


УДК 616.379-008.64:615.252.349.7

DOI: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205273

Зуєв К. О. 

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Огляд доказової бази представників групи інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, доступних на українському ринку (огляд літератури)

For citation: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2020;16(3):237-244. doi: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205273

Резюме. У статті наведений аналіз результатів рандомізованих клінічних досліджень цукрознижувальних препаратів — представників класу інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу: EMPA-REG OUTCOME[®] з емпагліфлозином і DECLARE TIMI 58[®] з дапагліфлозином. Показано, як результати цих досліджень вплинули на формування новітніх алгоритмів цукрознижувальної терапії в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.

Ключові слова: емпагліфлозин; дапагліфлозин; інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; цукровий діабет 2-го типу

Клас препаратів інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) за останнє десятиліття міцно увійшов у практику лікарів-ендокринологів у складі цукрознижувальної терапії цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Це стало можливим завдяки перевагам іНЗКТГ-2, доведеним у великих рандомізованих клінічних дослідженнях, а також численним даним, що були отримані при аналізі баз даних із реальної клінічної практики [1–5].

На додаток до метформіну іНЗКТГ-2 демонструють надійний цукрознижувальний ефект, порівнянний з ефективністю похідних сульфонілсечовини [6, 7]. Ці препарати ефективно працюють фактично в усіх типах пацієнтів: і з надмірною вагою або ожирінням, і з нормальною масою тіла, і з її дефіцитом. Вони ефективні в осіб із вираженою інсулінорезистентністю, так само як у пацієнтів із нормальною чутливістю до інсуліну. Демонструючи *інсулінонезалежний* цукрознижувальний ефект, іНЗКТГ-2 дозволяють нормалізувати глікемію в пацієнтів як зі збереженою секрецією інсуліну, так і з наявним дефіцитом інсуліну. У той же час важливою

особливістю цукрознижувальної дії іНЗКТГ-2 є мінімальний ризик гіпоглікемічних станів, що вигідно відрізняє їх, наприклад, від класу похідних сульфонілсечовини [6, 7].

Зниження артеріального тиску (АТ), як систолічного, так і діастолічного, є додатковою перевагою терапії іНЗКТГ-2 [6, 8, 9]. Серед осіб із ЦД 2-го типу великий відсоток пацієнтів мають артеріальну гіпертензію. Тому додаткове досягнення цільового АТ за рахунок антигіпертензивного ефекту іНЗКТГ-2 є важливим. У деяких пацієнтів це призводить до зменшення дозування або кількості отримуваних пацієнтом антигіпертензивних препаратів.

Лікування деякими цукрознижувальними препаратами, а саме похідними сульфонілсечовини, глітазонами, інсуліном тощо, може призвести до збільшення маси тіла. Навпаки, застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу вірогідно призводить до зниження маси тіла [10, 11]. До того ж у дослідженнях, у яких вивчалася композиція тіла за допомогою рентгенівської двофотонної абсорбціометрії, було показано,

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Зуєв Костянтин Олександрович, кандидат медичних наук, кафедра терапії, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: endolika@gmail.com; контактний тел.: +38 (097) 747 77 21.

For correspondence: K. Zuev, PhD, Department of therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: endolika@gmail.com; phone +38 (097) 747 77 21.

Full list of author information is available at the end of the article.

що зниження маси тіла на фоні терапії іНЗКТГ-2 у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу відбувається в основному за рахунок саме жирової тканини [11, 12].

Можливо, за рахунок впливу на масу тіла або через інші механізми іНЗКТГ-2 модифікують інші пов'язані з ожирінням серцево-судинні фактори ризику. Так, наприклад, терапія іНЗКТГ-2 призводить до вірогідного зниження рівня сечової кислоти в плазмі крові [1]. Гіперурикемія є фактором появи й прогресування атеросклеротичного ураження артерій. Тому додаткове зниження рівня сечової кислоти в плазмі крові, пов'язане з терапією іНЗКТГ-2, є важливим компонентом профілактики макроваскулярних ускладнень ЦД 2-го типу.

Проте отримані в клінічних дослідженнях і рутинній клінічній практиці вагомі дані щодо вірогідного цукрознижувального, антигіпертензивного ефектів і зниження маси тіла на фоні терапії іНЗКТГ-2 не є вирішальними чинниками, що зумовили триумфальне сходження цих лікарських засобів на рівень препаратів другої і навіть першої лінії в алгоритмі сучасної цукрознижувальної терапії згідно з рекомендаціями ESC/ESD 2019 року.

З 2005 року, після отримання в цілому позитивних результатів дослідження PROactive з піоглітазоном, тривалий період часу не спостерігалось появи великих досліджень із позитивними результатами використання нових класів цукрознижувальних препаратів [13]. Окрім того, у 2008 році викликала розпач поява результатів досліджень ADVANCE і VADT, у яких, на жаль, не було виявлено вірогідного зниження макроваскулярних ускладнень у пацієнтів з ЦД 2-го типу (серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда, інсульту, а також інших ускладнень, пов'язаних з атеросклерозом) [14, 15]. У той же час передчасне припинення дослідження ACCORD із причини збільшення смертності пацієнтів довершило й без того невтішну картину, спонукаючи світове медичне товариство шукати нові шляхи покращання допомоги пацієнтам із ЦД 2-го типу [16]. Ефективність цукрознижувальної терапії щодо зниження смертності пацієнтів із ЦД 2-го типу, показана раніше в дослідженні UKPDS на фоні терапії метформіном [17], з новими препаратами здавалася недосяжною.

