



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІНСТИТУТ ПІДВИЩЕННЯ
КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ



**Науково-практична INTERNET-конференція
“АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ
ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ”**

Матеріали конференції 22-23 жовтня 2019 року

**Scientific and practical INTERNET-conference
“ACTUAL ISSUES OF CLINICAL PHARMACOLOGY
AND CLINICAL PHARMACY”**

Conference materials October 22-23, 2019

Харків 2019

Kharkiv 2019

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІНСТИТУТ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ

Матеріали науково-практичної internet-конференції
(Харків, 22-23 жовтня 2019 року)

TOPICAL ISSUES OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY

Scientific and practical Internet- conference materials
(Kharkiv, October 22-23, 2019)

Харків
НФаУ
2019

UDC. 616.71-001-5: 615.252.349.7

FRACTURE RISK IN APPLYING GLYPHLOZINES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Bobro L. N., Andrusha A. B.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Department of General Practice - Family Medicine and Internal Diseases

bobro1959@gmail.com

Objectives: to assess the fractures risk and indications for drug therapy in patients with type 2 diabetes mellitus against the background of continuous use of glyphlozines (Dapagliflozin).

Material and methods: 65 postmenopausal women with type 2 diabetes were examined. The duration of continuous use of Dapagliflozin at a dose of 10 mg was up to $2\pm 1,8$ years. The average age of women was $63,4\pm 2,1$ years. FRAX® and QFracture algorithms were used to predict fractures over the next 10 years. Bone mineral density was investigated by double x-ray absorptiometry (DXA). Results processing of the study was carried out using the program SPSS 17.0 for Windows.

Results: The risk of osteoporotic fractures according to the FRAX technique was found in 44 (67.6%) examined, which is significantly greater than when using DXA ($p < 0,05$). According to the FRAX method, the borderline indices for initiating anti-osteoporotic treatment were lower than the general population ones in 20 (30,7%) examined, 24 (36,9%) patients needed additional examination and determination of bone mineral density. There were no significant differences between the FRAX and QFracture used models ($p > 0,5$).

Conclusions: In patients with diabetes mellitus who have been taking SGLT-2 inhibitors for a long time, the risk of predicted osteoporotic fractures is significantly ($p < 0,5$) higher using the FRAX and QFracture methods compared with densitometric examination. The boundary indicators for the start of anti-osteoporotic treatment in patients of the study group are lower than the general population ones and need to be updated annually using the QFracture algorithm.

Key words: *risk of fractures, diabetes mellitus, glyphlozines.*

At present, it is known that diabetes mellitus (DM) leads to a decrease in bone mineral density (BMD), and the fracture risk of the proximal part of hip in patients with type 2 diabetes is 1,7 times higher than one in the control population [1]. It is also noted that the value of BMD for predicting the risk of fracture cannot be absolutized, fractures can occur even with normal BMD values [1,2]. The accuracy of the risk assessment of fracture in patients with diabetes mellitus can be improved by integrating clinical risk factors and BMD [2, 3].

As one of the factors of osteodestruction, the side effect of prolonged use of a new class of sugar-lowering drugs, glyphlozines, is being studied. Inhibitors of the Sodium Glucose Co-transporter subtype 2 in the kidneys (SGLT-2), glyphlozines, reduce plasma glucose levels by reducing its reabsorption in the proximal renal tubules. A decrease in blood glucose occurs independently of insulin and function of pancreatic beta cells. In Ukraine, Dapagliflozin, Empagliflozin and Canagliflozin are regis-

tered. Clinical studies of these drugs have shown their effectiveness in reducing glycemia and glycated hemoglobin in patients with type 2 diabetes. In addition, glyphlozines showed a number of positive non-glycemic effects: weight loss, reducing the risk of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes. Glyphlozines are well tolerated by patients, rarely cause hypoglycemic conditions. However, SGLT-2 inhibitors can adversely affect bone mineral metabolism by increasing tubular reabsorption of phosphates and increasing parathyroid hormone secretion, as well as due to the decrease the amount of vitamin 1,25 (OH) D in the blood [4,5,6]. The risk of fractures may increase; such data have been reported for Canagliflozin [5,6]. According to the results of a meta-analysis by Tang H. L. et al., Dapagliflozin therapy did not significantly affect the markers of bone resorption and bone formation [7]. However, the effects of glyphlozines on bone metabolism and the risk of fractures in elderly patients continues to be studied.

