

CZU: [616.12-008.331.1+616.379-008.64]-085.225.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.21>

EFECTUL ANTIHIPERTENSIV AL INHIBITORULUI SGLT2 - DAPAGLIFLOZINA LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2

COTELEA Ana, cercetător științific

COCIU Maria, cercetător științific

POPESCU Liuba, dr. șt. med., conf. cercetător

MOISEEVA Anna, dr. șt. med., cercetător științific

CARAUȘ Alexandru, dr. hab. șt. med., profesor cercetător

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica "Hipertensiuni arteriale"

e-mail: anabalana@mail.ru

Rezumat.

Patologiile cronice invalidizante în timp, precum hipertensiunea arterială și diabetul zaharat tip 2 rămân a fi în topul țintelor studiilor și abordărilor la nivel internațional. De aceea, oamenilor de știință, precum și personalului din cadrul bazelor practice nu le rămâne altceva decât să impună dezvoltarea și implementarea noilor preparate, care ar fi în stare să răspundă necesităților acestora. Un pas important ar fi sintetizarea moleculelor medicamentoase cu efecte pozitive în patologii concomitente, care de cele mai multe ori se întâlnesc în perechi sau se completează prin efectele adverse pe care le produc asupra organismului uman. Un astfel de preparat, care este la moment abordat prin prisma multitudinii efectelor benefice – este în plină companie de implementare în tratamentul a mai multor patologii cronice ca- diabet zaharat tip 2, insuficiența cardiacă cronică, insuficiența renală cronică și face parte din grupa inhibitorilor SGLT 2 este dapagliflozina.

Efectul antihipertensiv al dapagliflozinei este relevant și impune o analiză bine documentată în această direcție

Cuvinte cheie: dapagliflozina, hipertensiune arterială, diabet zaharat tip 2.

Резюме. Антигипертензивный эффект ингибитора SGLT2 дапаглифлозина у больных сахарным диабетом 2 типа.

Хронические патологии, которые со временем приводят к инвалидности, такие как гипертония и диабет 2 типа, остаются в числе главных целей международных исследований и подходов. Поэтому учёным, как и сотрудникам практических баз, ничего не остаётся, как навязать разработку и внедрение новых препаратов, способных удовлетворить их потребности. Важным шагом мог бы стать синтез молекул лекарственных средств, оказывающих положительное воздействие при сопутствующих патологиях, которые чаще всего встречаются парами или дополняют друг друга за счёт негативного воздействия, которое они оказывают на организм человека. Таким препаратом, к которому в настоящее время подходят сквозь призму множества полезных эффектов, в полной мере применяется при лечении ряда хронических патологий, таких как сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность и входит в группу ингибиторов SGLT 2 является дапаглифлозин.

Антигипертензивный эффект дапаглифлозина актуален и требует хорошо документированного анализа в этом направлении.

Ключевые слова: дапаглифлозин, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа.

Summary. Antihypertensive effect of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes.

Chronic pathologies that disable over time, such as hypertension and type 2 diabetes, remain among the top targets of international studies and approaches. That's why the scientists, as well as the staff of the practical bases, have nothing left but to impose the development and implementation of the new preparations, which would be able to meet their needs. An important step would be to synthesize drug molecules with positive effects in concomitant pathologies, which most often meet in pairs or complement each other through the adverse effects they produce on the human body. Such a preparation, which is currently approached through the prism of the multitude of positive effects, is in full company of implementation in the treatment of several chronic pathologies such as type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, chronic renal failure and makes part of the group of SGLT 2 inhibitors is the dapagliflozin.

The antihypertensive effect of dapagliflozin is relevant and requires a well-documented analysis in this direction

Key words: dapagliflozin, hypertension, type 2 diabetes.