Певним прогресом на шляху подолання неефективності цукрознижувальної терапії була поява кількох великих досліджень із перспективною групою препаратів інгібіторів дипептидилпептидази 4-го типу (іДПП-4). І хоча відсутність зниження смертності й макроваскулярних ускладнень ЦД 2-го типу на фоні застосування алогліптину, саксагліптину, ситагліптину, а згодом і лінагліптину не довела здатності цих нових цукрознижувальних препаратів протидіяти основним викликам діабету, саме ці препарати заклали підґрунтя для розробки нових підходів до лікування діабету [18–21]. Фахівці, які ведуть пацієнтів із ЦД 2-го типу в усьому світі, саме з іДПП-4 навчилися застосовувати принципи безпечного зниження глюкози крові без ризиків гіпоглікемії, збільшення ваги, а також передчасного виснаження інкреторного апарату підшлункової залози.

З огляду на «нейтральні» (або, на жаль, із деякими препаратами — негативні) результати використання тіазолідиндіонів, похідних сульфонілсечовини, а також іДПП-4 ніхто не очікував дива від застосування нового класу препаратів іНЗКТГ-2 з інноваційним механізмом дії. Тож після закінчення дослідження EMPA-REG OUTCOME® багато науковців і практикуючих лікарів закономірно очікували на чергові «нейтральні» результати. Проте під час оголошення його результатів на щорічному Європейському конгресі EASD у Стокгольмі у 2015 році ситуація була іншою [1].

Популяція пацієнтів (n = 7020), які були включені в дослідження EMPA-REG OUTCOME®, складалася переважно з хворих із наявним підтвердженим атеросклерозом або наслідками атеросклерозу певної локалізації: з перенесеним інфарктом міокарда або інсультом, підтвердженим на коронарографії або за допомогою навантажувального тесту коронарним атеросклерозом, перенесеною операцією коронарної ревазуляризації (стентування або шунтування), попередньою госпіталізацією з приводу нестабільної стенокардії, перенесеною операцією ревазуляризації з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок або доведеним ангіографічно стенозом артерій нижніх кінцівок. Але 30 % пацієнтів у дослідженні EMPA-REG OUTCOME® не мали атеротромботичних ускладнень в анамнезі. Пацієнти рандомізувалися на три групи: для отримання емплагліфлозину або плацебо на додаток до стандартної цукрознижувальної, антигіпертензивної, гіполіпідемічної та антиагрегантної/антикоагулянтної терапії. Група емплагліфлозину розподілялася на дві підгрупи, які отримували емплагліфлозин у дозі 10 і 25 мг на добу. Тривалість лікування становила в середньому 3,1 року.

Наприкінці дослідження спостерігалось вірогідне зниження ризику комбінованої трикомпонентної кінцевої точки, так званої 3P-МАСЕ (серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ, нефатальний інсульт) на 14 % (ВР 0,86; 95% ДІ 0,74–0,99; p = 0,04) у групі емплагліфлозину порівняно з групою плацебо [1]. Також на фоні терапії емплагліфлозином порівняно з плацебо відмічалось вірогідне зниження ризику смерті від серцево-судинних причин на 38 % (ВР 0,62; 95% ДІ 0,49–0,77; P < 0,001), а також ризику загальної смерті на 32 % (ВР 0,68; 95% ДІ 0,57–0,82; P < 0,001) [1].

Кінцева точка госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) у дослідженнях із сучасними цукрознижувальними препаратами, зокрема тіазолідиндіонами, іДПП-4 тощо, неодноразово викликала занепокоєння світової медичної спільноти. Так, у дослідженні EXAMINE іДПП-4 алогліптин показав невірогідне збільшення цієї кінцевої точки порівняно з плацебо на 0,7 % (ВР 1,07; 95% ДІ 0,79–1,46; p = 0,657) [18], у той же час у дослідженні SAVOR TIMI 53 саксагліптин призвів до вірогідного збільшення частоти госпіталізації з приводу СН на 27 % (ВР 1,27; 95% ДІ 1,07–1,51; p = 0,007) [19]. Збільшення частоти госпіталізації з приводу СН спостерігалось також із піоглітазоном у дослідженні PROactive [13].

Непересічним результатом терапії емплагліфлозином у дослідженні EMPA-REG OUTCOME® стало зменшення ризику госпіталізації з приводу СН на 35 % (BP 0,65; 95% ДІ 0,50–0,85; P = 0,002) [1].

Із часу появи нового класу цукрознижувальних препаратів іНЗКТГ-2 з нирковим механізмом дії фахівців охорони здоров'я турбувало питання: чи безпечним є цей клас препаратів для нирок? Сьогодні ми можемо не тільки говорити про безпеку цього класу препаратів для нирок, але й констатувати наявність доведеного нефропротекторного ефекту.

У дослідженні EMPA-REG OUTCOME® у пацієнтів із рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м² на фоні терапії емплагліфлозином порівняно з плацебо було відмічене вірогідне зменшення такої ниркової кінцевої точки, як поява або загострення діабетичної нефропатії, на 39 % (BP 0,61; 95% ДІ, 0,53–0,70; P < 0,001) [1]. Крім того, на фоні терапії в групі пацієнтів, які приймали емплагліфлозин, зменшився відносний ризик подвоєння рівня креатиніну в крові на 44 % (BP 0,56; 95% ДІ, 0,39–0,79; P < 0,001), а також спостерігалось зменшення на 55 % (BP 0,45; 95% ДІ, 0,21–0,97; p = 0,04) ризику нирково-замісної терапії [1].

