

Особливості ведення пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу

Розвиток серцевої недостатності (СН) при цукровому діабеті (ЦД) суттєво перевищує ризик виникнення інших кардіоваскулярних подій. При цьому СН є найбільш актуальним ускладненням ЦД, випереджаючи усі інші причини госпіталізації пацієнтів. Нові підходи щодо лікування СН та вибору цукрознижувальної терапії було розглянуто під час науково-практичного семінару в форматі відеоконференції, що відбувся 17 березня 2021 року в межах проекту «Сучасна та майбутня перспектива лікування серцевої недостатності».

Серцева недостатність та цукровий діабет — драматичне поєднання



Керівник відділу серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професор **Леонід Георгійович Воронков** зазначив, що ЦД 2-го типу становить 90-95% усіх випадків ЦД та виникає через неадекватне вироблення інсуліну і відсутність належної відповіді на нього. Його наслідками є мікросудинні (ниркова недостатність, мікроангіопатія сітківки, діабетична стопа) та макросудинні ураження (атеросклероз) — ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, СН.

Близько двох третин смертей при ЦД пов'язані з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Разом з ІМ, стенокардією, гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) та вадою серця ЦД належить до основних популяційних факторів ризику розвитку СН, зокрема, суттєво збільшує імовірність її виникнення у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (Julius et al., 2004). Отже, існує клінічний зв'язок між розвитком ЦД 2-го типу та СН, механізм якого може бути як опосередкований атеросклерозом, так і таким, що не залежить від нього.

Розвиток СН — найчастіше, порівняно з іншими, серцево-судинне (СС) ускладнення у пацієнтів із ЦД та нирковою дисфункцією (Jhund et al., 2015). Вочевидь, ЦД є потужним чинником виникнення СН. Щодо вже діагностованої хронічної СН (ХСН) із супутнім ЦД 2-го типу, за даними багатовислових досліджень, частка осіб із ЦД серед хворих на ХСН становить 20-35% (Bartnik et al., 2003).

ЦД спричиняє розвиток ХСН і обтяжує її прогноз. Існують специфічні патофізіологічні механізми, які:

- власне притаманні ЦД — гіперглікемія, висока концентрація жирних кислот у плазмі, мікроваскулярне запалення / ішемія, діабетична нейропатія;
- власне притаманні СН — ішемія, рубцевий кардіосклероз, гіпертрофія міокарда, систолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ);
- спільні для СН та ЦД — макроангіопатія, інсулінорезистентність, системне запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, активація РААС, САС, дисфункція мітохондрій, реактивний фіброз, апоптоз кардіоміоцитів, периферична міопатія, діастолічна дисфункція ЛШ, нефропатія.

Таким чином, СН та ЦД 2-го типу характеризуються подібністю та взаємопотенціюванням багатьох патогенетичних механізмів. Розвиток СН є найчастішим із СС-ускладнень, притаманних ЦД 2-го типу, особливо у разі ниркової дисфункції. У пацієнтів із діагностованою СН наявність ЦД є потужним предиктором ризику смерті та госпіталізації з приводу декомпенсації.

Зміна погляду на вибір цукрознижувальної терапії: що стало передумовою?



Керівниця відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка» НАМН України (м. Київ), д. мед. н. **Любов Костянтинівна Соколова** зауважила, що до 2018 р. зберігався переважно глюкоцентричний підхід до ведення пацієнтів із ЦД 2-го типу. Тобто метою лікування глікемії було досягнення рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) <7%. У дослідженні ACCORD (2008) хворих прагнули дуже швидко та агресивно компенсувати, оскільки вважалося, що чим нижчий HbA_{1c} , тим менша ймовірність прогресування серцевої патології. Однак такий підхід не виправдав сподівань.

Сьогодні препарати сульфонілсечовини та метформін залишаються базовими у лікуванні ЦД 2-го типу, оскільки є найефективнішими щодо зниження гіперглікемії. Але останнім часом з'явилися цукрознижувальні засоби, які викликають інтерес лікарів через кардіопротективні можливості, а саме агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) та інгібітори натрій-залежного котранспортеру глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2).