Dapagliflozina este un preparat – parte componenta a antidiabeticelor orale din grupa inhibitorilor SGLT2. Prin inhibarea farmacologică a co-transportatorilor SGLT2 scade pragul renal la glucoză și prin urmare crește excreția urinară de glucoză, astfel determină micșorarea glicemiei. Cantitatea de glucoză excretată în urină depinde atât de nivelul de glucoză în sânge, cât și de rata de filtrare glomerulară. Rezultatele numeroaselor studii clinice randomizate controlate cu placebo, cu o durată de 12-104 săptămâni, au arătat reduceri semnificative ale hemoglobinei glicate (HbA1c), ducând la o creștere semnificativă a proporției de pacienți care ating țintele HbA1c și o scădere semnificativă a glicemiei a jeun atunci când inhibitorii SGLT2 au fost administrați ca monoterapie sau în combinație față de alte terapii de scădere a glicemiei, inclusiv insulinoterapie, la pacienții cu DZ tip 2. În studiile directe de până la 2 ani, inhibitorii SGLT2 au exercitat o activitate de scădere a glicemiei similară celei cu metformină, sulfoniluree sau sitagliptina. Durabilitatea efectului de scădere a glicemiei al inhibitorilor SGLT2 pare a fi mai bună. Riscul de hipoglicemie a inhibitorului SGLT2 a fost mult mai scăzut comparativ cu cel al sulfoniluree și a fost la fel de scăzut ca cel raportat cu metformină, pioglitazonă sau sitagliptin. Eliminarea crescută a glucozei la nivel renal ajută, de asemenea, la pierderea în greutate și la reducerea tensiunii arteriale. Ambele efecte au fost foarte consistente în cadrul studiilor și reprezintă unele avantaje pentru inhibitorii SGLT2 în comparație cu alți agenți orali de scădere a glicemiei.

Hipertensiunea arterială și diabetul zaharat sunt factori de risc independenți pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare [1]. Riscul pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare în diabetul zaharat tip 2 este de trei ori mai mare decât al pacienților nediabetici. De exemplu, în China, prevalența hipertensiunii arteriale este de aproape 90% în rândul vârstnicilor în vârstă de ≥ 80 de ani, care este principalul factor de risc pentru accident vascular cerebral, infarct miocardic și chiar deces de cauză cardiovasculară. Pacienții cu diabet de tip 2 au adesea hipertensiune arterială, iar incidența hipertensiunii la pacienții cu diabet este de două ori mai mare decât la pacienții fără diabet [2]. Deși, incidența diabetului zaharat și hipertensiunii arteriale cresc anual, ratele de conștientizare, tratament și control ale celor două boli sunt încă scăzute în țări diferite [3,4].

Reducerea tensiunii arteriale la pacienții cu diabet zaharat este asociată cu un risc redus de boală macrovasculară [5,6]. Societatea Europeană de Hipertensiune și Societatea Europeană de Cardiologie recomandă inițierea tratamentului la pacienții cu o

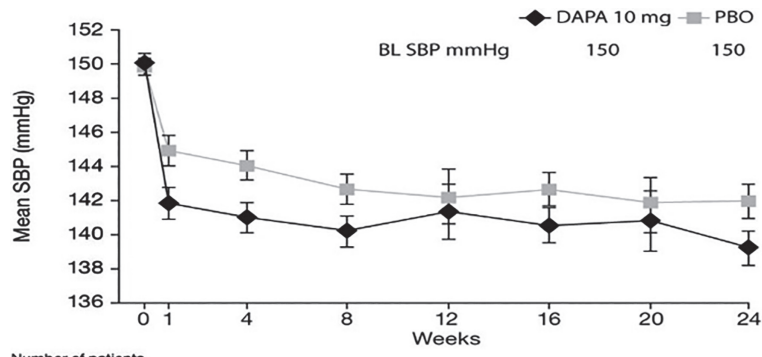
tensiune arterială sistolică (TAS) de ≥ 140 mmHg sau o tensiunea arterială diastolică (TAD) de ≥ 80 mmHg. În plus, Asociația Americană de Diabet și Societatea Europeană de Cardiologie/Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului recomandă realizarea unei TAS de < 140 mmHg la pacienții cu diabet zaharat, deși o valoare mai mică (< 130 mmHg) poate fi adecvat la pacienții mai tineri sau la cei cu boală renală [7,8].

Dapagliflozina este un inhibitor selectiv al co-transportatorului sodiu-glucoză 2 (SGLT2) care îmbunătățește controlul glicemic și reduce greutatea corporală într-o manieră independentă de insulină la pacienții cu DZ tip 2 [9]. Dapagliflozina de asemenea reduce TA la pacienții cu DZ tip 2 [10]. Efectul de scădere a TA poate fi explicat parțial prin diureză osmotică și, eventual, o modificare a echilibrului de sodiu. Există, de asemenea, un indiciu puternic că efectul TA este influențat și de pierderea în greutate [11] sau mai degrabă un echilibru energetic negativ, deoarece efectul complet este vizibil înainte de a fi atinsă pierderea maximă în greutate [12].