Також у дослідженні EMPA-REG OUTCOME® застосування емплагліфлозину в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу призводило до зниження прогресування альбумінурії на 16 % (p = 0,0077) (Wanner et al. N. Engl. J. Med. 2016; 375: 323-4). Ці результати істотно відрізняються від даних, отриманих, наприклад, у дослідженні ADVANCE на фоні комбінованої терапії з включенням гліклазиду МВ. Терапія на основі гліклазиду МВ привела до вірогідного зменшення числа нових випадків мікроальбумінурії й прогресування від мікро- до макроальбумінурії, тобто до позитивних змін у аналізі сечі, проте не мала впливу на кінцеву точку подвоєння креатиніну з часом (BP 1,15; 95% ДІ 0,82–1,63; p = 0,42), а також смерть від діабетичної хвороби нирок (BP 0,85; 95% ДІ 0,45–1,63; p = 0,63) [22, 23]. Ці ниркові результати поряд із недосягненням зниження макроваскулярних подій стимулюють сьогодні до зміни підходів до цукрознижувальної терапії: спонукають переходити зі старих препаратів похідних сульфонілсечовини на препарати з новим механізмом дії — іНЗКТГ-2.

Важливо, що при аналізі ефективності залежно від отримуваної пацієнтами дози емплагліфлозину — 10 або 25 мг — спостерігалася різниця щодо ступеня цукрознижувального ефекту препарату в пацієнтів із ЦД 2-го типу й ШКФ > 60 мл/хв (у таких пацієнтів доза 25 мг знижувала рівень глікованого гемоглобіну більше ніж доза 10 мг). Якщо в пацієнтів ШКФ була < 60 мл/хв, обидві дози емплагліфлозину — 10 і 25 мг — продемонстрували однаковий вплив на зниження рівня глікованого гемоглобіну в пацієнтів із ЦД 2-го типу. У дослідженні була продемонстрована однакова ефективність двох доз емплагліфлозину — 10 і 25 мг — щодо впливу на вірогідне зниження ризику ЗР-МАСЕ, серцево-судинної і загальної смерті, госпіталізації з приводу СН або частоти ниркових подій [1]. Отже, у клініці ми можемо очікувати на повну й однакову ефективність препарату емплагліфлозин в обох дозуваннях — 10 і 25 мг — щодо

можливості позитивного впливу на серцево-судинні події та серцево-судинну й загальну смертність у пацієнтів із діабетом 2-го типу.

Тепер можна з упевненістю сказати, що отримані в EMPA-REG OUTCOME® дані відносно ефективності емплагліфлозину змінили філософію допомоги пацієнтам із ЦД 2-го типу. З часу, коли були оприлюднені результати дослідження UKPDS, цукрознижувальна терапія ніколи, на жаль, не стояла в авангарді запобігання передчасній смерті пацієнтів із ЦД 2-го типу. Тому найважливішим є саме підтвердження того факту, що лікування емплагліфлозином приводить до зниження смертності пацієнтів із ЦД 2-го типу. Після EMPA-REG OUTCOME® щороку, наче сиплючись із рогу достатку, стали з'являтися дослідження з позитивними щодо жорстких кінцевих точок результатами. Це привело до зміни стандартів надання медичної допомоги даній категорії пацієнтів у всьому світі. Змінилася парадигма лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу: від *глоцентричної* теорії, у якій найголовнішим вважалося досягнення компенсації гіперглікемії будь-якою ціною і яка, на жаль, не виправдала себе, до теорії *життєзбереження* за допомогою призначення препаратів із підтвердженою ефективністю щодо зниження загальної і серцево-судинної смертності.

Історично так склалося, що в Україні емплагліфлозин не був першим препаратом з групи іНЗКТГ-2, який з'явився на фармацевтичному ринку. З іншим препаратом з групи інгібіторів НЗКТГ-2, а саме дапагліфлозином, українські лікарі набули першого досвіду лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу за допомогою нового класу цукрознижувальних препаратів із нирковим механізмом дії. Застосування дапагліфлозину дозволило практикуючим лікарям підтвердити цукрознижувальний потенціал та інші фармакодинамічні ефекти класу іНЗКТГ-2. Після дослідження EMPA-REG OUTCOME® за відсутності на той час на фармацевтичному ринку України емплагліфлозину і канагліфлозину лікарі з вірою в класовий ефект препаратів іНЗКТГ-2 щодо впливу на такі жорсткі кінцеві точки, як ЗР-МАСЕ та смертність (серцево-судинна й загальна), почали застосовувати у своїй клінічній практиці новий підхід із використанням новітнього класу препаратів, серед яких єдиним доступним на той час на ринку України був дапагліфлозин.