Тож унаслідок проведення досліджень із препаратами груп іНЗКТГ-2 і арГПП-1 ведення осіб із ЦД 2-го типу здійснюється з урахуванням СС-ризиків, — відбулася зміна підходу до лікування від глюкоцентричного до кардіо-ренально-метаболического фокусу. Таким чином, якщо у пацієнта є кардіологічна або ренальна патологія, слід обирати метаболічні препарати, що здатні впливати на кардіоренальні ризики.

Дапагліфлозин — перший представник класу іНЗКТГ-2 для лікування ЦД 2-го типу, був відкритий 2001 р. Препарат блокує реабсорбцію глюкози у проксимальних канальцях, що приводить до глюкозурії та зміни декількох факторів ризику.

Застосування дапагліфлозину в дозі 10 мг сприяє 0,89% зниженню HbA_{1c} від базового рівня на 24-му тижні та втраті ваги на 3 кг. Також розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) залишається стабільною до чотирьох років.

За даними метааналізу 21 дослідження ІІв/ІІІ фази (n=9339), дапагліфлозин зменшує СС-ускладнення та госпіталізації з приводу СН (Sommersson et al., 2016). На додачу, своєчасне призначення іНЗКТГ-2 запобігає атеросклеротичним ССЗ (Wiviott et al., 2018).

Відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA) щодо вибору цукрознижувальної терапії за наявності атеросклеротичного ССЗ, СН або хронічної хвороби нирок, першою лінією терапії є метформін та модифікація стилю життя. Незалежно від вихідного рівня HbA_{1c} чи індивідуальної мети, за наявності факторів СС-ризiku слід призначити іНЗКТГ-2 або арГПП-1, оскільки вони впливають не на глікемію як таку, а на СС-прогноз (ADA, 2018). Якщо у пацієнта із ЦД 2-го типу наявна СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ), іНЗКТГ-2 застосовують незалежно від рівня HbA_{1c} (ADA, 2021).

Дапагліфлозин — перший цукрознижувальний препарат, схвалений Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) 2019 р. для зниження ризику розвитку госпіталізації з приводу СН в осіб із ЦД 2-го типу, множинними факторами ризику та підтвердженими ССЗ.

Вивчення впливу дапагліфлозину на СН продемонструвало зниження смерті та госпіталізації у хворих на СН незалежно від того, чи мали вони ЦД, чи ні. І навіть більше — в осіб без порушень вуглеводного обміну препарат діяв ще краще, ніж у пацієнтів із ЦД 2-го типу (McMurray et al., 2019).

Отже, можна дійти висновків, що:

- при ЦД без СС-факторів ризику іНЗКТГ-2 призначають як цукрознижувальні засоби;
- якщо є множинні чинники ризику, встановлені ССЗ, СН або хронічна хвороба нирок, використання іНЗКТГ-2 дозволяє впливати на профілактику та/або прогноз незалежно від наявності ЦД.

Вивчення іНЗКТГ-2 та зміна парадигми лікування СН



Завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор **Олександр Миколайович Пархоменко** підкреслив, що зміна парадигми лікування СН відбулася через проведені рандомізовані клінічні дослідження. Національні та інтернаціональні як ендокринологічні, так і кардіологічні асоціації рекомендують іНЗКТГ-2 для застосування у пацієнтів із ЦД 2-го типу та СН. Зокрема, відповідно до настанови Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) щодо ведення осіб із ЦД, предіабетом та ССЗ, рекомендовано використовувати іНЗКТГ-2 (емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин) хворим на ЦД для зниження ризику госпіталізації з приводу СН (I, A).

Канадське кардіологічне товариство (ССС) вважає за доцільне призначати іНЗКТГ-2 пацієнтам із ЦД 2-го типу та атеросклеротичним ССЗ для зменшення госпіталізацій внаслідок СН та смертності. При цьому дапагліфлозин додатково рекомендований для застосування (ССС, 2020):

- хворим віком >50 років, що мають ЦД 2-го типу, із факторами ризику ССЗ для зниження госпіталізації через СН та смертності;
- пацієнтам із легким та середнім ступенем тяжкості СН унаслідок зниженої ФВ ЛШ (40%) з/без супутнього ЦД 2-го типу для поліпшення симптомів та якості життя, а також зниження частоти госпіталізацій та СС-смерті.