Efectul dapagliflozinei asupra tensiunii arteriale a fost evaluat la subiecții normotensivi (< 140 mmHg) și hipertensivi (< 140 mmHg) cu diabet zaharat de tip 2. Datele au fost reunite din 13 studii controlate cu placebo. Pacienții au primit dapagliflozin 10 mg/zi ($n=2360$) ca monoterapie sau în asociere cu alte antihiperglicemice sau placebo ($n=2295$) timp de până la 24 săptămâni.

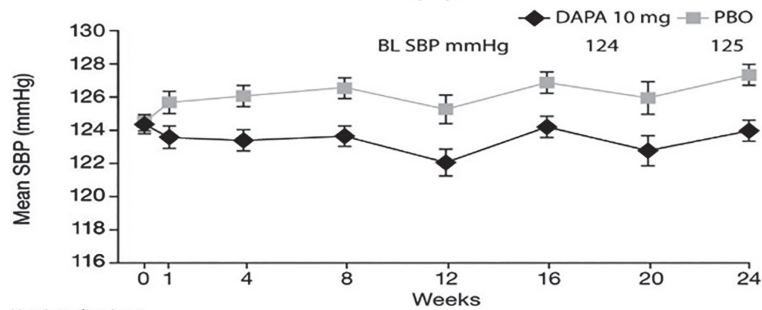
Datele au fost reunite din 13 studii clinice de fază 2b/3 dapagliflozin controlate cu placebo. Fiecare studiu a fost conceput și realizat în conformitate cu principiile etice care au originea în Declarația de la Helsinki și sunt în concordanță cu Conferința Internațională de Armonizare/Buna Practică Clinică, cu cerințele de reglementare aplicabilă și cu politica AstraZeneca privind bioetica medicală.

Obiectivul principal al acestei analize a fost de a evalua efectul dapagliflozinei, în doză de 10 mg/zi asupra TA la pacienții cu DZ tip 2 și TAS inițială > 140 mmHg (hipertensivi) sau TAS inițială ≤ 140 mmHg (normotensivi). Tensiunea arterială inițială a fost determinată printr-o măsurare unică, efectuată în trei prize cu pacientul într-o poziție așezată. Au fost, de asemenea, măsurate frecvența cardiacă și reacțiile ortostatice (definite ca o scădere de > 20 mmHg a TAS sau > 10 mmHg a TAD la transferul de la poziția decubit dorsal la poziția verticală). În plus față de analizele menționate mai sus la subiecții hipertensivi și normotensivi, a fost efectuată o subanaliză a grupului normotensivi format doar din subiecții cu TAS ≤ 120 mmHg pre-tratament pentru a caracteriza în continuare profilului de siguranța a



Number of patients		662	575	640	627	285	579	235	572
DAPA 10 mg									
PBO		631	554	613	594	267	542	224	525

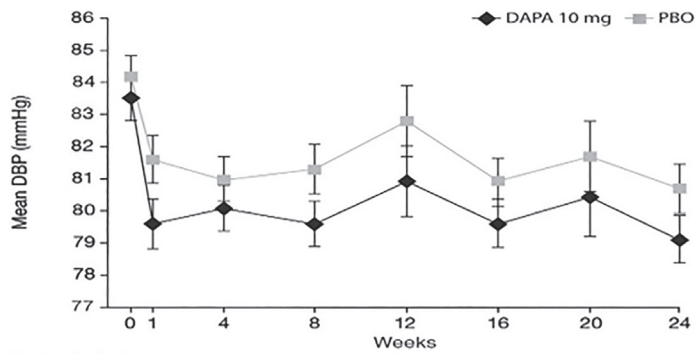
(a)



Number of patients		1632	1365	1583	1549	928	1412	742	1415
DAPA 10 mg									
PBO		1591	1334	1553	1513	859	1372	676	1355