A modern strategy for preventing bone fractures in adults is stratification of patients into risk groups according to bone mineral density. The high-risk group requiring medical treatment includes patients with T-criteria ≤ 2.5 [2, 3]. To improve the accuracy of bone fracture prognosis, algorithmic models for assessing the risk of fractures based on special questionnaires have been developed. These questionnaires make it possible to calculate the probability of bone fractures in men and women, taking into account the comorbidity in the patient, heredity, lifestyle characteristics, drug treatment, and other factors. Moreover, risk diagnosis is possible without taking into account the BMD. Using the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), the 10-year probability of a hip fracture and other typical fractures associated with osteoporosis can be calculated [2]. In addition, the QFracture algorithm was developed to determine the absolute risk of fractures, which differs from FRAX in the ability to calculate the risk of bone fracture from 1 year to 10 years. It includes a broader list of questions than FRAX regarding the patient's tendency to fall, somatic pathology, in particular diabetes mellitus [8].

Objectives: to assess the fractures risk and indications for drug therapy in patients with type 2 diabetes mellitus against the background of continuous use of glyphlozines (Dapagliflozin).

Material and methods. A study was conducted of 65 postmenopausal women with type 2 diabetes. The duration of continuous use of Dapagliflozin at a dose of 10 mg was up to $2 \pm 1,8$ years. The average age of women was $63,4 \pm 2,1$ years. The history of diabetes mellitus was $13 \pm 2,5$ years, body mass index was $32,4 \pm 0,51$ kg/m². The structural and functional state of bone tissue was determined by double X-ray absorptiometry (DXA). In addition to the BMD study, the minute test for assessing the risk of osteoporosis was used for patients. The FRAX® algorithm (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) was used to determine bone fracture probability in pa-

tients over the next 10 years. Additionally, the QFracture algorithm was used to determine the absolute risk of bone fractures. Processing of the research results was carried out by methods of variation statistics implemented by the standard application package SPSS 17.0 for Windows. The relationship between the variables was studied by constructing contingency tables. For this purpose, when analyzing the table specifies the absolute number and percentage of observations in columns and rows; Pearson χ -square (χ^2) criterion. The diagnostic value of the FRAX and QFracture Scores models was calculated using ROC analysis. The parameters were evaluated with an accepted level of statistical significance not lower than 95% ($p < 0,05$).

Results. According to the results of the minute test and anthropometric examination, it was found that a high risk of osteoporosis occurred in 35 patients (53,8%). According to DXA results, 30 (46,1%, $p < 0,05$) patients from the high-risk group showed the presence of osteopenia of varying degrees, with osteoporosis in 12 (18,4%) patients ($\chi^2 = 5,5$, $p < 0,05$), which was the basis for the appointment of anti-osteoporotic therapy. 44 (67.6%) of the examined patients were assigned to the risk group, assessing the 10-year probability of osteoporotic fractures using the FRAX method, which is significantly higher than when using DXA ($p < 0,05$). According to studies conducted by V.V. Povoroznyuk and N.V. Grigoryeva in 2014, when using the Austrian FRAX model for Ukrainian women in the postmenopausal period, the criteria for starting osteoporosis therapy are FRAX-total and FRAX-hip 11.5 and 2.5%, respectively, and indicators of 7.0 and 1.5 points are the criteria for additional examination and determination of BMD. According to the FRAX method, the borderline indices for the start of anti-osteoporotic treatment were noted in 20 (30,7%) patients, while they were lower in comparison with the general population (the boundary indices for the start of anti-osteoporotic treatment were FRAX-total 10,5%, FRAX-hip – 2,1%). The border indices for starting anti-osteoporotic treatment of QFracture total were 9,1%, QFracture hip - 4,3%. According to the FRAX algorithm, 24 (36,9%) examined patients needed an additional examination with BMD determination. According to ROC analysis, the diagnostic value of both models in our study was average, there were no significant differences between the used models (AUC ROC FRAX 0,72 at CI 0,49-0,96; AUC ROC QFracture 0,70 at CI 0,48 -0,99, $p > 0,5$). However, QFracture, unlike FRAX, makes it possible to assess the risk of fracture from 1 year to 10 years, revealing an increase in the risk of fracture of QFracture-total after 5 years by 2.8 times and QFracture-hip by 3 times.

