

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ ДИСЛІПІДЕМІЇ ТА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ІНГІБІТОРОМ SGLT2 – ДАПАГЛІФЛОЗИНОМ

Вступ. В осіб з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) сумарний ризик розвитку інфаркту міокарда в найближчі 8 років становить 30 %, а смертність у них вдвічі вища, ніж у пацієнтів без метаболічних порушень. Несприятливий прогноз у хворих із гострим коронарним синдромом (ГКС) на тлі ЦД2 асоціюється з тяжчим, ускладненим перебігом хвороби, обмеженням проведення інвазивних коронарних втручань та ін., що й визначає тактику активного вивчення ролі тригерів і факторів ризику в патогенезі даної коморбідної патології та розробці шляхів корекції цих патологічних процесів.

Мета дослідження – вивчити ефективність корекції порушень ліпідограми і рівноваги прооксидантно-антиоксидантної системи у пацієнтів із гострим коронарним синдромом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та високим ризиком розвитку реперфузійних ускладнень шляхом застосування інгібітора SGLT2 – дапагліфлозину.

Методи дослідження. В основу роботи покладено аналіз комплексного обстеження та хірургічного (черезшкірне коронарне втручання) лікування 56 хворих із ГКС у поєднанні з ЦД2. Показники ліпідограми та активність складових прооксидантно-антиоксидантної системи визначали за допомогою спектрофотометричних методів, оптичну густину вимірювали на спектрофотометрі "Biomat 5" (Велика Британія).

Результати й обговорення. З метою корекції ліпідограми і прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в перед- та післяопераційний періоди призначали дапагліфлозин у дозі 10 мг/добу, що дало можливість компенсувати гіперглікемію і стабілізувати активність прооксидантно-антиоксидантної системи на момент проведення операційного втручання, попередити розвиток реперфузійних ускладнень після черезшкірного коронарного втручання, стабілізувати клінічний стан коморбідних пацієнтів у післяопераційний період за рахунок зменшення частоти порушень ритму і провідності на 41,2 % та проявів гострої серцевої недостатності на 55,9 %. Зокрема, в перед- та післяопераційний періоди суттєво знизилась активність вільнорадикального окиснення ліпідів, про що свідчили зменшення в 1,3 раза ($p < 0,05$) вмісту активних продуктів тіобарбітурової кислоти у сироватці крові та одночасне відновлення функціонування ензимних антиоксидантних систем організму, зниження в 1,5 раза ($p < 0,05$) ступеня блокування активності супероксиддисмутази при зростанні активності каталази і церулоплазмину.

Висновки. Застосування дапагліфлозину в перед- та післяопераційний період у хворих із ГКС у поєднанні з ЦД 2 типу з високим операційним ризиком сприяє нормалізації ліпідного обміну і достовірному зниженню активності вільнорадикального окиснення ліпідів з відновленням функціонування ензимних антиоксидантних систем організму, що дає можливість зменшити частоту порушень ритму і провідності на 41,2 % та проявів гострої серцевої недостатності на 55,9 %.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий коронарний синдром; цукровий діабет 2 типу; прооксидантно-антиоксидантна система; дисліпідемія; реперфузійні ускладнення; дапагліфлозин.

ВСТУП. Інфаркт міокарда (ІМ) продовжує залишатись однією з найважливіших проблем сучасної кардіології як в Україні, так і в усьому світі через збереження стійких показників захворюваності, інвалідності та смертності [1–3]. За даними ВООЗ, щорічно у світі реєструють понад 17,4 млн випадків смерті, а в Європі – близько

4 млн смертей унаслідок кардіоваскулярної патології, що становить приблизно 42–47 % усіх випадків смерті [4]. Такі негативні медико-демографічні тенденції пов'язують із значним розповсюдженням факторів ризику коронарного атеросклерозу і супутніх коморбідних станів (артеріальна гіпертензія, ожиріння та цукровий діабет), які спричиняють значну активацію іму-

© М. І. Швед, Р. М. Овсійчук, 2022.

нозапальних процесів і редокс-системи, пригнічення антиоксидантного захисту організму, порушення коагуляційної ланки гемостазу та функції ендотелію і призводять до швидкого прогресування ішемічної хвороби серця, розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) та ускладнень, що загрожують життю [5, 6].

Поширеність цукрового діабету 2 типу (ЦД2) в Україні досить висока і становить близько 20 % у загальній популяції та понад 50 % у певних соціальних групах [7, 8], і, за даними International Diabetes Federation (IDF), у осіб з ожирінням та ЦД2 сумарний ризик розвитку ІМ у найближчі 8 років складає 30 % [9], а смертність від ішемічної хвороби серця в них у 3 рази більша і вдвічі перевищує смертність у пацієнтів без метаболічних порушень [10]. У 2019 р. у світі зареєстровано приблизно 4,2 млн смертей, пов'язаних із цукровим діабетом [8].