У 2017 році були оприлюднені результати дослідження CANVAS®, у якому були продемонстровані такі результати ефективності молекули канагліфлозину порівняно з плацебо на тлі стандартної терапії в пацієнтів із множинними факторами ризику і/або з встановленими атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями (ACC3): вірогідне зниження ризику виникнення ЗР-МАСЕ на 14 % (BP 0,86; 95% ДІ 0,75–0,97; P < 0,001), невірогідні дані щодо зниження серцево-судинної (BP 0,87; 95% ДІ 0,72–1,06; P = 0,24) і загальної смертності (BP 0,87; 95% ДІ 0,74–1,01; P = 0,24), а також вірогідне зниження ризику госпіталізації з приводу СН (BP 0,67; 95% ДІ 0,52–0,87) у пацієнтів з ЦД 2-го типу та факторами ризику виникнення серцево-судинних захворювань, а також із наявним

атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням на фоні терапії канагліфлозином [24].

У вересні 2018 року побачив світ новий алгоритм ADA/EASD, у якому знайшли відображення отримані в EMPA-REG OUTCOME[®] і CANVAS[®] досягнення терапії іНЗКТГ-2, а також дані досліджень із вивчення ефективності препаратів класу агоністів рецепторів до глюкагоноподібного пептиду 1-го типу (арГПП-1) [25]. Особливою відмінністю даного алгоритму від усіх попередніх документів ADA/EASD є те, що для вирішення питання про другу лінію цукрознижувальної терапії на додаток до метформіну лікарю потрібно визначитися, чи має пацієнт АССЗ, і/або СН, і/або хронічну хворобу нирок (ХХН). У разі наявності в пацієнта АССЗ, і/або СН, і/або ХХН пацієнт на додаток до метформіну повинен отримати тільки препарати з доведеною серцево-судинною ефективністю: іНЗКТГ-2 (емпагліфлозин або канагліфлозин із більшою перевагою емплагліфлозину) або арГПП-1 (ліраглутид, або семаглутид, або екзенатид XR із перевагою ліраглутиду). Здавалося, що про дапагліфлозин просто забули згадати в цьому тексті. Проте зрозуміло чому: вагомих доказів його ефективності щодо впливу на жорсткі кінцеві точки тоді ще не було, оскільки вирішальне дослідження з дапагліфлозином — DECLARE TIMI 58[®] — ще не було завершено.

Уже в листопаді того ж 2018 року світу були наведені результати великого ($n = 17\ 160$) дослідження DECLARE TIMI 58[®]. Відмінністю DECLARE TIMI 58[®] від усіх попередніх досліджень із іНЗКТГ-2 і, можливо, головною його інтригою було те, що разом із пацієнтами з наявним АССЗ (критерії включення пацієнтів з АССЗ були порівнянними з такими у EMPA-REG OUTCOME[®] і частково CANVAS[®]) включалися також пацієнти з ЦД 2-го типу без діагностованого атеросклерозу або його ускладнень, лише з наявністю 2 або більше факторів ризику серцево-судинних захворювань: дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, куріння або віку понад 55 років (таких пацієнтів у даному дослідженні була більшість — близько 60 %). Слід зауважити, що численну ($n = 10\ 186$) групу пацієнтів із ЦД 2-го типу з серцево-судинними факторами ризику без АССЗ у даному дослідженні, імовірно, лише частково можна вважати такою, що не мала АССЗ, оскільки пацієнти в даній групі просто не проходили скринінг на наявність атеросклеротичного ураження. Тому, можливо, насправді кількість пацієнтів без АССЗ була набагато меншою, якщо б такий скринінг проводився до включення в дослідження. З іншого боку, інтерпретувати результати DECLARE TIMI 58[®] у групі пацієнтів ЦД 2-го типу з численними факторами ризику як такі, що дозволяють говорити про ефективність дапагліфлозину у пацієнтів без АССЗ, остаточно неможливо.

Середня тривалість дослідження DECLARE TIMI 58[®] становила 4,2 року.

Результати, отримані в DECLARE TIMI 58[®] щодо ефективності дапагліфлозину, на жаль, викликали розчарування медичної спільноти. У дослідженні DECLARE TIMI 58[®] дапагліфлозин не відрізнявся від плацебо щодо впливу на трикомпонентну кінцеву точку (3P-MACE), тобто поєднання нефатального інсуль-

ту, нефатального інфаркту й серцево-судинної смертності (BP 0,93; 95% ДІ 0,84–1,03; $P = 0,17$). При цьому дапагліфлозин продемонстрував невірогідні дані порівняно з плацебо щодо зниження ризику виникнення 3P-MACE як у групі пацієнтів з наявним АССЗ (BP 0,9; 95% ДІ 0,79–1,02; $P = 0,25$), так і в групі пацієнтів без АССЗ, лише з множинними факторами ризику (BP 1,01; 95% ДІ 0,86–1,20; $P = 0,25$).

Дапагліфлозин у дослідженні DECLARE TIMI 58[®] також не продемонстрував зниження ризику серцево-судинної смерті порівняно з плацебо (BP 0,98; 95% ДІ 0,82–1,17; $P = 0,53$). При цьому кінцева точка серцево-судинної смерті не змінилася на фоні лікування дапагліфлозином ні в групі пацієнтів з АССЗ (BP 0,94; 95% ДІ 0,76–1,18), ні в групі пацієнтів із ЦД 2-го типу без АССЗ із численними факторами ризику (BP 1,06; 95% ДІ 0,79–1,42).

Також у дослідженні DECLARE TIMI 58[®] дапагліфлозин порівняно з плацебо не привів до зниження ризику загальної смерті (BP 0,93; 95% ДІ 0,82–1,04; $P = 0,87$). На жаль, зниження загальної смертності не було відмічене ні в групі пацієнтів з діагностованим АССЗ (BP 0,92; 95% ДІ 0,79–1,08), ні в групі з ЦД 2-го типу з численними факторами ризику (BP 0,94; 95% ДІ 0,78–1,12).