Conclusions. In every second patient with diabetes mellitus, who have been taking NGLT-2 for a long time, osteopenia was revealed as result of clinical and instrumental examination. The risk of predicted osteoporotic fractures in the examined patients was significantly ($p < 0,5$) higher by the FRAX and QFracture methods compared with densitometric examination. The boundary indicators for the start of antios-

teoporotic treatment in patients of the study group are lower than the general population ones. A high risk of osteoporosis is not always associated with a low BMD, with normal or threshold values of the T-criterion, the patient may have a rather high ten-year risk of osteoporotic fractures. When deciding on the need for anti-osteoporotic therapy in patients with diabetes mellitus who have been taking SGLT-2 for a long time, we must rely not only on the densitometric study, but also on the assessment of the risk of osteoporotic fractures using the FRAX and/or QFracture method.

Reference:

1. Ruyatkina, L. A. Sostoyanie kostnoy tkani pri sakharnom diabete 2 tipa / L. A. Ruyatkina, A. V. Lomova, D. S. Ruyatkin // *Farmateka*. – 2013. – № 5 – S. 25–31.
2. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis // National Osteoporosis Foundation. – 2013. – 54 p.
3. Povoroznyuk V.V. Otsenka vozmozhnostey ispol'zovaniya avstriyskoy modeli FRAX v prognozirovanii riska osteoporoticheskikh perelomov u ukrainskikh zhenshchin / V.V. Povoroznyuk, N.V. Grigor'yeva // *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*. – 2013. – № 3. – S. 19-28.
4. Rieg T. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors / Rieg T., Vallon V. // *Diabetologia*. – 2018. – V. 61 – P. 2079–2086.
5. Ferrannini E. Sodium Glucose co-transporters and their inhibition: clinical physiology / Ferrannini E. // *Cell Metabolism*. – 2017. – V. 26 – P. 27–37.
6. Lopaschuk G.D. Empagliflozin's fuel hypothesis: not so soon / Lopaschuk G.D., Verma S. // *Cell Metabolism*. – 2016. – V.24. – P. 200–202.
7. Tang H.L., Li D.D.,Zhang J.J. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 {SGLT2}inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials // *Diabetes Obes. Metab.* – 2016. – V. 24. – P. 200–202.
8. QFracture®-2013 risk calculator [web source]. – Access mode: www.qfracture.org/released

РИЗИК ПЕРЕЛОМІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ГЛІФЛОЗИНІВ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Бобро Л. М., Андруша А. Б.

Мета роботи: оцінити ризик переломів і показання для медикаментозної терапії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу на тлі постійного застосування гліфлозинів (дапагліфлозину).

Матеріал і методи. Обстежено 65 жінок в постменопаузі з ЦД 2 типу. Тривалість безперервного застосування дапагліфлозіну в дозі 10 мг склала до $2\pm 1,8$ років. Середній вік жінок - $63,4\pm 2,1$ років. Анамнез ЦД - $13\pm 2,5$ років. Для прогнозування переломів в найближчі 10-років використовувалися алгоритми FRAX® і QFracture. МЩКТ досліджувалася методом подвійної рентгенабсорбціометрії (DXA). Обробка результатів дослідження здійснювалася за допомогою програми SPSS 17.0 for Windows.

Результати. Ризик остеопоротичних переломів за методикою FRAX встановлений у 44 (67,6%) обстежених, що достовірно більше, ніж при використанні DXA ($p<0,05$). За методикою FRAX пограничні показники для початку антиостеопоротичного лікування були нижче загальнопопуляційних у 20 (30,7%) обстежених, в додатковому обстеженні та визначенні МЩКТ потребувало 24 (36,9%) пацієнта. Достовірних відмінностей між використовуваними моделями FRAX і QFracture не відзначено ($p>0,5$).