В останні роки було встановлено, що основними патогенетичними ланками ЦД2 є інсулінорезистентність та гіперглікемія, які активують ліполіз, ініціюють пероксидне окиснення ліпідів [11], порушують синтез оксиду азоту, що посилює дисфункцію ендотелію і не лише сприяє посиленню атерогенної дисліпідемії та прогресуванню атеросклеротичного ураження судин, але й призводить до нестабільності та схильності до розривів фіброзної капсули атеросклеротичної бляшки і розвитку ІМ [12, 13]. Вищеперелічені механізми сприяють також розвитку у хворих рецидивної міокардіальної ішемії, серцевої недостатності, електричної нестабільності міокарда, повторних інфарктів міокарда, інсультів [14].

Несприятливий ранній прогноз у хворих на ІМ, який розвинувся на тлі ЦД2, асоціюється з тяжким, ускладненим перебігом хвороби, утрудненим вибором методу інвазивних коронарних втручань, обмеженнями при проведенні активних кардіореабілітаційних заходів [15–18]. Саме обмеження можливості застосування високоєфективних ранніх інвазивних коронарних втручань у хворих із ГКС у поєднанні з ЦД2 визначає тактику активного вивчення ролі активності вільнорадикального окиснення ліпідів, неспецифічного низькоінтенсивного судинного запалення та ендотеліальної дисфункції в патогенезі даної коморбідної патології, розвитку окремих її ускладнень і розробці шляхів корекції цих патологічних процесів з метою підготовки до оперативних втручань та профілактики ускладнень у пери- і післяопераційний періоди [19–21].

Однак у літературі наведено результати досліджень активності компонентів прооксидантно-антиоксидантної системи сироватки крові окремо у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (атеросклеротичним ураженням вінцевих

судин) та цукровим діабетом 2 типу і недостатньо висвітлено особливості змін пероксидного окиснення ліпідів у хворих із критичною ішемією міокарда (ГКС) на тлі ЦД2, не визначено антиоксидантної ефективності та безпечності нової групи цукрознижувальних засобів інгібіторів SGLT2 у пацієнтів із ЦД2 при підготовці їх до реваскуляризації, що і стало предметом цього дослідження.

Мета дослідження – вивчити ефективність корекції порушень ліпідограми і рівноваги прооксидантно-антиоксидантної системи у пацієнтів із гострим коронарним синдромом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та високим ризиком розвитку реперфузійних ускладнень шляхом застосування інгібітора SGLT2 – дапагліфлозину.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. В основу роботи покладено аналіз комплексного обстеження і комбінованого (хірургічного – черезшкірне коронарне втручання зі стентуванням інфарктозалежної вінцевої артерії та консервативного – медикаментозна підтримка і корекція основних патологічних проявів хвороби відповідно до протоколу) лікування 56 пацієнтів із ГКС у поєднанні з ЦД2. Для дослідження відібрано хворих віком від 45 до 75 років (у середньому – $(58,36 \pm 5,48)$ року), серед яких переважали чоловіки (83,5 %). Діагноз ГКС верифікували згідно з рекомендаціями ESC [22] при наявності типового ангінозного нападу, динаміки специфічних змін кривої електрокардіограми (реципрокне зміщення сегмента ST) та ознак некро-резорбтивного синдрому і підтверджували результатами ургентної коронароангіографії. Діагноз ЦД2 встановлювали відповідно до рекомендацій Комітету експертів BOO3 (2013) та оновленого консенсусу ADA/EASD (2018) [23].

Дослідну групу становили 34 пацієнти, що отримували стандартне протокольне лікування ГКС (ІМ) і яким для компенсації ЦД2 додатково призначали дапагліфлозин (форксіга) по 10 мг 1 раз на добу.

До контрольної групи ввійшли 22 пацієнти, яким також було проведено ургентну балонну ангіопластику і стентування інфарктозалежної коронарної артерії, але хворі цієї групи, крім стандартного протокольного лікування, для компенсації цукрового діабету отримували метформін у дозі (1000 ± 200) мг.

Окрім використання загальноклінічних, інструментальних та лабораторних методів (загальний аналіз крові, МВ-фракції креатинфосфокінази, тропоніну Т, насичення артеріальної крові киснем (SpO_2), ЕКГ у 12 стандартних відведеннях тощо), визначали основні показники ліпідного обміну та активність складових прооксидант-

но-антиоксидантної системи за допомогою спектрофотометричних методів (спектрофотометр "Biomat 5", Велика Британія). Критерієм інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів був вміст активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) у сироватці крові, які є маркером інтенсивності вільнорадикальних процесів, як кінцевий продукт ланцюга пероксидації. Рівень ТБК-АП оцінювали за кольоровою реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою за наявності іонів Fe^{3+} . У пробірку з 0,05 мл сироватки крові додавали 0,2 мл 0,27 % розчину $FeCl_3$ і через 10 хв доводили до 1,8 мл 0,2 М гліциновим буфером (рН 3,6). Після додавання 1,55 мл 0,8 % розчину 2-тіобарбітурової кислоти суміш кип'ятили на водяній бані впродовж 15 хв, охолоджували, додавали 1 мл 20 % трихлороцтової кислоти, 2 мл хлороформу, перемішували і центрифугували протягом 15 хв при 3000 об./хв [24, 25].

