Віддалені результати лікування хворих на цукровий діабет 2 типу препаратом групи інгібіторів натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу

Кравчун Н. О., Земляніцина О. В., Дунаєва І. П., Дорош О. Г.

Інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу (іНЗКТГ2) являються препаратами, які захищають від серцево-судинних захворювань та летальності пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу різних вікових груп із наявністю коморбідної патології та численних ускладнень. Величезна кількість досягнутих результатів може варіювати у різних випадках, але вже існуючі дані засвідчують важливість і необхідність призначення таких інноваційних препаратів, як іНЗКТГ2.

Мета дослідження. *Простеження віддалених результатів впливу комбінованої терапії дапагліфлозином та метформіном на стан вуглеводного, ліпідного та білкового обмінів, показників печінкових проб та синтетичної функції печінки у хворих на ЦД 2 типу, представників Української популяції*

Матеріали та методи. *У дослідженні прийняли участь 60 хворих на ЦД 2 типу, з них 34 чоловіка та 26 жінок. Середній вік хворих склав (57,52 ± 0,96) років. У 39 (65,0 %) хворих ЦД був середньої тяжкості, у 21 (35,0 %) – важкого ступеня тяжкості. У 11 хворих (18,3 %) спостерігалась інсулінозалежність. Терапія хворих на ЦД 2 типу включала додержання дієтичних рекомендацій, а саме, нутрієнтну корекцію та призначення таблетованих пероральних цукрознижуючих засобів: дапагліфлозину в добовій дозі 10 мг та метформіну у добовій дозі від 1500 до 2000 мг, 11 хворим поряд з таблетованими цукрознижувальними препаратами додатково був призначений інсулін. Всім хворим проводили визначення рівня вуглеводного, ліпідного та білкового обмінів, показників печінкових проб та синтетичної функції печінки.*

Результати. *Тривале лікування дапагліфлозином в сполученні з метформіном хворих на ЦД 2 типу показало її ефективність. Виявлено поліпшення показників вуглеводного, ліпідного та білкового обмінів, показників печінкових проб та синтетичної функції печінки у хворих на ЦД 2 типу, представників Української популяції.*

Висновки. *Обгрунтовано доцільність застосування комбінації препарату дапагліфлозин в сполученні з метформіном в якості цукрознижуючої терапії протягом тривалого періоду хворим на ЦД 2 типу.*

Ключові слова: *цукровий діабет 2 типу, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу, лікування*

Кравчун Н. О., д. мед. н., проф.

Державна установа "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України", м. Харків

Земляніцина О. В.

Державна установа "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України", м. Харків

Дунаєва І. П.

Харківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків

Дорош О. Г.

Державна установа "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України", м. Харків

Актуальність

За даними рекомендацій Американського Коледжу ендокринологів, 2020 [1] для хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу і встановленими атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями або ознаками високого ризику серцево-судинних ускладнень або серцевою недостатністю призначаються інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу (іНЗКТГ2) або агоністи глюкагоноподібного пептиду (ГПП) 1 із доказаною користю для серцево-судинної системи та рекомендуються у складі гіпоглікемічної терапії незалежно від рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c).

Натепер безпека усіх цукрознижувальних препаратів визначається з боку кардіоваскулярного ризику. У масштабних клінічних дослідженнях доведена кардіоваскулярна ефективність найперспективнішої групи препаратів – іНЗКТГ2 [2-7].

Поєднання ЦД і кардіоваскулярних захворювань є дуже актуальною проблемою сучасності медичної науки. Численними дослідженнями доведено, що у хворих на ЦД може розвинутися серцева недостатність, яка виникає внаслідок як атеросклеротичних, так і атеросклеротично-незалежних механізмів. Дослідників-медиків дуже занепокоює той факт, що практично у 30 % хворих серцева недостатність залишається недіагностованою, а більша частина пацієнтів із серцевою недостатністю мають збережену фракцію викиду [8-11]. Виявляється недіагностована серцева недостатність частіше у жінок, у хворих із надмірною масою тіла, ожирінням, пацієнтів похилого віку [13, 14].

