ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

Терапія

УДК: 616.12-008.331.1+616.379-008.64]-008.9-085.245-07

ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ НАТРІЙ-ЗАЛЕЖНОГО КОТРАНСПОРТЕРУ ГЛЮКОЗИ 2 ТИПУ НА РЕНАЛЬНІ ТА КАРДІОМЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Дунаєва І.П.

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Дане дослідження присвячено вивченню впливу інгібітора Натрій-Залежного КоТранспортеру Глюкози 2 типу (іНЗКТГ2) – дапагліфлозину – на ренальні та кардіометаболічні показники у пацієнтів із поєднанням Артеріальної Гіпертензії (АГ) і Цукрового Діабету 2 типу (ЦД2). Упродовж 12 місяців 77 хворих із коморбідною патологією отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг на добу на тлі базової антигіпертензивної терапії та статинів. Протягом дослідження проводилася комплексна оцінка клініко-біохімічних параметрів, Індексу Маси Тіла (ІМТ), показників функції нирок (цистатин С, β2-мікроглобулін, Ліпокалін, асоційований з Желатиназою Нейтрофілів (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, NGAL), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), а також ехокардіографічних характеристик до початку лікування і після його завершення. У результаті встановлено достовірне покращення контролю глікемії, нормалізацію ліпідного профілю, зниження ІМТ. Виявлено позитивну динаміку ниркових функціональних маркерів та зниження рівня N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide, NT-proBNP), що свідчить про зменшення проявів серцевої недостатності. Також відзначено зворотний розвиток структурних змін серця, покращення насосної і діастолічної функції лівого шлуночка. Отримані результати підтверджують багатовекторну метаболічну, нефропротекторну та кардіопротекторну ефективність дапагліфлозину у лікуванні пацієнтів із поєднаною патологією АГ і ЦД2.

Ключові слова: *дапагліфлозин, нефропротекція, кардіоваскулярний ризик, N-кінцевий фрагмент натрійуретичного пептиду типу B.*

	Цитуйте українською: Дунаєва ІП. Вплив інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу на ренальні та кардіометаболічні показники у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. Медицина сьогодні і завтра. 2025;94(2):10c. In press. https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.2.dun
	Cite in English: Dunaieva IP. The effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on renal and cardiometabolic parameters in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Medicine Today and Tomorrow. 2025;94(2):10p. In press. https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.2.dun [in Ukrainian].

CC BY-NC-SA

Дунаєва І.П., 2025 Dunaieva I.P., 2025

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

Абревіатури

АГ – Артеріальна Гіпертензія;

ВТС ЛШ – Відносна Товщину Стінки Лівого Шлуночка;

ДАТ – Діастолічний Артеріальний Тиск;

ДПП – Діаметр Правого Передсердя;

ДПШ – Діаметр Правого Шлуночка;

ЗХ – Загальний Холестерин;

ІММЛШ – Індекс Маси Міокарда Лівого Шлуночка;

ІММЛШ1 – Індекс Маси Міокарда Лівого Шлуночка (відносно площі тіла);

ІММЛШ2 – Індекс Маси Міокарда Лівого Шлуночка (скоригований відносно зросту у ступені 2,7);

ІМТ – Індексом Маси Тіла;

іНЗКТГ2 – інгібітори НатрійЗалежного КоТранспортера Глюкози 2-го типу;

КДР ЛШ – Кінцевий Діастолічний Розмір Лівого Шлуночка;

КСР ЛПс – Кінцевий Систолічний Розмір Лівого Передсердя;

КСР ЛШ – Кінцевий Систолічний Розміри Лівого Шлуночка;

ЛПс – Ліве Передсердя;

ЛПВЩ – ЛіпоПротеїни Високої Щільності;

ЛПДНЩ – ЛіпоПротеїни Дуже Низької Щільності;

ЛПНЩ – ЛіпоПротеїни Низької Щільності;

ЛПс – Ліве Передсердя;

ММЛШ – Маса Міокарда Лівого Шлуночка;

ОЖ – ОЖиріння;