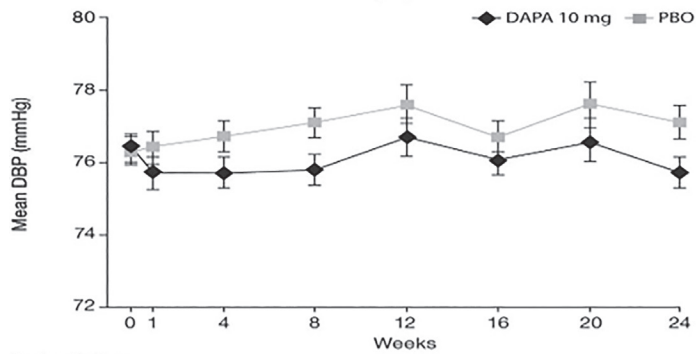
(b)

Figura 1. [13] Variabilitatea tensiunii arteriale sistolice (TAS) în timp la pacienții cu TAS inițială (a) >140 mmHg sau (b) ≤140 mmHg.



Number of patients		662	575	640	627	285	579	235	572
DAPA 10 mg									
PBO		631	554	613	594	267	542	224	525

(a)



Number of patients		1632	1365	1583	1549	928	1412	742	1415
DAPA 10 mg									
PBO		1591	1334	1553	1513	859	1372	676	1355

(b)

Figura 2. [13]. Variabilitatea tensiunii arteriale diastolice (TAD) în timp la pacienții cu tensiune arterială sistolică (TAS) inițială (a) >140 mmHg sau (b) ≤140 mmHg.

dapagliflozinei la pacienții cu TA scăzută. Totodată, mai mulți pacienți cu TAS > 140 mmHg la momentul inițial au fost tratați cu medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale în grupurile tratate cu dapagliflozin și placebo (91,5% și, respectiv, 91,1%), fie din cauza unui diagnostic de hipertensiune arterială, fie din cauza altor indicații, comparativ cu pacienți cu TAS inițială ≤ 140 mmHg (68,2% și respectiv 72,6%). Utilizarea tratamentelor antihipertensive specifice la momentul inițial a fost echilibrată între pacienții tratați cu dapagliflozin și placebo. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocanții receptorilor de angiotensină au fost cel mai frecvent utilizate. Proporția pacienților cu medicamente antihipertensive a rămas stabilă pe următoarea perioadă de tratament de 24 de săptămâni în ambele grupuri (modificare ≤ 1%). După inițierea tratamentului, TAS a scăzut la pacienții hipertensivi atât din grupul de tratament cu dapagliflozin, cât și din grupul placebo în prima săptămână și s-a stabilizat ulterior până în săptămâna a 24-a (Figura 1(a)). TAS la pacienții hipertensivi tratați cu dapagliflozin a scăzut într-o măsură mai mare și a rămas sub cea a grupului placebo pe toată perioada studiului: modificarea medie ajustată cu placebo-scădere [interval de încredere (IC) 95%] a TAS de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost - 3,6 mmHg (de la - 4,9 la - 2,4 mmHg). La subiecții normotensivi, TAS a rămas relativ constantă de-a lungul timpului la pacienții tratați cu dapagliflozin, în timp ce TAS a crescut la pacienții placebo în aceeași perioadă de timp (Figura 1(b)). Modificarea medie ajustată cu placebo-scădere (IC 95%) a TAS de la momentul inițial până la săptămâna 24 cu dapagliflozin a fost de - 2,6 mmHg (-3,4 la -1,8 mmHg) la pacienții non-hipertensivi [13].

Pe parcursul monitorizării TAD, a fost observat un model similar. La pacienții hipertensivi, TAD a scăzut în ambele grupuri de tratament în prima săptămână, rămânând comparativ constantă ulterior până în săptămâna 24 (Figura 2 (a)). Pacienții tratați cu dapagliflozin au prezentat o scădere mai mare față de valoarea inițială a TAD; modificarea TAD corectată cu placebo de la momentul inițial la săptămâna 24 a fost de -1,2 mmHg (-2,0 la -0,4 mmHg)[13].

O altă metaanaliză a pus în valoare efectul antihipertensiv al dapagliflozinei prin evaluarea sistematică a eficacității clinice și siguranței inhibitorului SGLT2 la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială prin colectarea studiilor controlate randomizate publicate anterior asupra inhibitorilor SGLT2 pentru a oferi suport de date pentru inhibitorul SGLT2 ca adjuvant în tratamentul antihipertensiv de primă linie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și hipertensiune arterială [14].