Як відомо, група іНЗКТГ2 або гліфлозини зменшують рівень артеріального тиску за допомогою осмотичного діурезу, так як мають глюкозуричний ефект, а також володіють декількома потенційними механізмами, завдяки яким здатні забезпечувати позитивний вплив на серцево-судинну систему, а саме, зниження інсулінорезистентності (ІР), глюкозотоксичності, зменшення накопичення натрію, зниження рівня окисного стресу та запалення, що сприяє покращенню ендотеліальної функції та зменшенню жорсткості артерій.

Результатами великих міжнародних досліджень підтверджений позитивний вплив дапагліфлозину та інших іНЗКТГ2 на серцево-судинну систему. У дослідженні реальної клінічної практики «CVD-REAL», де було залучено більше, ніж 300 тисяч пацієнтів із 6 країн світу, встановлено, що застосування іНЗКТГ2 у порівнянні з іншими цукрознижуючими препаратами сприяло зменшенню смертності від будь яких причин з приводу серцевої недостатності на 46 %, а ризик госпіталізації з вищезазначеного приводу зменшився на 39 % [4, 15].

Аналогічні результати отримано у дослідженні «CVD-REAL2», де прийняли участь 470 тисяч пацієнтів, 73 % з яких не мали підтверджених кардіоваскулярних захворювань. Дапагліфлозин, який отримували 75 % пацієнтів, зменшував кількість усіх летальних випадків на 49 % у порівнянні з іншими цукрознижуючими препаратами і на 36 % рівень госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Частота інфаркту міокарду зменшилася на 19 %, а мозкового інсульту – на 32 % завдяки застосуванню іНЗКТГ2 [4, 16].

Дуже важливим є те, що дапагліфлозин проявляє багатокомпонентний вплив: не тільки знижує рівень глікемії, масу тіла, збільшує діурез, сприяючи помірному зменшенню артеріального тиску, але й демонструє антифіброзну активність при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП). Так, в експерименті на тваринах було доведено зниження маркерів системного запалення (пригнічення активності маркерів ендоплазматичного ретикулярного стресу, вмісту ФНП-α, активності макрофагів і Т-клітин у білій жировій тканині та печінці) [17]. Разом з тим, досвід застосування препаратів цієї групи для зниження ступеня фіброзу у людей, хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП, є обмеженим. Натепер представлені лише дані поодиноких досліджень щодо позитивного впливу препаратів групи іНЗКТГ2 на перебіг НАЖХП та їх антифібротичного ефекту у хворих на ЦД 2 типу [18-20].

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідження

DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) було оцінено безпеку застосування препарату форксіга. Вищевказане дослідження щодо серцево-судинних наслідків на тлі застосування іНЗКТГ2 на теперішній час є самим найбільшим. При його проведенні оцінювали прийом препарату дапагліфлозин у порівнянні з плацебо у період протягом

5 років у більше ніж 17 тисяч дорослих із ЦД 2 типу з 33 країн світу та аналізували розвиток серцево-судинних подій, які характеризувалися наявністю одразу декількох факторів кардіоваскулярних захворювань або встановленою серцево-судинною патологією. Результати великомасштабного дослідження DECLARE-TIMI 58 представляють дуже великий інтерес для вчених та лікарів, оскільки вони стосуються не тільки пацієнтів із наявними кардіоваскулярними захворюваннями, а й хворих із факторами ризику їх розвитку, а це практично кожний другий пацієнт із ЦД 2 типу [21-25].

Ще у одному дослідженні щодо впливу на серцево-судинні події – DEFINE-HF (Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Patients With Heart Failure – «Вплив дапагліфлозину на симптоми та біомаркери у пацієнтів із серцевою недостатністю») [26] продемонстровано покращення стану здоров'я, що було пов'язано із серцевою недостатністю, згідно із показниками Канзанського опитувальника для пацієнтів із кардіоміопатією, у пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду, які отримували іНЗКТГ2. Певна невизначеність залишається стосовно користі при серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду, що буде розглянуто при тривалих великих випробуваннях DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure – «Оцінка впливу дапагліфлозину на покращення життя пацієнтів із серцевою недостатністю із збереженою фракцією викиду») [2] та EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction – «Випробування для оцінки ефектів емпагліфлозину у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду») [28-32]. Таким чином, можна зробити висновок, що іНЗКТГ2 – препарати, які захищають від серцево-судинних захворювань та летальності пацієнтів із ЦД 2 типу різних вікових груп із наявністю коморбідної патології та численних ускладнень. Величезна кількість досягнутих результатів може варіювати у різних випадках, але вже існуючі дані засвідчують важливість і необхідність призначення таких інноваційних препаратів, як іНЗКТГ2.