Проте позитивні досягнення для дапагліфлозину в дослідженні DECLARE TIMI 58[®] були наявні. Так, дапагліфлозин вірогідно знижував кінцеву точку госпіталізації з приводу СН на 27 % (BP 0,73; 95% ДІ 0,61–0,88; рівень вірогідності P в оригінальному тексті й у додатку до нього не вказаний). До того ж зниження частоти госпіталізації з приводу СН відмічене як у групі пацієнтів з АССЗ (BP 0,78; 95% ДІ 0,63–0,97), так і в групі пацієнтів із численними факторами ризику (BP 0,64; 95% ДІ 0,46–0,88). Вплив дапагліфлозину в дослідженні DECLARE TIMI 58[®] на частоту госпіталізації з приводу СН підтвердив позитивний ефект класу іНЗКТГ-2 на цю кінцеву точку. Окрім того, саме при застосуванні дапагліфлозину вперше була доведена можливість зниження частоти госпіталізації з приводу СН у пацієнтів без АССЗ, лише з наявністю серцево-судинних факторів ризику.

Деяке збентеження викликає в читачів оригінального тексту дослідження, опублікованого у The New England Journal of Medicine, висування на передній план гібридної кінцевої точки — комбінації серцево-судинної смерті й госпіталізації з приводу СН. Ця кінцева точка вірогідно знизилася на дапагліфлозині як у цілому (BP 0,83; 95% ДІ 0,73–0,95; $P = 0,005$), так і в групі пацієнтів з АССЗ (BP 0,83; 95% ДІ 0,73–0,95) або численними факторами ризику серцево-судинних захворювань (BP 0,64; 95% ДІ 0,46–0,88). Оскільки, як сказано вище, ризик серцево-судинної смерті на фоні лікування дапагліфлозином у дослідженні DECLARE TIMI 58[®] вірогідно не знижувався, зрозуміло, що ця композитна кінцева точка, швидше за все, виявилася позитивною лише за рахунок впливу дапагліфлозину на частоту госпіталізації з приводу СН. Ця кінцева точка також вірогідно й більшою мірою знижувалася на емплагліфлозині — на 34 % (BP 0,95; 95% ДІ 0,55–0,79;

$P < 0,0001$). У той же час зниження відбувалося за рахунок обох її компонентів: і госпіталізації з приводу СН, і вірогідного зниження серцево-судинної смертності.

Позитивним для дапагліфлозину у DECLARE TIMI 58[®] виявилось також вірогідне зниження комбінованої ренальної кінцевої точки (поєднання $\geq 40\%$ зниження рШКФ до рівня менше за 60 мл/хв/1,73 м², і/або розвиток кінцевої стадії діабетичної хвороби нирок, і/або смерть з ниркових причин) на 47 % (BP 0,53; 95% ДІ 0,43–0,66; рівень вірогідності P в оригінальному тексті й у додатку до нього не вказаний). Ці дані також підтвердили класовий нефропротекторний ефект іНЗКТГ-2.

Отже, з огляду на властивості обох молекул із групи іНЗКТГ-2, які на сьогодні доступні на українському ринку, на підставі аналізу результатів досліджень EMPA-REG OUTCOME[®] і DECLARE TIMI 58[®] можна сказати, що досліджувані препарати мали позитивні ефекти щодо впливу на глікований гемоглобін, зниження ваги тіла, зниження артеріального тиску, зниження ризику госпіталізації з приводу СН і позитивний нефропротекторний ефект. У той же час емплагліфлозин мав позитивний (високовірогідний) ефект щодо зниження ризику загальної і серцево-судинної смерті, а також щодо вірогідного зниження комбінованої серцево-судинної кінцевої точки (3P-MACE) у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу й встановленими серцево-судинними захворюваннями.

Звичайно, ситуація з відсутністю впливу дапагліфлозину в дослідженні DECLARE TIMI 58[®] на смертність і 3P-MACE у пацієнтів з ЦД 2-го типу не могла не турбувати дослідників у всьому світі. Швидко з'являються субаналізи в окремих групах пацієнтів із дослідження DECLARE TIMI 58[®]. Так, в одному із субаналізів виявилось, що в підгрупі пацієнтів із перенесеним ІМ ($n = 3584$) дапагліфлозин вірогідно знижував 3P-MACE на 16 % (BP 0,84; 95% ДІ 0,72–0,99; $P = 0,039$) [26]. У той же час у більш численній групі пацієнтів без ІМ в анамнезі ($n = 13576$) щодо впливу на трикомпонентну серцево-судинну кінцеву точку дапагліфлозин не відрізнявся від плацебо (BP 1,00; 95% ДІ 0,88–1,13; $p = 0,97$). При цьому дапагліфлозин не знижував 3P-MACE у численній групі пацієнтів без ІМ в анамнезі серед пацієнтів як з наявним АССЗ, так і без АССЗ, лише з численними судинними факторами ризику. У цьому ж субаналізі в групі пацієнтів із перенесеним ІМ в анамнезі не було продемонстровано позитивного впливу застосування дапагліфлозину на зниження ризику серцево-судинної і загальної смерті.