ППс – Праве Передсердя;

ПШ – Правий Шлуночок;

САТ – Систолічний Артеріальний Тиск;

ТГ – ТриГліцериди;

ТЗСЛШ – Товщина Задньої Стінки Лівого Шлуночка;

ФВ ЛШ – Фракцію Викиду Лівого Шлуночка;

ХХН – Хронічна Хвороба Нирок;

ЦД2 – Цукровий Діабет 2 типу;

ШКФ – Швидкість Клубочкової Фільтрації;

Cys C – Cystatin C (Цистатин С);

β2-M – Бета-2-Мікроглобулін;

NGAL – Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів);

VA – Velocity (швидкість) Atrial (передсердне), швидкість пізнього діастолічного наповнення (Late Diastolic Filling Velocity, A-wave);

VE – Velocity (швидкість), Early (раннє), пікова швидкість раннього діастолічного наповнення (Early Diastolic Filling Velocity, E-wave);

VE/VA – співвідношення раннього та пізнього діастолічного наповнення (E/A ratio).

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет 2 типу (ЦД2) – провідні хронічні захворювання, що суттєво підвищують ризик розвитку серцево-судинних подій, ХХН і передчасної смерті. Поєднання АГ та ЦД2 призводить до взаємного обтяження клінічного перебігу, прискорює ураження органів-мішеней і формує високий кардіометаболічний ризик. Сучасні рекомендації з ведення пацієнтів із цією коморбідністю акцентують увагу не лише на глікемічному контролі, але й на впливі лікування на серцево-судинну систему та ниркову функцію [1; 2].

Одним із найперспективніших класів лікарських засобів у терапії ЦД2 є інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2). Доведено, що ці препарати чинять низку плейотропних ефектів: зниження артеріального тиску, маси тіла, зменшення протеїнурії, поліпшення показників систолічної функції лівого шлуночка та зниження ризику госпіталізацій з приводу серцевої недостатності [3; 4].

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

Особливе місце серед іНЗКТГ2 займає дапагліфлозин, який продемонстрував ефективність не лише в пацієнтів із ЦД2, а й у хворих із серцевою недостатністю з низькою або збереженою фракцією викиду, а також при ХХН – незалежно від наявності діабету [5]. Дані багатоцентрових досліджень, таких як DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58, Вплив дапагліфлозину на серцево-судинні події-Тромболіз при інфаркті міокарда 58), DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure, Дапагліфлозин і профілактика несприятливих наслідків при серцевій недостатності) та DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease, Дапагліфлозин і профілактика несприятливих наслідків при хронічній хворобі нирок), підтверджують його здатність покращувати загальний прогноз, зменшувати прогресування ниркової дисфункції та знижувати серцево-судинну смертність [6–8].

Водночас в реальній клінічній практиці потребує подальшого вивчення комплексний вплив дапагліфлозину на кардіогемодинамічні показники, параметри ренальної функції: креатинін, ШКФ, β2-М, ліпокалін, NGAL, Cys C, NT-proBNP, а також на метаболічні біомаркери, які відображають ступінь метаболічного дисбалансу в умовах поєднаних АГ і ЦД2.

Отже, вивчення ефектів дапагліфлозину у пацієнтів з коморбідною патологією (АГ та ЦД2) є актуальним для вдосконалення підходів до лікування, підвищення його ефективності та запобігання прогресуванню органних уражень. Крім того, дослідження впливу дапагліфлозину на клініко-біохімічні, імунологічні та кардіогемодинамічні показники відкриває перспективи формування сприятливого кардіометаболічного фенотипу, що може мати прогностичне значення для індивідуалізації лікування пацієнтів з поєднаною кардіо-метаболічною патологією.

Метою дослідження було визначення динаміки показників ренальної функції та метаболічного дисбалансу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу до та через 12 місяців лікування дапагліфлозином в добовій дозі 10 мг.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 77 пацієнтів (36 – чоловіків та 41 жінка) із коморбідною патологією (АГ та ЦД2), які перебували під наглядом у консультативній поліклініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Середній вік обстежених становив [55,26±7,48] років.