Отже метою даного дослідження стало простеження віддалених результатів впливу комбінованої терапії дапагліфлозином та метформіном на стан вуглеводного, ліпідного та білкового обмінів, показників печінкових проб та синтетичної функції печінки у хворих на ЦД 2 типу, представників Української популяції.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилось 60 хворих на ЦД 2 типу, з них 34 чоловіка та 26 жінок. Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні у клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». Середній вік хворих склав (57,52 ± 0,96) років. У 39 (65,0 %) хворих ЦД був середньої тяжкості, у 21 (35,0 %) – важкого ступеня тяжкості. У 11 хворих (18,3 %) спостерігалась інсулінозалежність.

Терапія хворих на ЦД 2 типу включала додержання дієтичних рекомендацій, а саме, нутрієнтну корекцію – при розробці дієтичних рекомендацій для пацієнтів, хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП за основу брали склад кінцевих продуктів глікування (КПГ) в продуктах харчування (середньодобова норма споживання продуктів з вмістом КПГ складала (14700 ± 580) кіло/Од/доб), запропонованих Американською асоціацією харчування, оцінювали вміст КПГ лише тих продуктів харчування, які споживаються Українською популяцією, при цьому використовували типові для неї методи кулінарної обробки і величину КПГ виражали для кожного примірника їжі як КПГ кОд/100 г

їжі; призначення таблетованих пероральних цукрознижуючих засобів: дапагліфлозину в добовій дозі 10 мг та метформіну у добовій дозі від 1500 до 2000 мг, 11 хворим поряд з таблетованими цукрознижувальними препаратами додатково був призначений інсулін.

Аналіз клініко-біохімічних показників включав визначення показників глікемії протягом доби, в тому числі глікемії крові натще (ГКн), постпрандіальної глікемії (ГКпп) глюкозооксидазним методом за допомогою експрес-аналізатора «Biosen C line», також проводився розрахунок показників середньодобової глікемії (ГКср), амплітуди глікемії, HbA1c колориметричним методом.

Рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) в крові визначали імунохемілюмінесцентним методом за допомогою набору Insulin Elisa, («ELISA» DRG Diagnostics, США). За допомогою вдосконаленої моделі HOMA-калькулятора розраховували індекс ІР (HOMA2-IR).

Дослідження концентрації загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) проводили ферментативним колориметричним методом: при визначенні ЗХС та ТГ за допомогою наборів фірми «СпайнЛаб» (Харків, Україна) з використанням аналізатора Флюорат-02-АВЛФ-Т, при визначенні ХС-ЛПВЩ – із використанням набору фірми ЗАТ «СпайнЛаб» (Харків, Україна). Концентрації холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ) та коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали розрахунковим методом за загальноприйнятими формулами.

Визначення загального білірубіну проводилося методом Йєндрашика на апаратах Флюорат-02-АВЛФ-Т та Фотометр РМ 2111-У «Солар», дослідження тимолової проби та активності ЛФ у сироватці крові проводили за методом Мак-Лагана; активність аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ) у сироватці крові визначали методом Рейтман-Френкеля на апаратах Флюорат-02-АВЛФ-Т і Фотометр РМ 2111-У «Солар». Перерахунок АсАТ – 1 мкмоль/л в секунду = 1 ОД/л.

Загальний білок у сироватці крові визначали біуретовим методом, фракційного складу білків сироватки крові – турбодіметричним методом; креатинін, сечовину крові – методом Поппера.

Під час клінічного дослідження дотримувалися передбачених у таких випадках заходів безпеки для здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності та морально-етичних норм, відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини (1964), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України, дозволу Комісії з медичної етики при Державній установі "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України".

Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою пакету статистичних програм "Statistica 8,0" (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel-2003. Кількісні ознаки при нормальному розподілі були представлені у вигляді середнє ± стандартна помилка середнього (M±m), для порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стьюдента. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення. Зменшення ІР та поліпшення глікемічного контролю – це основні результати, які очікуються від застосування цукрознижуючих препаратів. В той же час, до цих препаратів на тепер пред'являються великі вимоги, а саме, поряд із зниженням глікемії крові вони повинні не тільки не викликати серцево-судинних ускладнень та катастрофа й попереджати їх виникнення, і не здійснювати негативний вплив на внутрішні органи пацієнтів, зокрема печінку та нирки, тощо, а за можливості й мати органопротективний ефект. Саме все вищезазначене становить інтерес щодо використання комбінації метформіну та дапагліфлозину у пацієнтів із ЦД 2 типу.

У пацієнтів, що знаходились під наглядом на протязі 1 року, динаміка показників

вуглеводного обміну на тлі лікування дапагліфлозином в поєднанні із метформіном наведена в таблиці 1.

Із наведених даних видно, що середні показники вуглеводного обміну у пацієнтів із ЦД 2 типу знаходилися у стані декомпенсації. На тлі проведеної терапії відмічена позитивна достеменна динаміка зниження їх рівнів, а саме: показників глікемії натще серце, постпрандіальної, середньодобової та рівнів HbA1c, IPI і індексу HOMA2-IR (p<0,001; p<0,05; p<0,01; p<0,001; p<0,05; p<0,01, відповідно). Амплітуда глікемії знижувалася, але достеменної відмінності не встановлено. Статистично значуще зниження IPI засвідчує тенденцію до зниження інсулінорезистентності та збільшення чутливості до інсуліну, згідно розрахункового індексу HOMA.

Також при аналізі в ході дослідження віддалених результатів застосування дапагліфлозину в сполученні із метформіном засвідчує позитивну динаміку показників печінкових проб у пацієнтів із ЦД 2 типу (табл. 2).

В результаті встановлено достеменне зниження показників трансаміназ та коефіцієнту де Рітіса (p<0,001; p<0,001 і p<0,05, відповідно) на тлі застосування терапії дапагліфлозином в сполученні з метформіном протягом року. Рівні загального білірубіну та тимолової проби теж мали тенденцію до зниження, але достеменної різниці не встановлено. Вищезазначене свідчить про позитивний вплив комбінації дапагліфлозину та метформіну на показники печінкових проб.

Простежений вплив вищевказаної комбінації препаратів на показники ліпідного обміну у хворих на ЦД 2 типу (табл. 3).

На тлі тривалої терапії дапагліфлозином в сполученні з метформіном відзначалася позитивна динаміка відносно достеменно-

Таблиця 1. Показники вуглеводного обміну у хворих на цукровим діабетом 2 типу на фоні тривалої терапії дапагліфлозином в сполученні з метформіном

Показники	Група та кількість обстежених, n=60	
	до лікування	після лікування
ЦКн, ммоль/л	11,94±0,45	8,37±0,44 p<0,001
ЦКпп, ммоль/л	12,08±0,52	10,50±0,49 p<0,05
Амплітуда глікемії, ммоль/л	5,11±0,38	5,04±0,33
ЦК ср, ммоль/л	11,24±0,37	9,73±0,38 p<0,01
HbA1c, %	8,24±0,13	7,41±0,14 p<0,001
IPI, мкОд/мл	19,78±1,72	14,12±1,68 p<0,05
HOMA2-IR, ум. од.	3,06±0,1	2,04±0,3 p<0,01

Примітка: p – значущість різниць між показниками до та після лікування за t-критерієм Ст'юдента.

Таблиця 2. Показники печінкових проб у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу на фоні тривалої терапії дапагліфлозином в сполученні з метформіном

Показники	Група та кількість обстежених, n=60	
	до лікування	після лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	14,07±0,82	13,21±0,79
Тимолова проба, Од	4,92±0,39	4,75±0,42
АсАТ, Од/л	38,72±1,22	31,14±1,19 p<0,001
АлАТ, Од/л	58,12±2,66	47,38±1,99 p<0,001
АсАТ/АлАТ	0,79±0,04	0,66±0,04 p<0,05

Примітка: p – значущість різниць між показниками до та після лікування за t-критерієм Ст'юдента.