Рівень церулоплазміну (ЦП) визначали за модифікованим методом Ревіна, що ґрунтується на окисненні р-фенілендіаміну з участю ЦП із залишками реакції розчином фтористого натрію, оптичну густину вимірювали при 540 нм. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали в модельній системі утворення супероксидних аніонів під час взаємодії нікотинамідаденіндинуклеотиду і феназинметасульфату. Здатність СОД конкурувати за супероксидні аніони виявляли за ступенем інгібіції відновлення нітросинього тетразолію до гідразинтетразолію.

Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками загального холестерину (ЗХС), фракцій холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Вміст ЗХС у сироватці крові визначали за методом Ілька із застосуванням реактивів виробництва "Філісіт діагностика" (Україна) [24, 25]. Концентрацію ХС ЛПВЩ і ТГ визначали за допомогою реактивів ELI-TECH diagnostics та PLIVA-Lachema (Чеська Республіка). Фракції ХС ЛПНЩ розраховували за формулою W. Friedwald:

$$ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ/2),$$

де ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л;

ЗХС – загальний холестерин, ммоль/л;

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л;

ТГ – тригліцериди, ммоль/л.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета статистичних програм STATISTICA 10.0 та програми Microsoft Excel-2013. Для оцінки даних використовували непараметричний метод статистики – U-тест Манна – Уїтні для порівняння показників у двох групах ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Порушення ліпідного обміну відіграють неабияку роль у прогресуванні ішемічної хвороби серця, а пероксидному стресу й активації низькоінтенсивного запального процесу відводять роль триггеру в активації ішемічної хвороби серця та розвитку гострого коронарного синдрому або розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на ЦД2. Окрім того, дисліпідемії призводять до поглиблення окисних процесів, а порушення окисно-відновної рівноваги в редокс-системі негативно впливає як на перебіг гострого коронарного синдрому (частоту і тяжкість розвитку ускладнень), так і на вираження та клінічні прояви ускладнень цукрового діабету (ангіонейропатій, системного мультифокального атеросклерозу, стеатогепатозу тощо). У нашому дослідженні було встановлено, що у вихідному стані (до початку лікування) спостерігалися суттєві порушення показників ліпідограми у хворих обох досліджуваних груп. При цьому зауважимо, що в процесі підготовки до оперативного втручання і компенсації ЦД у пацієнтів дослідної групи дапагліфлозином достовірно підвищувався рівень ХС ЛПВЩ та знижувалася концентрація ТГ і ХС ЛПНЩ у хворих дослідної групи (табл. 1).

Пусковим чинником у розвитку реперфузійного синдрому при цій коморбідній патології вважають надходження в ішемізовані тканини кисню. Водночас розвивається невідповідність між кількістю кисню в артеріальній крові й можливостями реоксигенованих тканин його утилізувати. Обидва вказані процеси тісно пов'язані з кисневотранспортною функцією крові та прооксидантно-антиоксидантною рівновагою. Зіставлення результатів дослідження засвідчило порушення показників прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у вихідному стані (до початку лікування), що проявилось підвищенням рівня ТБК-АП та зниженням активності антиоксидантних ензимних систем каталаз, супероксиддисмутази і церулоплазміну у хворих обох досліджуваних груп.

Виявлені суттєві порушення функціональної активності ензимних систем антиоксидантного захисту в передопераційний період у коморбідних хворих із ГКС на тлі ЦД2 обґрунтовували доцільність корекції прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в передопераційний період для попередження розвитку реперфузійних ускладнень у периопераційний період. З цією метою для компенсації ЦД2 призначали дапагліфлозин по 10 мг/добу.

Застосування препарату дало можливість стабілізувати показники вуглеводного обміну та активність прооксидантно-антиоксидантної системи на момент проведення операційного

Таблиця 1 – Показники ліпідного обміну й активності прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих із гострим коронарним синдромом на тлі цукрового діабету 2 типу до та після черезшкірного коронарного втручання (M±m)