У той же час емплагліфлозин у дослідженні EMPA-REG OUTCOME[®] вірогідно знижував кінцеву точку 3P-MACE у пацієнтів як з ІМ в анамнезі (BP 0,59; 95% ДІ 0,44–0,79), так і без ІМ в анамнезі (BP 0,65; 95% ДІ 0,46–0,93) (різниця між групами з раніше перенесеним ІМ і без нього була невірогідною, $P = 0,67$) [27].

В іншому субаналізі дослідження DECLARE TIMI 58[®] дослідники мали на меті вивчити ефект дапагліфлозину на жорсткі кінцеві точки в пацієнтів із СН залежно від фракції викиду лівого шлуночка [28]. Пацієнти з наявністю СН були розподілені на дві підгрупи: зі зни-

женою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка $< 45\%$ і з ФВ $> 45\%$. Треба зауважити, що кількість пацієнтів із СН у DECLARE TIMI 58[®] була доволі невеликою — близько 10 %, що в принципі відповідає реальній частоті виявлення СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Окрім того, кількість пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду ($< 45\%$) становила лише 3,9 % ($n = 671$), а пацієнтів із ФВ $> 45\%$ — 7,7 % ($n = 1376$) популяції пацієнтів даного дослідження. Виявилось, що дапагліфлозин порівняно з плацебо привів до вірогідного зниження частоти гібридної кінцевої точки серцево-судинної смерті й госпіталізації з приводу СН у пацієнтів зі зниженою ФВ порівняно з пацієнтами без зниженої ФВ на 12 % (BP 0,88; 95% ДІ 0,76–1,02; $P = 0,046$).

Позитивним для дапагліфлозину в субдослідженні DECLARE TIMI 58[®] було зниження серцево-судинної смертності на 45 % у пацієнтів з СН зі зниженою ФВ (BP 0,55; 95% ДІ 0,34–0,90; $P = 0,02$). При цьому відмічалось вірогідне збільшення на 0,8 % серцево-судинної смертності в пацієнтів з СН із ФВ $> 45\%$ (BP 1,08; 95% ДІ 0,89–1,31; $P = 0,012$). Також дапагліфлозин порівняно з плацебо знижував загальну смертність у пацієнтів з ФВ $< 45\%$ (BP 0,59; 95% ДІ 0,40–0,88), але не знижував її в пацієнтів із ФВ $> 45\%$ (BP 0,97; 95% ДІ 0,86–1,10; $P = 0,016$). У даному субдослідженні DECLARE TIMI 58[®] залишається невідомим вплив дапагліфлозину на кінцеву точку 3P-MACE у пацієнтів із СН залежно від ФВ, оскільки в оригінальній статті ці дані не наведені [28].

Порівнянні за ефективністю результати на фоні терапії дапагліфлозином для пацієнтів із тяжким ступенем СН із ФВ $< 40\%$ були отримані згодом у дослідженні DAPA-HF[®] [4]. Важливим є те, що популяція цього дослідження лише на 42 % складалася із хворих на ЦД 2-го типу. При цьому препарат виявився однаково ефективним як у хворих на СН тяжкого ступеня з діабетом, так і в пацієнтів із СН без діабету, що, по суті, відкрило шлях до застосування нового класу іНЗКТГ-2 в іншій царині.

Потрібно зазначити, що кінцева точка госпіталізації з приводу СН на фоні лікування емплагліфлозином у дослідженні EMPA-REG OUTCOME[®] не залежала від наявності СН в анамнезі: вона вірогідно знижувалася як у групі пацієнтів без СН в анамнезі (BP 0,6; 95% ДІ 0,47–0,77), так і в групі пацієнтів із СН в анамнезі (BP 0,71; 95% ДІ 0,43–1,16; $P = 0,56$) [29]. Остаточну відповідь на питання про ефективність емплагліфлозину в популяції пацієнтів із СН дадуть у майбутньому великі рандомізовані дослідження EMPEROR-Preserved (залучені пацієнти із СН з ФВ $> 40\%$) і EMPEROR-Reduced (вивчаються пацієнти із СН зі зниженою ФВ $\leq 40\%$).

В іншому субаналізі DECLARE TIMI 58[®] проводився аналіз ефективності дапагліфлозину залежно від тривалості ЦД 2-го типу на момент включення в дослідження [30]. У цьому субаналізі в пацієнтів із тривалістю діабету > 20 років дапагліфлозин порівняно з плацебо привів до зниження 3P-MACE на 33 % (BP 0,67; 95% ДІ 0,52–0,86), у той час як, наприклад, у пацієнтів із тривалістю ЦД ≤ 5 років первинна кінцева точка вірогідно збільшилася на 8 % (BP 1,08; 95% ДІ

0,87–1,35; $P = 0,004$). Також серцево-судинна смертність на дапагліфлозині порівняно з плацебо знижувалася на 24 % (ВР 0,76; 95% ДІ 0,5–1,17) у пацієнтів з тривалістю діабету > 20 років і невірогідно зростала на 20 % у групі пацієнтів із тривалістю діабету від 15 до 20 років (ВР 1,2; 95% ДІ 0,77–1,85; $P = 0,974$). Частота інфаркту міокарда в пацієнтів із тривалістю ЦД > 20 років знижувалася на фоні терапії дапагліфлозином порівняно з плацебо на 34 % (ВР 0,66; 95% ДІ 0,47–0,92), тоді як у групі пацієнтів із тривалістю діабету ≤ 5 років вона вірогідно збільшувалася на 11 % (ВР 1,11; 95% ДІ 0,81–1,52; $P = 0,019$). Частота ішемічного інсульту на фоні лікування дапагліфлозином на відміну від плацебо в групі пацієнтів з тривалістю діабету > 20 років знижувалася на 39 % (ВР 0,61; 95% ДІ 0,38–1,00), тоді як у групі пацієнтів зі стажем ЦД 2-го типу ≤ 5 років вірогідно збільшувалася на 32 % (ВР 1,32; 95% ДІ 0,89–1,98; $P = 0,015$).