Усі включені пацієнти відповідали критеріям високого або дуже високого серцево-судинного ризику згідно з рекомендаціями ESC/EASD (European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes, Європейське товариство кардіології/Європейська асоціація з вивчення діабету) (2019, оновленні 2023) [9; 10]. Комбінація АГ та ЦД2, порушення ліпідного обміну, ехокардіографічні ознаки гіпертрофії лівого шлуночка та початкове зниження функції нирок (ШКФ <90 мл/хв/1,73 м²) були підставами для класифікації цих пацієнтів як осіб із підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних і ренальних ускладнень.

Діагноз АГ встановлювали відповідно до критеріїв ESC (2021). ЦД2 діагностували відповідно до рекомендацій ADA (American Diabetes Association, Американська діабетична асоціація) (2021).

Критеріями виключення з груп були: гострі інфекційні, запальні, автоімунні, онкологічні захворювання; патологія гіпофіза, гіпоталамуса; симптоматичні гіпертензії; ШКФ <35 мл/хв/

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

1,73 м²; тяжкий ЦД2, ЦД1; наркозалежність та алкоголізм; COVID-19; гострі коронарні чи цереброваскулярні події (останні 6 міс). Не включалися вагітні та соціально вразливі групи.

Усім пацієнтам призначали дапагліфлозин у дозі 10 мг один раз на добу протягом 12 місяців на тлі комплексної терапії антигіпертензивними препаратами (периндоприл 8 мг у поєднанні з індапамідом 2,5 мг або периндоприл 8 мг разом з амлодипіном 5 мг), статини (розувастатин в дозі 10–20 мг 1 раз на добу та ацетилсаліцилову кислоту 75 мг/добу).

До включення у дослідження пацієнти отримували метформін як базовий цукрознижувальний засіб. Проте, у частини пацієнтів спостерігалися: шлунково-кишкова непереносимість (нудота, здуття, діарея – у 27,8 %), недостатній контроль глікемії (HbA1c >7,5 % – у 41,7 %), зниження швидкості клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м² – у 30,5 %), що підвищувало ризик лактатацидозу. Тому враховуючи високий серцево-судинний ризик пацієнтів, а також рекомендації ESC (2023), EASD (2022), ADA (2023) та KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, Хвороби нирок: покращення глобальних результатів) (2022), які передбачають можливість призначення іНЗКТГ-2 як альтернативи метформіну у пацієнтів з дуже високим та високим ризиком серцево-судинних захворювань, серцевою недостатністю або хронічною хворобою нирок, було вирішено змінити тактику лікування, а саме замість метформіну призначити дапагліфлозин в добовій дозі 10 мг [4; 5; 9; 10].

Обстеження включало визначення наступних показників до та через 12 місяців після лікування: глікований гемоглобін (HbA1c), інсулін, ІМТ, ЗХ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ТГ, рівень сироваткового креатиніну, концентрації NT-proBNP, Cys C, β2-M, NGAL, а також розрахунок ШКФ за формулою CKD-EPI креатинін-Cys C (KDIGO, 2021):

$$eGFRcr\text{-}cys = 135 \times \min(Scr/к,1)\alpha \times \max(Scr/к,1)^{-0.544} \times \min(Scys/0.8,1)^{-0.323} \times \max(Scys/0.8,1)^{-0.778} \times 0.9961^{Age} \times 0.963 \text{ (для жінок)} \quad (1)$$

де: Scr – стандартизований рівень сироваткового креатиніну (мг/дл);

к – коефіцієнт (0,7 – для жінок, 0,9 – для чоловіків);

α (альфа) – експонентний коефіцієнт: (–0,219 – для жінок; –0,144 – для чоловіків);

min (Scr/к, 1) – мінімальне значення між Scr/к та 1,0;

max (Scr/к, 1) – максимальне значення між Scr/к та 1,0;

Scys – стандартизований рівень сироваткового Cys C (мг/л);

вік – вік пацієнта в роках.