Показник		При госпіталізації	Після передопераційної підготовки	Після черезшкірного коронарного втручання
ЗХС, ммоль/л	1	5,97±0,15	5,64±0,12	5,78±0,14
	2	5,88±0,16	5,83±0,22	4,28±0,12**
ТГ, ммоль/л	1	1,88±0,10	1,65±0,11*	1,72±0,08
	2	1,81±0,08	1,74±0,04	1,98±0,08**
ЛПВЩ, ммоль/л	1	1,06±0,05	1,14±0,02*	1,34±0,03**
	2	1,12±0,04	0,94±0,04	0,68±0,03**
ЛПНЩ, ммоль/л	1	4,12±0,12	2,93±0,13*	2,64±0,12
	2	4,18±0,11	3,71±0,12*	4,13±0,13**
ТБК-АП, нмоль/мг	1	75,70±2,53	60,20±3,63*	69,50±2,72**
	2	76,40±2,63	73,80±3,27	84,60±2,71**
Каталаза, нмоль/мг·с	1	0,48±0,05	0,68±0,08*	0,89±0,08**
	2	0,51±0,06	0,43±0,06	0,67±0,07**
СОД, од./мгHb	1	0,97±0,18	0,64±0,22*	0,82±0,23
	2	0,96±0,16	0,86±0,21	0,92±0,24
ЦП, мг/мл	1	252,20±6,40	224,40±7,40*	264,50±7,30**
	2	254,50±6,70	259,70±7,20	277,40±8,10

Примітки:

- 1, 2 – відповідно, дослідна та група порівняння.
- * – достовірна різниця між показниками при госпіталізації та після передопераційної підготовки; ** – достовірна різниця між показниками після передопераційної підготовки і після черезшкірного коронарного втручання.
3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від даних групи порівняння.

втручання хворим дослідної групи. Зокрема, у вказаний період у них знизилась активність вільнорадикального окиснення ліпідів, про що свідчило зменшення в 1,3 раза ($p < 0,05$) вмісту ТБК-АП у сироватці крові. Водночас в 1,5 раза ($p < 0,05$) знизився ступінь блокування СОД при достовірному зростанні активності каталази і церулоплазміну. Досягнуте покращення функціональної здатності антиоксидантних систем захисту в пацієнтів дослідної групи сприяло суттєвому зниженню частоти розвитку реперфузійного синдрому, частота порушень ритму і провідності зменшилась на 41,2 %, а прояви гострої серцевої недостатності послабилися на 55,9 %.

Однак передопераційне зниження активності прооксидантно-антиоксидантної системи значно посилилося після проведення ревазуляризації міокарда. Зокрема, вміст ТБК-АП і каталази у сироватці крові зріс, відповідно, в 1,3 ($p < 0,05$) та 1,9 ($p < 0,001$) раза порівняно з передопераційним періодом. Відмічено незначне збільшення вмісту в сироватці крові СОД та ЦП. Результати дослідження підтверджують, що ревазуляризація міокарда сприяє активації прооксидантно-антиоксидантної системи і, передусім, підвищенню активності вільнорадикального окиснення ліпідів.

Отримані результати дослідження активності прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих із передопераційною підготовкою суттєво відрізняються від результатів такого дослідження у пацієнтів із стандартною процедурою

проведення черезшкірного коронарного втручання. Зокрема, у хворих дослідної групи із цілеспрямованою передопераційною підготовкою відмічено зниження рівня глікемії з (8,7±1,4) до (6,2±0,8) ммоль/л та активності вільнорадикального окиснення ліпідів після операційного втручання на 11,94 % ($p < 0,05$) порівняно з його активністю у пацієнтів групи порівняння. Водночас зауважимо, що безпосередньо після операційного втручання (ревазуляризації міокарда) як при спеціальній передопераційній підготовці, так і при стандартній вміст у сироватці крові атерогенних фракцій ліпідів та активність їх вільнорадикального окиснення зростали в 1,3 раза в дослідній групі та в 1,5 раза – в групі порівняння ($p < 0,05$). Отриманий результат обґрунтував доцільність продовження запропонованої цукрознижувальної терапії дапагліфлозином і в післяопераційний період для стабілізації клінічного стану пацієнтів та подальшої профілактики післяінфарктних ускладнень.

Результати антиоксидантного впливу десятиденного курсового лікування хворих із ГКС у поєднанні з ЦД2 наведено в таблиці 2.

Наведені результати підтверджують ефективність застосування в перед- та периопераційний періоди препарату з групи інгібіторів SGLT2 – дапагліфлозину, який сприяє не лише достовірному зменшенню рівня глікемії, але й нормалізації показників атерогенних ліпідів (ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ), зниженню активності

Таблиця 2 – Ефективність корекції вмісту ліпідів крові та активності прооксидантно-антиоксидантної системи дапагліфлозином у хворих із гострим коронарним синдромом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (M±m)