Таблиця 3. Показники ліпідного обміну на фоні тривалої терапії дапагліфлозином в сполученні з метформіном

Показники	Група та кількість обстежених, n=60	
	до лікування	після лікування
ЗХС, ммоль/л	7,41±0,23	5,76±0,22 p<0,001
ТГ, ммоль/л	2,48±0,19	1,55±0,17 p<0,01
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,21±0,04	1,38±0,04 p<0,01
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,63±0,18	2,62±0,17 p<0,001
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	1,09±0,13	0,79±0,13
КА	3,75±0,34	3,04±0,32

Примітка: p – значущість різниць між показниками до та після лікування за t-критерієм Ст'юдента.

я 4. Динаміка показників білкового обміну тичної функції печінки у хворих на цукровий діабет а фоні тривалої терапії дапагліфлозином в сполученні рміном

Показник	Група та кількість обстежених, n=60	
	до лікування	після лікування
ний білок, г/л	77,68±0,35	81,22±0,36
ін, %	54,31±0,47	55,17±0,44
н α1, %	4,99±0,12	5,15±0,13
н α2, %	11,21±0,11	11,31±0,10
лін, %	12,17±0,22	12,37±0,23
н γ, %	15,05±0,16	14,89±0,17
, мг	11,91±0,17	11,62±0,15
оген, г/л	2,94±0,04	2,89±0,03
мбіновий %	98,05±0,49	98,69±0,47
цити, 10^9/л	264,45±3,19	282,38±3,16 p<0,001

ка: p – значущість різниць між показниками до та після я за t-критерієм Ст'юдента.

го зниження рівнів ЗХС, ТГ, ХС-ЛПНЩ та підвищення рівня ХС-ЛПВЩ (p<0,001; p<0,01; p<0,01 та p<0,001, відповідно). Рівні ХС-ЛПДНЩ та КА знижувалися, але не достеменної різниці не виявлено.

З урахуванням важливості оцінки стану білково-синтетичної функції печінки на тлі тривалого (1 рік) застосування дапагліфлозину в сполученні з метформіном проведено визначення параметрів білкового обміну (табл. 4).

Достеменне збільшення вмісту загального білка та тромбоцитів (p<0,001), а також покращення інших показників білково-синтетичної функції печінки свідчить про її поліпшення, що демонструє позитивний ефект отримуючої цукрознижуючої терапії через рік після початку лікування.

Таким чином, аналіз отриманих результатів на тлі тривалого лікування дапагліфлозином в сполученні з метформіном хворих на ЦД 2 типу показав її ефективність. Виявлено поліпшення показників вуглеводного, ліпідного та білкового обмінів, показників печінкових проб та синтетичної функції печінки у хворих на ЦД 2 типу, представників Української популяції.

Висновки

1. Тривале застосування дапагліфлозину в сполученні з метформіном сприяло поліпшенню показників вуглеводного обміну, зокрема статистично значуще зниження ІРІ свідчить про тенденцію до зниження інсулінорезистентності і збільшення чутливості до інсуліну, згідно розрахункового індексу HOMA.
2. Достеменне зниження показників трансаміназ та коефіцієнту де Рітіса (p<0,001; p<0,001 і p<0,05, відповідно) і тенденція до зниження рівнів загального білірубіну та тимолової проби свідчить про позитивний вплив комбінації дапагліфлозину та метформіну на показники печінкових проб у хворих на ЦД 2 типу.
3. Відзначена позитивна динаміка відносно достеменного зниження рівнів ЗХС, ТГ, ХС-ЛПНЩ та підвищення рівня ХС-ЛПВЩ (p<0,001; p<0,01; p<0,01 та p<0,001, відповідно). Достеменне збільшення вмісту загального білка та тромбоцитів (p<0,001), а також покращення інших показників білково-синтетичної функції печінки свідчить про її поліпшення на тлі тривалого застосування дапагліфлозину та метформіну у хворих на ЦД 2 типу.
4. Обгрунтовано доцільність застосування комбінації препарату дапагліфлозин в сполученні з метформіном в якості цукрознижуючої терапії протягом тривалого періоду хворим на ЦД 2 типу.

Література

1. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 executive summary / J. G. Alan, H. Yehuda, G. Grunberger et al. Endocr Pract. 2020;26 (1): 107-139. doi: 10.4158/CS-2019-0472.
2. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis / K. I. Birkeland, M. E. Jørgensen, B. Carstensen et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(9):709-717. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30258-9.

3. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study / F. Persson, T. Nyström, M. E. Jørgensen et al. Diabetes Obes Metab. 2018; 20(2):344-351. doi: 10.1111/dom.13077.
4. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study / M. Kosiborod, C.S.P. Lam, S. Kohsaka et al. J Am Coll Cardiol. 2018;12: 71(23):2628-2639. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.009.
5. SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes: Do they differ or there is a class effect? New insights from the EMPA-REG OUTCOME trial and the CVD-REAL Study / G. Kyriakos, L. V. Quiles-Sanchez, A. Garmpi et al. Curr Cardiol Rev. 2019; 29: 12-24. doi: 10.2174/1573403X15666190730094215.
6. SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk in Diabetes Mellitus: A Comprehensive and Critical Review of the Literature / K. Imprialos, C. Faselis, C. Boutari et al. Curr Pharm Des. 2017; 23(10):1510-1521. doi: 10.2174/1381612823666170124123927.
7. Vallon V., Thomson S. C. Diabetes mellitus: Cardiovascular and renal benefits of SGLT2 inhibition: insights from CANVAS. Nat Rev Nephrol. 2017;13(9):517-518. doi: 10.1038/nrneph.2017.113
8. Wang J., Xu Y. Letter by Wang and Xu Regarding Article, "Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks". Circulation. 2019;15:140(16):e722-e723. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041840.
9. Strain W. D., Paldánius P. M .Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. Cardiovasc Diabetol. 2018;18:17(1):57. doi: 10.1186/s12933-018-0703-2.
10. Petrie J. R., Guzik T. J., Touyz R. M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. Can J Cardiol. 2018;34(5):575-584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
11. Wu L., Gunton J. E. The Changing Landscape of Pharmacotherapy for Diabetes Mellitus: A Review of Cardiovascular Outcomes. Int J Mol Sci. 2019; 20(23):5853. doi: 10.3390/ijms20235853.
12. Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: Results from the CVD-REAL study / M. Kosiborod, K. I. Birkeland, M. A. Cavender et al. Diabetes Obes Metab. 2018;20(8):1983-1987. doi: 10.1111/dom.13299.
13. Association of obesity with heart failure outcomes in 11 Asian regions: A cohort study / C. Chandramouli, W. T . Tay, N. S. Bamadhaj. et al. PLoS Med. 2019; 16(9):e1002916. doi: 10.1371/journal.pmed.1002916.
14. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus / K. Iglay, H. Hannachi, P. Joseph Howie et al. Curr Med Res Opin. 2016;32(7):1243-52. doi: 10.1185/03007995.2016.1168291.
15. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors) / M. Kosiborod, M. A. Cavender, A. Z. Fu et al. Circulation. 2017;136(3):249-259. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
16. SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: An Analysis of CVD-REAL / M. A. Cavender, A. Norhammar, K. I. Birkeland et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(22):2497-2506. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.085.
17. Ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, exhibits a prophylactic effect on hepatic steatosis and fibrosis induced by choline-deficient I-amino acid-defined diet in rats / Y. Hayashizaki-Someya, E. Kurosaki, T. Takasu et al. Eur J Pharmacol. 2015; 754: 19-24.
18. Effectiveness of dapagliflozin in nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes patients compared to sitagliptin and pioglitazone/ A. Koutsovasilis, A. Sotiropoulos, E. Blesta et al. EASD Meeting. Abstract, 11-15 September 2017, Lisbon, Portugal. URL: https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#! resources/effectiveness-of-dapagliflozin-in-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-type-2-diabetes-patients-compared-to-sitagliptin-and-pioglitazone.
19. Effects of Dapagliflozin on Body Composition and Liver Tests in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis Associated with Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective, Open-label, Uncontrolled Study / H. Tobita, S. Sato, T. Miyake et al. Current Therapeutic Research. 2017;87: 13-19.
20. Zemlyanicina O. V. Antifibrotichnij efekt kombinovanoï terapiï dapagliflozinom i metforminom u pacientiv iz cukrovim diabetom 2 tipu ta nealkogol'noyu zhirovoyu hvoroboyu pechinki. Probl. endokrin. patologiï. 2019;2: 27-33. [in Ukraine]. doi:
21. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial / S. D. Wiviott, I. Raz, M. P. Bonaca et al. Am Heart J. 2018;200:83-89. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.012.
22. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial / O. Mosenzon, S. D. Wiviott, A. Cahn et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(8):606-617. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9.
23. Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review / A. Y. Kluger, K. M. Tecson, C. M. Barbin et al. Rev Cardiovasc Med. 2018;19 (2):41-49. doi: 10.31083/j.rcm.2018.02.907.
24. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics / I. Raz, O. Mosenzon, M. P. Bonaca et al. Diabetes Obes Metab. 2018;20(5):1102-1110. doi: 10.1111/dom.13217.
25. Sokolova L. K. Cukrovij diabet i kardiovaskulyarnij rizik: vibir optimal'noï cukroznizhuyuchoï terapiï. Zdorov'ya Ukraïni. 2019;1 (45): 27-28.
26. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINEHF trial / M. E. Nassif, S. Windsor, F. Tang et al. Circulation. 2019; 140: 1463-1476.
27. Williams D. M., Evans M. Dapagliflozin for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Will the DELIVER Study Deliver? Diabetes Ther. 2020; 11: 2207-2219. https://doi.org/10.1007/s13300-020-00911-0.
28. Williams D. M., Evans M. Are SGLT-2 inhibitors the future of heart failure treatment? The EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced Trials. Diabetes Ther. 2020;11:1925-34. https://doi.org/10.1007/s13300-020-00889-9.
29. Packer M., Butler J., Filippatos G. S. et al. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. Eur J Heart Fail. 2019; 21:1270-1278. doi:10.1002/ejhf.1536.
30. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial / S. D. Anker, J. Butler, G. S. Filippatos et al. Eur J Heart Fail. 2019; 21: 1279-1287. doi:10.1002/ejhf.1596.
31. Cost-effectiveness of dapagliflozin in chronic heart failure: an analysis from the Australian healthcare perspective / F. Savira, B. H. Wang, A. R. Kompa et al. Eur J Prev Cardiol. 2020. https://doi.org/10.1177/2047487320938272.
32. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Arnott, Q. Li, A. Kang et al. J Am Heart Assoc. 2020; 9 (3): e014908. doi: 10.1161/JAHA.119.014908.