Ехокардіографічне дослідження виконували відповідно до рекомендацій EACVI (2016): визначали ІММЛШ, ЛП, ПП, КДР ЛШ, КСР ЛШ, ПШ, ТМШП, ТЗСЛШ, ММЛШ, ІММЛШ та ІММЛШ2, ВТС ЛШ, ФВ ЛШ, VE, VA, VE/VA.

Дослідження виконано відповідно до положень Гельсінської декларації (2013) та комісії з біоетики Харківського національного медичного університету. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програми Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) та Excel 2013 (Microsoft , США). Кількісні показники представлені як середнє значення± ±стандартне відхилення (M±σ) у разі нормального розподілу або медіана та міжквартильний діапазон (Me [Q1–Q3]) при ненормальному розподілі.

Для оцінки відмінностей між групами при нормальному розподілі даних використовували t-критерій Стьюдента.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

У разі відхилення від нормального розподілу порівняння проводили з використанням U-критерію Манна-Уітні. Частоти якісних ознак наводили у вигляді абсолютних та відносних значень (%). Порівняння здійснювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Якщо очікувана частота в одній із груп була меншою за 5, застосовували точний критерій Фішера.

Взаємозв'язок між показниками оцінювали за допомогою рангової кореляції Спірмена (ρ), що дозволяє визначити ступінь і напрямок асоціації між непараметричними змінними. Статистичну значущість кореляцій оцінювали за критерієм $p<0,05$.

Результати та їх обговорення

Після 12 місяців терапії дапагліфлозином у пацієнтів із поєднанням артеріальної АГ та ЦД2 зафіксовані достовірні позитивні зміни в основних метаболічних, нефрологічних і гуморальних показниках, що свідчать про комплексну ефективність даного підходу до лікування коморбідної патології (*табл. 1*).

Зокрема, зниження рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) з [7,57±1,11] % до [6,89±0,97] % ($p<0,01$) вказує на суттєве покращення контролю глікемії. Даний ефект є очікуваним при застосуванні іНЗКТГ-2, які знижують глікемію незалежно від інсуліну, завдяки збільшенню глюкозурії. Водночас зниження інсуліну натще (з [25,84±15,71] мМО/мл до [20,12±12,3] мМО/мл ($p<0,05$) може вказувати на покращення інсулінорезистентності, що є ключовим чинником патогенезу ЦД2.

Паралельно відзначалося статистично значуще зниження ІМТ з [28,25± ±1,6] кг/м² до [27,3±1,5] кг/м² ($p<0,01$), що узгоджується з даними літератури про здатність дапагліфлозину зменшувати масу тіла за рахунок втрати глюкози та натрію з сечею. Редукція маси тіла сприяє зниженню інсулінорезистентності, зменшенню тиску на нирки

Таблиця 1. Динаміка клінічних, біохімічних та гормональних показників у пацієнтів з АГ та ЦД2 (n=77)

Показники	До лікування	Після лікування	p
ЗХ, ммоль/л	5,25±1,33	4,78±1,10	<0,05
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,26±0,4	1,38±0,32	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,78±0,95	1,42±0,71	<0,05
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	0,83±0,55	0,76±0,49	>0,05
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,3±1,33	2,1±0,65	<0,01
САТ, мм рт. ст.	146,39±13,15	137,42±11,8	<0,01
ДАТ, мм рт. ст.	90,14±7,67	84,75±6,3	<0,01
Інсулін, мМО/мл	25,84±15,71	20,12±12,3	<0,05
HbA1c, %	7,57±1,11	6,89±0,97	<0,01
ІМТ кг/м^2	28,25±1,6	27,3±1,5	<0,01
Креатинін, мкмоль/л	100,02±13,32	98,34±11,4	>0,05
ШКФ, мл/хв/1,73 м^2	63,87±8,17	69,41±7,5	<0,05
Сечовина, ммоль/л	5,51±1,77	5,03±1,45	<0,05
NT-proBNP, нг/мл	539,47±160,10	391,3±134,8	<0,01
Cys C, нг/мл	137,48±48,6	122,15±42,7	<0,05
NGAL, нг/мл	21,58±40	16,84±33,0	<0,05
β2-M, мг/мл	3,07±0,96	2,46±0,82	<0,01

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

та зниженню системного запалення, що є надзвичайно важливим для пацієнтів із метаболічним синдромом.