Висновки. У хворих на цукровий діабет, які тривалий час приймають інгібітори НГЛТ-2, ризик прогнозованих остеопоротичних переломів достовірно ($p<0,5$) вищий за методиками FRAX і QFracture в порівнянні з показниками денситометричного обстеження. Граничні показники для початку антиостеопоротичного лікування у пацієнтів досліджуваної групи нижче загальнопопуляційних і потребують щорічного уточнення за допомогою алгоритму QFracture.

Ключові слова: ризик переломів, цукровий діабет, гліфлозини

РИСК ПЕРЕЛОМОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГЛИФЛОЗИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Бобро Л. Н., Андруша А. Б.

Цель работы: оценить риск переломов и показания для медикаментозной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне постоянного применения глифлозинов (дапаглифлозина).

Материал и методы. Обследованы 65 женщин в постменопаузе с СД 2 типа. Длительность непрерывного применения дапаглифлозина в дозе 10 мг составила до $2\pm 1,8$ лет. Средний возраст женщин - $63,4 \pm 2,1$ года. Анамнез СД - $13\pm 2,5$ лет. Для прогнозирования переломов в ближайшие 10-лет использовались алгоритмы FRAX® и QFracture. МПКТ исследовалась методом двойной рентгенабсорбциометрии (DXA). Обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS 17.0 для Windows.

Результаты. Риск остеопоротических переломов по методике FRAX установлен у 44 (67,6%) обследованных, что достоверно больше, чем при использовании DXA ($p<0,05$). По методике FRAX пограничные показатели для

начала антиостеопоротического лечения были ниже общепопуляционных у 20 (30,7%) обследованных, в дополнительном обследовании и определении МПКТ нуждалось 24 (36,9%) пациента. Достоверных отличий между используемыми моделями FRAX и QFracture не отмечено ($p>0,5$).

Выводы. У больных сахарным диабетом, длительно принимающих НГЛТ-2 ингибиторы, риск прогнозируемых остеопоротических переломов достоверно ($p<0,5$) выше по методикам FRAX и QFracture по сравнению с показателями денситометрического обследования. Граничные показатели для начала антиостеопоротического лечения у пациентов исследуемой группы ниже общепопуляционных и нуждаются в ежегодном уточнении с помощью алгоритма QFracture.

Ключевые слова: *риск переломов, сахарный диабет, глифлозины.*

УДК 113:165.742

АКСИОМАТИКА АНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ КАК ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Торохтин А. М.

*Ужгородский национальный университет, г. Ужгород, Украина
Медицинский факультет, кафедра биохимии, фармакологии и физических методов лечения с курсом аналитической медицины*

toralx@ukr.net

Доказательная база клинической фармакологии основывается на принципах надлежащей клинической практики. Её методология предполагает исследования репрезентативных параметров организма в сравнении с группой 'плацебо'. Аксиоматика аналитической медицины трактует клиническое состояние как комплекс протосимптомов, вычленяемых из обычных симптомов путём виртуальной дезинтеграции, выделяющей все элементарные формирующие компоненты этого симптома. Протосимптомы, как прикладные категории, доступны чёткому метрическому представлению в n-мерном диагностическом пространстве клинических событий. Аксиоматика аналитической медицины предоставляет главную роль протеинам: рецепторам, энзимам и энзим-подобно реагирующим соединениям. Их активность зависит от ряда юкстарекционных слагаемых, эмпирическая величина которых чётко выражается гиперкомплексными числами. Важно, что их активность зависит от пространственной конформации их белковой структуры. Третичная структура формирует пространственные очертания протеинов и частично зависит от влияний юкстарекционной среды. Параметры этих влияний доступны коррекции в требуемом направлении, а следовательно, доступна реализация концепции 'управляемого лечения'.

Ключевые слова: *аналитическая медицина, метрика, протосимптом, юкстарекционная среда.*