Long-term results of treatment of patients with type 2 diabetes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors

Kravchun N.O., Zemlyanitsyna O.V., Dunaeva I.P., Dorosh O.G.

Abstract

Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors are medications that protect against cardiovascular diseases and mortality in patients with diabetes mellitus (DM) type 2 of different age groups with the presence of comorbid pathology and numerous complications. Huge data of results achieved may vary in different cases, but already existing data testify the importance and necessity of prescribing such innovative medications as SGLT2. The aim of the study. Tracking the long-term results of the combined therapy of dapagliflozin and metformin on the state of carbohydrate, lipid and protein metabolism, indicators of liver function in patients with type 2 diabetes, representatives of the Ukrainian population.

Materials and methods: 60 patients with type 2 diabetes took part in the study, 34 of them were men and 26 — women. The average age of the patients was (57.52 ± 0.96) years. 39 (65.0%) patients had diabetes of moderate severity, hundred, in 21 (35.0%) – of severe diabetes. Insulin dependence was observed in 11 patients (18.3%). Therapy of patients with type 2 diabetes included adherence to dietary recommendations, namely, nutritional correction and prescription of tableted oral hypoglycemic agents: dapagliflozin in a daily dose 10 mg and metformin in a daily dose of 1,500 to 2,000 mg, in 11 patients along with tableted sugar-lowering insulin was additionally prescribed as a general medication. Levels were determined for all patients of carbohydrate, lipid and protein metabolism, indicators of liver function.

The results. Long-term treatment with dapagliflozin in combination with metformin in patients with type 2 diabetes showed its effectiveness. An improvement in the indicators of carbohydrate, lipid and protein metabolism was found, indicators of liver tests and liver synthetic function in patients with type 2 diabetes, representatives of Ukrainian population.

Conclusions. The expediency of using the combination of dapagliflozin in combination with with metformin as hypoglycemic therapy for a long period in patients with type 2 diabetes.

Keywords: type 2 diabetes, Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors, treatment.