Важливо підкреслити що, ліпідний профіль також зазнав позитивних змін. Рівень ЗХ з [5,25±1,33] ммоль/л до [4,78±1,10] ммоль/л (p<0,05), ТГ – з [1,78±0,95] ммоль/л до [1,42±0,71] ммоль/л (p<0,05), а найбільш вираженим виявилося зниження ХС-ЛПНЩ – з [3,3±1,33] ммоль/л до [2,1±0,65] ммоль/л (p<0,01). Такий ефект, ймовірно, пов'язаний із сумарною дією дапагліфлозину та розувастатину, який призначався в більшості випадків у складі комплексної терапії. Зростання рівня ХС-ЛПВЩ з [1,26±0,4] ммоль/л до [1,38±0,32] ммоль/л (p<0,05) слугує додатковим антиатерогенним фактором, оскільки підвищення ХС-ЛПВЩ асоціюється зі зниженням ризику кардіоваскулярних подій.

Значущим компонентом дослідження було оцінювання параметрів функції нирок. Хоча рівень креатиніну сироватки змінився неістотно (зі [100,02±13,32] мкмоль/л до [98,34±11,4] мкмоль/л (p>>0,05), показник швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) достовірно покращився (з [63,87±8,17] мл/хв/1,73 м² до [69,41±7,5] мл/хв/1,73 м² (p<0,05). Це підтверджує нефропротекторний потенціал дапагліфлозину, який відображений у зменшенні гіперфільтрації, поліпшенні гломерулярного тиску (як це зазначено у дослідженнях DAPA-CKD та DECLARE-TIMI 58) [7; 8]. Окрім цього, виявлено зниження рівня сечовини (з [5,51±1,77] ммоль/л до [5,03±1,45] ммоль/л (p<0,05)) та біомаркерів раннього ураження ниркової паренхіми: Cys C (з [137,48±48,6] нг/мл до [122,15±±42,7] нг/мл (p<0,05)), β2-M (з [3,07±±0,96] мг/мл до [2,46±0,82] мг/мл (p<<0,01)) та NGAL (з [21,58±40] нг/мл до [16,84±33,0] нг/мл (p<0,05)). Указані маркери мають високу чутливість до ранніх змін функції проксимальних канальців і відображають зменшення тубулярного стресу, що підтверджує зворотній розвиток субклінічних нефропатій під впливом терапії.

Особливу увагу звертає на себе високодостовірне зниження рівня NT-proBNP (з [539,47±160,10] нг/мл до [391,3±134,8] нг/мл (p<0,01)), що є непрямим свідченням покращення кардіоренального взаємозв'язку, зменшення об'єму рідини та навантаження на міокард. Відомо, що рівень NT-proBNP тісно пов'язаний із серцевою недостатністю, перевантаженням тиском і об'ємом, а також активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Таким чином, зменшення NT-proBNP може інтерпретуватися як ознака зниження нейрогуморальної активації.

Таким чином, результати метаболічного та нефрологічного обстеження засвідчують багатовекторний позитивний ефект дапагліфлозину при менеджменті пацієнтів із коморбідною патологією [11; 12]. Водночас важливим є й аналіз змін з боку серцево-судинної системи на органному рівні, зокрема структурних та функціональних параметрів міокарда. З цією метою було проведено ехокардіографічне дослідження, результати якого наведено в *таблиці 2*.

Отримані дані демонструють достовірне покращення морфофункціональних характеристик серця. Зокрема, спостерігалося зменшення розмірів ЛПс з [4,02±0,5] см до [3,78±0,42] см (p<<0,05); та ПП – з [4,17±0,44] см до [3,95±0,39] см (p<0,05), що може свідчити про зниження діастолічного наповнення під тиском та зменшення об'ємного перевантаження. Значуща редукція КДР ЛШ з [4,87±0,47] см до [4,65±±0,43] см (p<0,05); і КСР ЛШ – з [3,87±±0,35] см до [3,62±0,3] см (p<0,05) вказують на зменшення дилатації та покращення геометрії ЛШ.

