Respir Crit Care Med. **2010**;181(5):507-513. DOI: 10.1164/rccm.200909-1423OC
3. Foster GD, Sanders MH, Millman R, et al. *Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care. **2009**;32(6):1017-1019. DOI: 10.2337/dc08-1776
4. Laaban JP, Daenen S, Léger D, et al. *Prevalence and predictive factors of sleep apnoea syndrome in type 2 diabetic patients*. Diabetes Metab. **2009**;35(5):372-377. DOI: 10.1016/j.diabet.2009.03.007
5. Полужэтов М.Г. *Диагностика и лечение расстройств сна: краткий справ. на основе терминов 3 версии Междунар. классификации расстройств сна 2014 г.* М.: МЕДпресс-информ, **2016**. [Poluektov MG. *Diagnostika i lecheniye rasstroystv sna : kratkiy sprav. na osnove terminov 3 versii Mezhdunar. klassifikatsii rasstroystv sna 2014 g.* Moscow, MEDpress-inform, **2016**. (In Russ)].
6. Полужэтов М.Г. *Сомнология и медицина сна : нац. рук. памяти А. М. Вейна и Я. И. Левина*. М.: Медфорум, **2016**. [Poluektov MG. *Somnologiya i meditsina sna : nats. ruk. pamyati A. M. Veyna i Ya. I. Levina*. Moscow, Medforum, **2016**. (In Russ)].
7. Wang Y, Ai L, Hai B, et al. *Tempol alleviates chronic intermittent hypoxia-induced pancreatic injury through repressing inflammation and apoptosis*. Physiol Res. **2019**;68(3):445-455. DOI: 10.33549/physiolres.934010
8. Fang Y, Zhang Q, Tan J, et al. *Intermittent hypoxia-induced rat pancreatic β -cell apoptosis and protective effects of antioxidant intervention*. Nutr Diabetes. **2014**;4(9):e131. DOI: 10.1038/ntud.2014.28.
9. Bassetti C., Dogas Z., Peigneux P. *ESRS European sleep medicine textbook*. Bonn: VG Bild-Kunst, **2014**.
10. Furukawa S, Miyake T, Senba H, et al. *The effectiveness of dapagliflozin for sleep-disordered breathing among Japanese patients with obesity and type 2 diabetes mellitus*. Endocr J. **2018**;65(9):953-961. DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0545.
11. Tang Y, Sun Q, Bai XY, et al. *Effect of dapagliflozin on obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes: a preliminary study*. Nutr Diabetes. **2019**;9(1):32. DOI: 10.1038/s41387-019-0098-5.
12. Sawada K, Karashima S, Kometani M, et al. *Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes*. Endocr J. **2018**;65(4):461-467. DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0440.

13. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. *Circadian system, sleep and endocrinology*. Mol Cell Endocrinol. **2012**;349(1):91-104. DOI: 10.1016/j.mce.2011.09.003
14. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*, Version 2.2. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, **2015**.
15. Martínez Cerón E, Casitas Mateos R, García-Río F. *Sleep apnea-hypopnea syndrome and type 2 diabetes. A reciprocal relationship?* Arch Bronconeumol. **2015**;51(3):128-139. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.06.017

Поступила в редакцию: 27.07.2020

После доработки: 19.08.2020