Studiile controlate randomizate care au comparat SGLT2 cu placebo în tratarea diabetului de tip 2 cu hipertensiune arterială au fost examinate strict conform criteriilor de includere și excludere. Obiectivele principale de eficacitate au inclus tensiunea arterială sistolică 24 de ore, tensiunea arterială diastolică 24 de ore, tensiunea arterială sistolică la cabinet și tensiunea arterială diastolică la cabinet.

10 studii randomizate cu 9913 participanți (6293 în grupul SGLT2 și 3620 în grupul de control) au fost incluse pentru analiză. Rezultatele au arătat că SGLT2 ar putea reduce tensiunea arterială sistolică monitorizată dimp de 24 h cu 5,06 mmHg în comparație cu placebo, diferența fiind semnificativ statistic. Astfel s-a concluzionat ca inhibitorul SGLT2 poate controla eficient tensiunea arterială și glicemia și, în general, are o siguranță ridicată. Pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială cu risc scăzut de infecție genitală, inhibitorul SGLT2 trebuie considerat ca un medicament adjuvant pentru un regim antihipertensiv de primă linie[14].

Concluzie:

1. Menținerea tensiunii arteriale și a glicemiei la un nivel ideal este complicată și este necesară terapia combinată cu mai multe medicamente. Prin urmare, tratamentul excesiv trebuie evitat atunci când se întocmește un regim de tratament pentru a reduce apariția evenimentelor adverse medicamentoase. În prezent, alegerea medicamentelor terapeutice pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 complicat cu hipertensiune arterială încă nu are un suport extins.

2. Pentru cei care trebuie să combine mai multe medicamente pentru a scădea tensiunea arterială, inhibitorul SGLT2 poate fi considerat opțiunea preferată pentru a reduce leziunile cardiace și renale, exercitând în același timp efectul dublu de scădere a glucozei și a tensiunii arteriale și evitând supratratamentul cu medicamente.

Bibliografie:

- Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):110–116.i: 10.2174/1570161117666190405165151. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Lan C, Qianyu F, Longhua Z, Yuqin F, Fenfen L, Yuanyuan F, et al. Effect of SGLT-2 inhibitor, empagliflozin, on blood pressure reduction in Chinese elderly hypertension patients with type 2 diabetes and its possible mechanisms. *Sci Rep*. 2022;12(1):3525. doi: 10.1038/s41598-022-07395-x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Roumie CL, Hung AM, Russell GB, Basile J, Kreider KE, Nord J, et al. Blood pressure control and the association

with diabetes mellitus incidence: results from SPRINT randomized trial. *Hypertension*. 2020;75(2):331–338. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12572. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

4. Chen G, McAlister FA, Walker RL, Hemmelgarn BR, Campbell NR. Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(5):891–897. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162446. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

5. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 713–720

6. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703–713.

7. Standards of medical care in diabetes–2014. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl. 1): S14–S80.

8. Paneni F. 2013 ESC/EASD guidelines on the management of diabetes and cardiovascular disease: established knowledge and evidence gaps. *Diab Vasc Dis Res* 2014; 11: 5–10

9. List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 650–657.

10. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med* 2013; 11: 43

11. Dornfeld LP, Maxwell MH, Waks AU, et al. Obesity and hypertension: long-term effects of weight reduction on blood pressure. *Int J Obes* 1985; 9: 381–389

12. Sjostrom CD, Peltonen M, Sjostrom L. Blood pressure and pulse pressure during long-term weight loss in the obese: the Swedish Obese Subjects (SOS) Intervention Study. *Obes Res* 2001; 9: 188–195.

13. C David Sjöström¹, Peter Johansson¹, Agata Ptaszynska², James List^{2,3} and Eva Johnsson¹, Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes, *Diabetes & Vascular Disease Research* 2015, Vol. 12(5) 352–358

14. Qin Zhang¹, Siyuan Zhou¹ and Lijun Liu^{2*}, Efficacy and safety evaluation of SGLT2i on blood pressure control in patients with type 2 diabetes and hypertension: a new meta-analysis, Zhang et al. *Diabetology & Metabolic Syndrome* (2023) 15:118