Регрес гіпертрофії лівого шлуночка підтверджується зниженням ТМШП:

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

Таблиця 2. Динаміка ехокардіографічних показників у пацієнтів з АГ та ЦД2 (n=77)

Показники	До лікування	Після лікування	p
ЛПс, см	4,02±0,5	3,78±0,42	<0,05
ПП, см	4,17±0,44	3,95±0,39	<0,05
КДР ЛШ, см	4,87±0,47	4,65±0,43	<0,05
КСР ЛШ, см	3,87±0,35	3,62±0,3	<0,05
ПШ, см	2,09±0,24	2,00±0,20	>0,05
ТМШП, см	1,26±0,07	1,22±0,06	<0,05
ТЗСЛШ, см	1,32±0,2	1,26±0,18	<0,05
ММЛШ, г	253,4±49,65	228,1±45,2	<0,01
ІММЛШ1, г/м^2	161,11±14,54	148,95±13,2	<0,01
ІММЛШ2, г/м^{2,7}	61,99±8,23	56,32±7,6	<0,01
ВТС ЛШ	0,53±0,06	0,49±0,05	<0,05
ФВ ЛШ, %	49,98±3,37	53,5±3,1	<0,01
VE, см/с	60,27±11,97	65,3±10,4	<0,05
VA, см/с	72,99±7,56	68,5±7,1	<0,05
VE/VA	0,82±0,15	0,95±0,14	<0,01

з [1,26±0,07] см до [1,22±0,06] см (p< <0,05); ТЗСЛШ – з [1,32±0,2] см до [1,26±0,18] см (p<0,05); ММЛШ – з [253,4±49,65] г до [228,1±45,2] г (p< <0,01); та індексів ІММЛШ1 і ІММЛШ2 відповідно з [161,11±14,54] г/м² до [148,95±13,2] г/м²; і з [61,99±8,23] г/м² до [56,32±7,6] г/м² (обидва p<0,01). Ці показники свідчать про зменшення тискового навантаження на ЛШ і ремоделювання міокарда в напрямку нормалізації.

Крім того, достовірне зростання ФВ ЛШ з [49,98±3,37] % до [53,5±3,1] % (p<0,01) підтверджує покращення насосної функції серця. Показник VE зріс з [60,27±11,97] см/с до [65,3±10,4] см/с (p<0,05), а VA (пізнє наповнення) зменшився з [72,99±7,56] см/с до [68,5±7,1] см/с (p<0,05), що супроводжувалося достовірним зростанням співвідношення VE/VA з [0,82±0,15] до [0,95±0,14] (p< <0,01). Такі зміни свідчать про покращення діастолічної релаксації ЛШ та зменшення його жорсткості, що має ключове значення у попередженні прогресування діастолічної дисфункції.

Зменшення ВТС ЛШ з [0,53±0,06] до [0,49±0,05] (p<0,05) додатково вказує на тенденцію до переходу від концентричної гіпертрофії до більш сприятливого ексцентричного або нормального типу геометрії ЛШ. Незначні зміни розміру правого шлуночка з [2,09±0,24] см до [2,00±0,20] см, (p>0,05)) не досягли статистичної значущості, однак можуть свідчити про загальну стабілізацію тискових навантажень у правих відділах серця.

Таким чином, отримані результати свідчать про виражений позитивний вплив дапагліфлозину на метаболічні, ренальні та кардіогемодинамічні показники у пацієнтів із поєднаною АГ та ЦД2. Виявлене зниження рівня HbA1c, інсуліну, ІМТ, ТГ та ХС-ЛПНЩ, а також підвищення ХС-ЛПВЩ, узгоджується з даними численних рандомізованих досліджень, зокрема DECLARE-TIMI 58, у якому було продемонстровано здатність дапагліфлозину знижувати ризик серцево-судинних подій та поліпшувати метаболічний контроль у пацієнтів із ЦД2 [7].