Можна зробити висновки, що пацієнту з ЦД 2-го типу для отримання переваг від застосування дапагліфлозину згідно з дослідженням DECLARE TIMI 58® потрібно мати або перенесений ІМ, або СН зі зниженою ФВ < 45 %, або тривалість ЦД 2-го типу понад 20 років. Якщо зі збором анамнезу захворювання пацієнта в практикуючого лікаря проблем зазвичай бути не може, то, наприклад, вимірювання ФВ не завжди є доступним, і тому відбір пацієнтів, перспективних для терапії дапагліфлозином, на практиці є утрудненим.

Досягнення в цукрознижувальній терапії ЦД 2-го типу, зокрема з препаратами класу іНЗКТГ і арГПП-1, не могли пройти повз увагу вчених у світі. І тому дійсно визначною подією була поява у 2019 році оновленого алгоритму цукрознижувальної терапії, запропонованого Європейським кардіологічним товариством (ESC) спільно з EASD [31]. З огляду на те, що саме в пацієнтів із наявним АССЗ було досягнуто найбільшого прогресу в цукрознижувальній терапії, новий алгоритм змінив парадигму надання допомоги пацієнтам із ЦД 2-го типу. Згідно з цим алгоритмом, у разі, якщо пацієнт мав АССЗ чи належав до категорії високого або дуже високого серцево-судинного ризику і раніше не отримував цукрознижувальних препаратів, його потрібно було починати лікувати з препаратів із доведеною серцево-судинною ефективністю, а саме іНЗКТГ-2 або арГПП-1. Отже, уперше в історії медицини непорушна теза про метформін як препарат першої лінії цукрознижувальної терапії похитнулася. Якщо ж пацієнт уже був на метформіні й мав АССЗ чи належав до категорії високого або дуже високого серцево-судинного ризику, то згідно з цією настановою до метформіну потрібно було додавати іНЗКТГ-2 або арГПП-1.

В алгоритмі ESC/EASD 2019 року щодо класу іНЗКТГ-2 зазначено, що емплагліфлозин, канагліфлозин або дапагліфлозин рекомендовані для лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу з наявністю серцево-судинної патології або з високим/надто високим серцево-судинним ризиком для зниження серцево-судинних подій. Окрім того, окремо сказано (дослівно), що саме **емплагліфлозин рекомендований для пацієнтів із ЦД 2-го типу для зниження ризику смерті**. Здається це визначення

найбільш чітко відображає ключові відмінності емплагліфлозину від інших представників класу іНЗКТГ-2.

Звичайно, перед світовою медичною спільнотою постає слушне, але водночас непросте запитання: що важливіше для пацієнтів з ЦД 2-го типу із наявним АССЗ — подовження життя за допомогою емплагліфлозину плюс покращення наслідків СН чи діабетичної хвороби нирок або лише покращення наслідків СН і нефропротекція без подовження життя за допомогою інших іНЗКТГ-2? Зрозуміло, що світ обирає подовження життя, оскільки, зважаючи на високу смертність від серцево-судинних захворювань і загальну смертність, пацієнтам із ЦД 2-го типу до СН і кінцевої стадії ХХН ще треба дожити, що неможливо без життєзберігаючих препаратів. Кардіопротекція для пацієнтів із СН, безперечно, важлива, проте група пацієнтів із СН становить лише близько 12 % популяції хворих на ЦД 2-го типу, і ще менше з них мають тяжку СН з істотно зниженою ФВ [32]. Саме тому показання до можливого призначення дапагліфлозину, по суті, звужені до маленької групи пацієнтів з тяжкою СН із низькою ФВ (< 40–45 %) і ІМ в анамнезі, у яких дапагліфлозин має певні переваги порівняно з плацебо.

Що ж стосується групи пацієнтів із ЦД 2-го типу з численними серцево-судинними факторами ризику без діагностованого АССЗ, то можливості кардіопротекції зі зниженням подій, пов'язаних з СН, а також можливості нефропротекції є вивченими для дапагліфлозину, але недостатніми, оскільки в цій групі пацієнтів дапагліфлозин, на жаль, не призвів до зниження серцево-судинної смертності, загальної смертності і ЗР-МАСЕ. Вивчення ефективності емплагліфлозину в групі пацієнтів із серцево-судинними факторами ризику без АССЗ є перспективним напрямком. Проте поки що можна сказати, що з огляду на фізичну й економічну неможливість тотального обстеження пацієнтів із ЦД 2-го типу на наявність атеросклеротичного ураження, на тривалий прихований перебіг ЦД 2-го типу з розвитком макро- і мікросудинних ускладнень уже в дебюті хвороби в більшості пацієнтів стратегічно більш доцільно вважати цих пацієнтів такими, які мають діабет з АССЗ. Вибір емплагліфлозину для подовження життя пацієнтів із ЦД 2-го типу з АССЗ є доведеною реальністю. У той же час подовження життя за допомогою дапагліфлозину, як і будь-якого іншого представника класу іНЗКТГ-2, у категорії пацієнтів з ЦД 2-го типу без АССЗ із серцево-судинними факторами ризику не доведене.