Показник		Хворі з гострим коронарним синдромом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу		
		до операції	через 10 днів після черезшкірного коронарного втручання	p
ЗХС, ммоль/л	1	5,97±0,15	4,53±0,12*	<0,05
	2	5,88±0,16	5,38±0,22	>0,05
ТГ, ммоль/л	1	1,88±0,10	1,07±0,11*	<0,05
	2	1,81±0,08	1,78±0,08	>0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1	1,06±0,05	1,24±0,02*	<0,05
	2	1,12±0,04	0,98±0,04	>0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	1	4,12±0,12	2,36±0,13*	<0,05
	2	4,18±0,11	3,84±0,12	>0,05
ТБК-АП, нмоль/мг	1	75,70±2,50	58,60±3,20*	<0,05
	2	76,40±3,60	80,50±2,71	>0,05
Каталаза, нмоль/мг·с	1	0,48±0,05	1,34±0,17*	<0,05
	2	0,51±0,08	0,69±0,09	>0,05
СОД, од./мгНв	1	0,97±0,18	0,53±0,14	<0,05
	2	0,96±0,16	0,74±0,18	>0,05
ЦП, мг/мл	1	252,20±6,40	329,60±8,70*	<0,05
	2	254,50±7,40	255,50±7,20	>0,05

Примітки:

- 1, 2 – відповідно, дослідна та група порівняння.
- * – достовірна різниця між показниками у хворих дослідної та групи порівняння.
- p – достовірність різниці між показниками до та після операційного втручання (черезшкірного коронарного втручання).

вільнорадикального окиснення ліпідів та підвищенню функціональної здатності ензимних антиоксидантних систем, що в цілому і дає можливість проводити ревазуляризацію міокарда за умови гіперглікемії внаслідок ЦД2.

Позитивного результату щодо зниження активності вільнорадикального окиснення ліпідів та відносної нормалізації функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи в коморбідних пацієнтів високого негативного ризику наслідків ГКС на тлі ЦД2, на нашу думку, досягнуто завдяки специфічним фармакологічним властивостям цього препарату. Одним із механізмів позитивного впливу дапагліфлозину є його здатність знижувати інсулінорезистентність і компенсаторні гіперінсулінемію та гіперглікемію, які викликають активацію редокс-системи, ендотеліальну дисфункцію, неспецифічне запалення, атерогенез, реплікацію ДНК та незворотну гіпертрофію лівого шлуночка, артеріальну гіпертензію, гіперкоагуляцію [26, 27]. Так, відомо, що інсулінорезистентність та гіперінсулінемія зумовлюють 88 % випадків атерогенної дисліпідемії [28]. Окрім того, результати рандомізованого контрольованого дослідження із застосуванням інгібіторів натрієзалежного переносника глюкози 2 типу (SGLT2) показали можливість цих препаратів покращувати серцево-судинний прогноз у пацієнтів із ЦД2 [29, 30] за рахунок зниження частоти первинної кінцевої точки (серцево-су-

динна смерть, нефатальний ІМ, інсульт) на 22 % і частоти госпіталізацій із приводу серцевої недостатності на 35 % [31]. У дослідженні DAPA-HF призначення дапагліфлозину пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду приводило до зменшення ризику серцево-судинної смертності на 18 % і госпіталізацій із приводу хронічної серцевої недостатності на 30 % [32]. У цілому отримані результати лікування цими препаратами в періопераційний період ГКС підтвердили не лише їх потенційну можливість покращувати контроль глікемії, але й позитивний вплив на скоротливість міокарда в ранній післяопераційний період [33]. Саме завдяки цим властивостям дапагліфлозину в дослідній групі коморбідних хворих, на нашу думку, досягнуто нормалізації параметрів дисліпідемії та динамічної рівноваги функціонального стану редокс-системи, що асоціювалось із достовірним зниженням частоти і вираження реперфузійних аритмій на 41,2 % та гострої серцевої недостатності на 55,9 %.

Таким чином, запропонована методика профілактики виникнення реперфузійних ускладнень у коморбідних хворих із ГКС у поєднанні з ЦД2 та високим операційним і післяопераційним ризиком шляхом курсового використання інгібітора SGLT2 – дапагліфлозину показала достатній клінічний ефект завдяки комплексному патогенетичному впливу на наявні в таких пацієнтів

гіперглікемію, інсулінорезистентність, атерогенну дисліпідемію, знижену інотропну функцію та “оксидативний стрес”.

ВИСНОВКИ. Застосування дапагліфлозину в перед- та післяопераційний періоди у хворих із гострим коронарним синдромом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з високим операцій-