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

Поліпшення параметрів функції нирок (зростання ШКФ, зниження рівнів Cys C, β2-M та NGAL) підтверджує наявність нефропротекторного ефекту препарату, що також було відзначено у дослідженні DAPA-CKD, де терапія дапагліфлозином зменшувала швидкість прогресування хронічної хвороби нирок незалежно від наявності діабету [6–8; 13; 14]. Зниження рівня NGAL та β2-M, які є чутливими біомаркерами тубулярного ушкодження, може розглядатися як свідчення регресу субклінічних нефропатій.

Достовірне зниження NT-proBNP у нашому дослідженні (з 539,47 нг/мл до 391,3 нг/мл) є клінічно значущим і відображає зменшення навантаження на міокард, що пов'язано з осмотичним діуретичним ефектом, зменшенням об'єму циркулюючої крові та покращенням діастолічної функції серця. Подібні дані наведені у дослідженні DAPA-HF, де було встановлено, що дапагліфлозин знижує рівень NT-proBNP та покращує клінічний перебіг серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду [6; 14; 15].

Ехокардіографічні дані підтвердили регрес гіпертрофії лівого шлуночка, зниження розмірів передсердь, покращення фракції викиду ЛШ та VE/VA. Це співпадає з результатами досліджень, у яких зазначено, що іНЗКТГ2 покращують морфофункціональні параметри міокарда, ймовірно, за рахунок зменшення постнавантаження та покращення енергетичного обміну в кардіоміоцитах [14].

Отже, отримані нами результати дослідження не лише узгоджуються з даними сучасних багатоцентрових досліджень та клінічних рекомендацій, але й розширюють уявлення про патогенетичну доцільність включення дапагліфлозину до складу комплексної терапії пацієнтів із коморбідною патологією (АГ та ЦД2), демонструючи його позитивний вплив на метаболічні, ренальні та кардіогемодинамічні показники.

Висновки

1. Застосування 10 мг дапагліфлозину у складі комплексної терапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу протягом 12 місяців асоціювалося з покращенням глікемічного контролю, зниженням рівня HbA1c, інсуліну натще та індексу маси тіла, що свідчить про зменшення інсулінорезистентності та зниження метаболічного навантаження – ключових механізмів формування несприятливого кардіометаболічного фенотипу.

2. Нефропротекторна дія дапагліфлозину підтверджується достовірним покращенням функціонального стану нирок, зокрема підвищенням розрахункової швидкості клубочкової фільтрації та зниженням рівнів біомаркерів раннього ураження ниркової паренхіми (цистатину C, β2-мікроглобуліну, ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів), що вказує на зменшення тубулярного стресу та гальмування прогресування доклінічних нефропатій у складі кардіометаболічного синдрому.

3. Кардіопротекторні ефекти дапагліфлозину проявлялися у вигляді зниження рівня N-кінцевого фрагмента натрійуретичного пептиду типу B, покращення насосної та діастолічної функції лівого шлуночка, зменшення показників гіпертрофії міокарда та позитивного ремоделювання серця. Отримані дані свідчать про зниження гемодинамічного навантаження на серце та модифікацію несприятливого кардіометаболічного фенотипу в напрямку функціонально сприятливого профілю.

Конфлікт інтересів відсутній.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

Література

1. Teck J. Diabetes-Associated Comorbidities. Prim Care. 2022;49(2):275-86. DOI: 10.1016/j.pop.2021.11.004. PMID: 35595482.

2. Yen FS, Wei JC, Chiu LT, Hsu CC, Hwu CM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease development. J Transl Med. 2022;20(1):9. DOI: 10.1186/s12967-021-03217-2. PMID: 34980154.

3. Hung MJ. Diabetes, Hypertension and Cardiovascular Disease: Clinical Insights, Mechanisms and Pharmacotherapies. Medicina (Kaunas). 2024;60(4):566. DOI: 10.3390/medicina 60040566. PMID: 38674212.

4. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022;45(11):2753-86. DOI: 10.2337/dci22-0034. PMID: 36148880.

5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022;101(5):S1-127. DOI: 10.1016/j.kint.2022.01.002.

6. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, Desai AS, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. Nat Med. 2022;28(9):1956-64. DOI: 10.1038/s41591-022-01971-4. PMID: 36030328.

7. Leiter LA, McGuire DK, Wilding J, Averkov O, Budaj A, Parkhomenko A, et al. Association of Cardiac Biomarkers With Major Adverse Cardiovascular Events in High-risk Patients With Diabetes: A Secondary Analysis of the DECLARE-TIMI 58 Trial. JAMA Cardiol. 2023;8(5):503-9. DOI: 10.1001/jamacardio.2023.0019. PMID: 36857035.

8. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. Kidney Int. 2021;100(1):215-24. DOI: 10.1016/j.kint.2021.03.033. PMID: 33878338.

9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl.1):S1-4. DOI: 10.2337/dc23-Sint. PMID: 36507647.

10. Marx N, Federici M, Schutt K, Muller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023;44(39):4043-4140. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad192. Erratum in: Eur Heart J. 2023;44(48):5060. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad774. Erratum in: Eur Heart J. 2024;45(7):518. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad857. PMID: 37622663.

11. Rishko OA, Derbak MA, Ihnatko YY, Dankanych YE, Bletskan MM, Krasnova AA, et al. The clinical experience of the effective use of dapagliflozin in comorbid cardiac patients with concomitant type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension on the background of overweight in outpatient setting. Wiad Lek. 2022;75(10):2397-401. PMID: 36472267. DOI: 10.36740/WLek202210114.

12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389. PMID: 30415602.

13. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-46. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816. PMID: 32970396.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303. PMID: 31535829.

15. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia. 2018;61(10):2108-17. DOI: 10.1007/s00125-018-4670-7. PMID: 30132036.

Dunaieva I.P.

THE EFFECT OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 INHIBITORS ON RENAL AND CARDIOMETABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

This study was dedicated to evaluating the impact of the Sodium-GLucose coTransporter 2 (SGLT2) inhibitor dapagliflozin on renal and cardiometabolic parameters in patients with a combination of arterial hypertension (AH) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). Over the course of 12 months, 77 patients with confirmed AH and T2DM received dapagliflozin at a daily dose of 10 mg as part of their combination therapy, which also included standard antihypertensive medications and statins. A comprehensive clinical and instrumental examination was conducted before and after treatment, which included anthropometric measurements (body mass index), laboratory evaluation of glycemic and lipid profiles, renal biomarkers (cystatin C, β2-microglobulin, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), and estimated glomerular filtration rate), and cardiac function markers such as N-Terminal pro-B-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP). Echocardiographic assessment focused on evaluating changes in both structural and functional characteristics of the heart, with particular emphasis on left ventricular systolic and diastolic performance. After 12 months of dapagliflozin treatment, there was a statistically significant improvement in glycemic control and lipid metabolism, along with a reduction in body mass index. Furthermore, favorable changes were observed in renal function parameters, suggesting nephroprotective effects. A substantial decrease in NT-proBNP levels was also noted, reflecting reduced myocardial stress. Echocardiographic findings confirmed reverse remodeling of the left ventricle and improved cardiac performance. These results support the use of dapagliflozin as a multifactorial agent that exerts metabolic, renal, and cardiovascular benefits in patients with combined AH and T2DM, indicating its value in integrated cardiometabolic care.

Keywords: *dapagliflozin, nephroprotection, cardiovascular risk, N-terminal pro-brain natriuretic peptide.*

Надійшла до редакції 13.01.2025
Прийнята для публікації 22.03.2025
Опублікована 01.04.2025

Відомості про автора

Дунаєва Інна Павлівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету, Україна.

Поштова адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: ip.dunaieva@knmu.edu.ua

ORCID: 0000-0003-3061-3230.