Звичайно, вибір ніколи не є легким. Але можливість вибору серед різних стратегій лікування дозволяє запропонувати кращий підхід для конкретного пацієнта. З огляду на викладені вище дані слід вважати неприйнятним поділ пацієнтів з ЦД 2-го типу з наявним АССЗ на тих, кому призначили життєзберігаючу цукрознижувальну терапію, і тих, кому її не призначили. Також не можна одному й тому ж пацієнту давати два цукрознижувальних препарати одного класу. Тож на підставі даних доказової медицини, отриманих у великих дослідженнях, зробіть правильний вибір для подовження життя пацієнтів із ЦД 2-го типу.

References

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
2. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, et al. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care. *Circulation.* 2019;139(25):2822-2830. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, 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.
5. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. 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). *Circulation.* 2017;136(3):249-259. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
6. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Sept;3(9):e7]. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(9):691-700. doi:10.1016/S2213-8587(14)70120-2.
7. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care.* 2011;34(9):2015-2022. doi:10.2337/dc11-0606.
8. Sjöström CD, Johansson P, Ptaszynska A, List J, Johnson E. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12(5):352-358. doi:10.1177/1479164115585298.
9. Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):208-219. doi:10.1016/S2213-8587(13)70084-6.
10. Levine MJ. Empagliflozin for Type 2 Diabetes Mellitus: An Overview of Phase 3 Clinical Trials. *Curr Diabetes Rev.* 2017;13(4):405-423. doi:10.2174/1573399812666160613113556.
11. Blonde L, Stenlöf K, Fung A, Xie J, Canovatchel W, Meininger G. Effects of canagliflozin on body weight and body composition in patients with type 2 diabetes over 104 weeks. *Postgrad Med.* 2016;128(4):371-380. doi:10.1080/00325481.2016.1169894.
12. Sugiyama S, Jinnouchi H, Kurinami N, et al. Dapagliflozin Reduces Fat Mass without Affecting Muscle Mass in Type 2 Diabetes. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(6):467-476. doi:10.5551/jat.40873.
13. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-1289. doi:10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
14. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-2572. doi:10.1056/NEJMoa0802987.
15. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-139. doi:10.1056/NEJMoa0808431.
16. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-2559. doi:10.1056/NEJMoa0802743.
17. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Ann Intern Med.* 1998;128(3):165-175. doi:10.7326/0003-4819-128-3-199802010-00001.
18. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327-1335. doi:10.1056/NEJMoa1305889.
19. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317-1326. doi:10.1056/NEJMoa1307684.
20. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232-242. doi:10.1056/NEJMoa1501352.
21. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(1):69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269.
22. Zoungas S, Lambers Heerspink HJ, Chalmers J, et al. Intensive glucose lowering and end stage kidney disease: new data from the ADVANCE trial. *Diabetologia.* 2011;54(Suppl 1):S23. doi:10.1007/s00125-011-2276-4.
23. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2013;83(3):517-523. doi:10.1038/ki.2012.401.
24. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2099. doi:10.1056/NEJMoa1712572.
25. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-2701. doi:10.2337/dci18-0033.
26. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation.* 2019;139(22):2516-2527. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996.
27. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation.* 2019;139(11):1384-1395. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778.
28. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139(22):2528-2536. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.
29. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1526-1534. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
30. Bajaj HS, Raz I, Mosenzon O, et al. Cardiovascular and renal benefits of dapagliflozin in patients with short and long-standing type 2 diabetes: Analysis from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2020;10.1111/dom.14011. doi:10.1111/dom.14011.
31. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
32. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care.* 2001;24(9):1614-1619. doi:10.2337/diacare.24.9.1614.

Отримано/Received 08.05.2020

Рецензовано/Revised 15.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.05.2020

Information about authors

K. Zuiiev, PhD, Department of therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: endolika@gmail.com; phone +38 (097) 747 77 21; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9343-7732>

Зуев К.А.

Національна медичинська академія послєдипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

**Обзор доказательной базы представителей группы ингибиторов
натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа,
доступных на украинском рынке
(обзор литературы)**

Резюме. В статье приведен анализ результатов рандомизированных клинических исследований сахароснижающих препаратов — представителей класса ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (иНЗКТГ-2) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа: EMPA-REG OUTCOME® с эмпаглифлозином и DECLARE TIMI 58® с

дапаглифлозином. Показано, как результаты этих исследований повлияли на формирование новейших алгоритмов сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2-го типа.

Ключевые слова: эмпаглифлозин; дапаглифлозин; ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа; сахарный диабет 2-го типа

K.O. Zuiiev

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

**Review of the evidence base of representatives of the group
of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors available
at the Ukrainian market
(literature review)**

Abstract. The article presents an analysis of the results of randomized clinical studies of glucose lowering drugs from the class of sodium-glucose transport protein 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: EMPA-REG OUTCOME® with empagliflozin and DECLARE-TIMI 58® with dapagliflozin. It is shown how the

results of these trials have influenced the formation of the latest algorithms for antihyperglycemic therapy of patients with type 2 diabetes.

Keywords: empagliflozin; dapagliflozin; sodium-glucose transport protein 2 inhibitors; type 2 diabetes; review