ним ризиком сприяє нормалізації ліпідного обміну і достовірному зниженню активності вільнорадикального окиснення з відновленням функціонування ензимних антиоксидантних систем організму, що дає можливість зменшити частоту порушень ритму і провідності на 41,2 % та проявів гострої серцевої недостатності на 55,9 %.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Gandziuk V. Dynamics of morbidity and mortality due to diseases of the circulatory system in Ukraine (regional aspect) / V. A. Gandziuk, D. D. Dyachuk, N. U. Kondratyuk // *Bulletin of Biology and Medicine*. – 2017. – **136**. – P. 319–322.
2. Ivanyuk A. Ischemic heart disease among the population of working age in Kyiv region: statistical analysis of the modern epidemiological situation. Reports of Vinnytsia National Medical University / A. V. Ivanyuk, N. M. Orlova // [Internet]. – 2020. – **24**. – С. 694–699.
3. Коваленко В. Кардіологія в Україні: вчора, сьогодні і в майбутньому / В. М. Коваленко // *Укр. кардіол. журн.* – 2015. – № 2. – С. 9–16.
4. Gach O. Acute coronary syndrome / O. Gach, Z. Husseini, P. Lancellotti // *Rev Med. Liege*. – 2018. – **73**. – P. 243–250.
5. Petrie J. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: Clinical insights and vascular mechanisms / J. R. Petrie, T. J. Guzik, R. M. Touyz // *Can. J. Cardiol.* – 2018. – **34**. – P. 575–584.
6. Leon B. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research / B. M. Leon, T. M. Maddox // *World J. Diabetes*. – 2015. – **6**. – P. 1246–1258.
7. Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes / R. M. Stuart, O. Khan, R. Abeyuriya [et al.] // *BMC Health Serv. Res.* – 2020. – **20**. – P. 409.
8. WHO. Diabetes fact sheet. 2016; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
9. Twigg J. Ukraine's Health Sector – Sustaining momentum for reform / J. Twigg // *CSIS Global Health Policy Center*. – 2017.
10. Al-Aqeedi R. The prevalence of metabolic syndrome components, individually and in combination, in male patients admitted with acute coronary syndrome, without previous diagnosis of diabetes mellitus / R. Al-Aqeedi, W. Abdullatef, W. Dabdoob // *Libyan J. Med.* – 2013. – **8**. – P. 2018–2024.
11. Freeman A. Insulin resistance / A. Freeman, N. Pennings // In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. – 2022. – **16**. – P. 345–352.
12. Bjornstad P. Pathogenesis of lipid disorders in insulin resistance: A brief review / P. Bjornstad, R. Eckel // *Curr. Diab. Rep.* – 2018. – **18**. – P. 127–132.
13. Petersen K. The effect of inflammation and insulin resistance on lipid and lipoprotein responsiveness to dietary intervention / K. Petersen, K. Bowen, A. Tindall // *Current Developments in Nutrition*. – 2020. – **11**. – P. 160–172.
14. Severino P. Ischemic heart disease and heart failure: Role of coronary ion channels / P. Severino, A. D'Amato, M. Pucci // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – **21**. – P. 3167–3173.
15. Особенности кардиореабилитации и коррекции нарушенной систоло-диастолической функции и вариабельности ритма сердца у больных острым коронарным синдромом с реваскуляризацией коронарных артерий / М. И. Швед, Л. В. Цуглевич, И. Б. Киричок [и др.] // *Georgian medical news*. – 2017. – № 4 (265). – С. 46–53.
16. Швед М. Шляхи підвищення ефективності лікування та профілактики реперфузійного синдрому у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії / М. Швед, Л. Цуглевич, С. Геряк // *Здобутки клініч. та експерим. медицини*. – 2019. – № 1. – С. 173–181.
17. Critical limb ischemia: current trends and future directions / M. S. Conte, F. L. Moll, M. C. Verhaar, M. Teraa // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – **5**. – e002938.
18. Sabatine M. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease / M. S. Sabatine, R. P. Giugliano, A. C. Keech // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – **376**. – P. 1713–1722.
19. Григорьев А. Факторы риска неблагоприятных исходов коронарного шунтирования у пациентов с изолированным и мультифокальным атеросклерозом : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук / А. Григорьев. – 2014. – 21 с.
20. Хорлампенко А. Пути повышения эффективности плановых чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с нарушениями углеводного обмена : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук / А. Хорлампенко. – К., 2021. – 21 с.
21. Еленская Т. С. Клиническое и прогностическое значение показателей инсулинорезистентности у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Т. С. Еленская. – Новосибирск, 2012. – 23 с.

22. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. – 2012. – **20**. – P. 2569–2619.
23. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition. - International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
24. Гонський Я. І. Біологічна хімія: лабораторний практикум / Я. І. Гонський. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. – 288 с.
25. Карпищенко А. И. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Медицинские лабораторные технологии и диагностика / А. И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 2001. – 124 с.
26. Muniyappa R. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction / R. Muniyappa, J. Sowers // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2013. – **14**. – P. 5–12.
27. Sinha S. Insulin resistance is cheerfully hitched with hypertension / S. Sinha, M. Haque // *Life (Basel)*. – 2022. – **12**. – P. 564–571.
28. Ormazabal V. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease / V. Ormazabal, S. Nair // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – **17**. – P. 122–128.
29. Li S. SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline / S. Li, P. Vandvik, L. Lytvyn // *BMJ*. – 2021. – **373**. – P. 1091–1098.
30. Posch M. Metabolic, intestinal, and cardiovascular effects of Sotagliflozin compared with Empagliflozin in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind study / M. Posch, N. Walther // *Diabetes Care*. – 2022. – **45**. – P. 2118–2126.
31. Inzucchi S. Cardiovascular benefit of Empagliflozin across the spectrum of cardiovascular risk factor control in the EMPA-REG OUTCOME trial / S. Inzucchi, K. Khunti, D. Fitchett // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2020. – **105**. – P. 3025–3035.
32. Berg D. Time to clinical benefit of Dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction / D. Berg, P. Jhund // *JAMA Cardiol.* – 2021. – **6**. – P. 499–507. doi:10.1001/jamacardio.2020.7585
33. Baviera M. Effectiveness and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes: an Italian cohort study / M. Baviera, A. Foresta // *CardiovascDiabetol.* – 2022. – **21**. – P. 162–172.

REFERENCES

1. Gandziuk, V.A., Dyachuk, D.D., Kondraiyuk, N.U. (2017). Dynamics of morbidity and mortality due to diseases of the circulatory system in Ukraine (regional aspect). *Bulletin of Biology and Medicine*, 136, 319-322.
2. Ivanyuk, A.V., Orlova, N.M. (2020) Ischemic heart disease among the population of working age in Kyiv region: statistical analysis of the modern epidemiological situation. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 24, 694-699.
3. Kovalenko, V.M. (2015). Cardiology in Ukraine: yesterday, today and in the future. *Ukr. Cardiol. Journal*, 2, 9-16 [in Ukrainian].
4. Gach, O., Hussein, Z., Lancellotti, P. (2018) Acute coronary syndrome. *Rev. Med. Liege*, 73, 243-250.
5. Petrie, J., Guzik, T., Touyz, R. (2018). Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: Clinical insights and vascular mechanisms. *Can. J. Cardiol.*, 34, 575-584.
6. Leon, B.M., Maddox, T.M. (2015). Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J. Diabetes*, 6, 1246-1258.
7. Stuart, R.M., Khan, O., Abeyasuriya, R. (2020). Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes. *BMC Health Serv. Res.*, 20, 409-416.
8. WHO. Diabetes fact sheet. 2016; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
9. Twigg, J. (2017). Ukraine's Health Sector – Sustaining momentum for reform / Twigg J // CSIS Global Health Policy Center.
10. Al-Aqeedi, R., & Abdullatef, W. (2013). The prevalence of metabolic syndrome components, individually and in combination, in male patients admitted with acute coronary syndrome, without previous diagnosis of diabetes mellitus. *Libyan J. Med.*, 8, 2018-2024.
11. Freeman, A., Pennings, N. (2022). Insulin resistance. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 16, 345-352.
12. Bjornstad, P., Eckel, R. (2018). Pathogenesis of lipid disorders in insulin resistance: a brief review. *Curr. Diab. Rep.*, 18, 127-132.
13. Petersen, K., Bowen, K., & Tindall, A. (2020). The effect of inflammation and insulin resistance on lipid and lipoprotein responsiveness to dietary intervention. *Current Developments in Nutrition*, 11, 160-172.
14. Severino, P., D'Amato, A., Pucci, M. (2020). Ischemic heart disease and heart failure: Role of coronary ion channels. *Int. J. Mol. Sci.*, 21, 3167-3173.
15. Shved, M., Tsuglevych, L., Kyrychok, I. (2017). Features of cardiorehabilitation and correction of impaired systolic-diastolic function and heart rhythm variability in

patients with acute coronary syndrome with revascularization of coronary arteries. *Georgian Medical News*, 4, 46-53 [in Russian].

16. Shved, M., Tsuglevych, L., Geryak, S. (2019). Ways to increase the effectiveness of treatment and prevention of reperfusion syndrome in patients with acute coronary syndrome (myocardial infarction) who underwent balloon angioplasty and coronary artery stenting. *Clinical and Experimental Achievements of Medicine*, 1, 173-181 [in Ukrainian].

17. Conte, M., Moll, F., Verhaar, M. (2016) Critical limb ischemia: current trends and future directions. *J. Am. Heart Assoc.*, 5, e002938.

18. Sabatine, M., Giugliano, R., Keech, A. (2017) Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 376, 1713-1722.

19. Grigoryev, A. (2014) Risk factors of adverse outcomes of coronary bypass surgery in patients with isolated and multifocal atherosclerosis. *Extended abstract of Candidate's thesis* [in Russian].

20. Khorlampenko, A. (2021). Ways to increase the effectiveness of planned percutaneous coronary interventions in patients with disorders hydrocarbon drift. *Candidate's thesis* [in Russian].

21. Elenskaya, T. (2012). Clinical and prognostic value of insulin resistance indicators in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Extended abstract of Candidate's thesis* [in Russian].

22. (2012). *ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation*. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology 20, 2569-2619.

23. (2013). *IDF Diabetes Atlas. Sixth edition*. International Diabetes Federation. <http://www.idf.org/diabetesatlas>

24. Gonskyi, Y.I. (2001). *Biological chemistry: laboratory practice*. Ternopil: Ukrmedknyha [in Ukrainian].

25. Karpyschenko, A.I. (2001). *Medical laboratory diagnostics (programs and algorithms). Medical laboratory technologies and diagnostics*. Saint-Petersburg: Intermedika [in Russian].

26. Muniyappa, R., & Sowers, J. (2013). Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 14, 5-12.

27. Sinha, S., Haque, M. (2022) Insulin resistance is cheerfully hitched with hypertension / *Life (Basel)*, 12, 564-571.

28. Ormazabal, V., & Nair, S. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.*, 17, 122-128.

29. Li, S., Vandvik, P., & Lytvyn, L. (2021). SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. *BMJ*, 373, 1091-1098.

30. Posch, M., & Walther, N. (2022). Metabolic, intestinal, and cardiovascular effects of sotagliflozin compared with empagliflozin in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind study. *Diabetes Care*, 45, 2118-2126.

31. Inzucchi, S., Khunti, K., & Fitchett, D. (2020). Cardiovascular benefit of empagliflozin across the spectrum of cardiovascular risk factor control in the EMPA-REG OUTCOME trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 105, 3025-3035.

32. Berg, D., & Jhund, P. (2021). Time to clinical benefit of dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol.*, 6, 499-507. DOI:10.1001/jamacardio.2020.7585

33. Baviera, M., Foresta, A. (2022) Effectiveness and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes: an Italian cohort study. *Cardiovasc. Diabetol.*, 21, 162-172.

M. I. Shved, R. M. Ovsichuk

I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

EFFECTIVENESS OF DYSLIPIDEMIA AND PRO-OXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE CORRECTION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME ON THE BACKGROUND OF TYPE 2 DIABETES WITH SGLT2 INHIBITOR – DAPAGLIFLOZIN

Summary

Introduction. The total risk of myocardial infarction development in the next 8 years in people with obesity and diabetes mellitus 2 is 30 % and their mortality is twice as high as in patients without metabolic disorders. An unfavorable prognosis in patients with ACS on the background of diabetes mellitus 2 is associated with a severe, complicated course of the disease, limitation of invasive coronary interventions, etc., which determines the tactics of active study of the role of triggers and risk factors in the pathogenesis of this comorbid pathology and the development of ways to correct these pathological processes.

The aim of the study – to investigate the efficiency of correcting lipid profile disorders and the balance of the pro-oxidant-antioxidant system in patients with acute coronary syndrome combined with type 2 diabetes and a high risk of developing reperfusion complications by using the SGLT2 inhibitor dapagliflozin.

Research Methods. The work is based on the analysis of a comprehensive examination and surgical (percutaneous coronary intervention) treatment of 56 patients with acute coronary syndrome in combination with type 2 diabetes. Lipidogram indicators and the activity of components of the pro-oxidant-antioxidant system were determined using spectrophotometric methods, the optical density was measured on a spectrophotometer "Biomat 5" (Great Britain).

Results and Discussion. In order to correct the lipid profile and prooxidant-antioxidant balance in the pre- and postoperative periods, dapagliflozin was prescribed at a dose of 10 mg/day, which made it possible to compensate hyperglycemia and stabilize the activity of the prooxidant-antioxidant system at the time of surgery, prevent the development of reperfusion complications after PCI, and stabilize the clinical condition of comorbid patients in the postoperative period due to decrease the rhythm frequency and conduction disturbances by 41.2 %, manifestations of acute heart failure by 55.9 %. In particular, in the peri- and postoperative periods, the activity of free radical oxidation significantly decreased, which was evidenced by a 1.3-fold decrease ($p < 0.05$) in the content of active products of thiobarbituric acid in blood serum and the simultaneous restoration of the functioning of the enzyme antioxidant systems of the body, a 1.5-fold decrease ($p < 0.05$) in the degree of blocking of superoxide dismutase activity and increase in catalase and ceruloplasmin activity.

Conclusion. The use of dapagliflozin in the pre- and postoperative periods in patients with ACS in combination with type 2 diabetes with a high operational risk contributes to the normalization of lipid metabolism and a significant reduction in the activity of free radical oxidation with the restoration of the functioning of the enzyme antioxidant systems of the body, which makes it possible to reduce the frequency of rhythm and conduction disturbances by 41.2 % and manifestations of acute heart failure by 55.9 %.

KEY WORDS: acute coronary syndrome; type 2 diabetes; pro-oxidant-antioxidant system; dyslipidemia; reperfusion complications; dapagliflozin.

Отримано 02.08.22

Адреса для листування: М. І. Швед, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: shvedmukola@ukr.net.