Позитивний вплив іНЗКТГ-2 було продемонстровано в низці масштабних досліджень, причому відзначено подібність отриманих результатів, а саме запобігання госпіталізаціям із приводу СН та зменшення їх кількості на 30-35%. За даними метааналізу, наявний достовірний клінічний ефект іНЗКТГ-2 у хворих, які вже мали ознаки СН (Castellana et al., 2020).

У субаналізі випробування DECLARE-TIMI 58 щодо впливу дапагліфлозину на СС-події у пацієнтів із ЦД 2-го типу та СН із ФВ 45% було показано достовірне зниження комбінованої кінцевої точки на 30% (СС-смерть та госпіталізація із приводу СН). Також субаналіз дослідження з вивчення дапагліфлозину щодо СС-ускладнень в осіб із ЦД 2-го типу залежно від ІМ в анамнезі продемонстрував, що комбінована кінцева точка, а саме великі несприятливі серцеві події, як-от СС-смерть, ІМ та інсульт, спостерігалися на 16% рідше у хворих, які перенесли ІМ. Натомість частота летальних випадків чи госпіталізацій унаслідок СН знизилася на 15-20% у хворих без ІМ в анамнезі (Wiviott et al., 2019). Це обґрунтовує застосування дапагліфлозину в пацієнтів як високого, так і невисокого ризику.

У дослідженні DAPA-HF вивчали вплив дапагліфлозину на СС-події в осіб із ЦД 2-го типу або без нього у хворих зі зниженою ФВ ($\leq 40\%$) та рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м². Пацієнти були рандомізовані у групи 10 мг дапагліфлозину + стандартна терапія (n=2373) та плацебо + стандартна терапія (n=2371). Було показано, що дапагліфлозин на 26% зменшує розвиток первинної комбінованої кінцевої точки (СС-смерть, госпіталізація із приводу СН, ургентне звернення по допомогу через СН). При цьому час до зниження ризику її виникнення становив 28 днів (McMurray et al., 2019).

Таким чином, іНЗКТГ-2 можуть попереджати розвиток СН та покращувати перебіг вже наявної СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Таблетована терапія СН зі зниженою ФВ ЛШ зменшує імовірність СС-смерті та госпіталізацій унаслідок СН.

Клінічний випадок



Старший науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, к. мед. н. **Ярослав Михайлович Лутай** представив до уваги слухачів клінічний випадок. **Пацієнт Ю., 69 років.** Скарги на посилення задишки, слабкості, пастозність голянок, зменшення ефекту діуретичної терапії протягом 2-3 тижнів.

Анамнез. Ішемічна хвороба серця: лютий 2002 р. — Q-ІМ задньої стінки ЛШ, ургентне стентування правої коронарної артерії; 2006 р. — аортокоронарне шунтування (АКШ) та протезування мітрального клапана; 2012 р. — абляція із приводу фібриляції передсердь (ФП) / тріпотіння передсердь.

Діагноз. ЦД 2-го типу (2015 р.), дисліпідемія, АГ.

Обстеження. К* — 5,1 ммоль/л, креатинін — 148 мкмоль/л (ШКФ — 41 мл/хв/1,73 м²), глюкоза — 7,0 ммоль/л, HbA_{1c} — 6,9%, гемоглобін — 124 г/л, міжнародне нормалізоване відношення — 2,8, сечова кислота — 475 мкмоль/л. Артеріальний тиск (АТ) — 105/76 мм рт. ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) — 72/хв. Електрокардіографія: блокада правої ніжки пучка Гіса, ознаки перенесеного ІМ. Ехокардіографія: ФВ — 37,5%, ліве передсердя — 5,1 см.

Лікування. Хворий приймає 40 мг соталолу 3 р/добу, 80 мг/добу валсартану, 20 мг/добу розувастатину, 5 мг/добу варфарину, 25 мг/добу еплеренону, 10 мг торасеміду 2 р/тиждень, 1000 мг/добу метформіну. Для покращення його стану та зменшення поточної симптоматики розглядали можливість переходу з валсартану на сакубітріл/валсартан, а також додаткове призначення іНЗКТГ-2. Зважаючи на низький рівень АТ у хворого, вибір було зроблено на користь іНЗКТГ-2, а саме дапагліфлозину, який за даними клінічних досліджень не тільки попереджає прогресування СН, але й, на відміну від інших іНЗКТГ-2, достовірно знижує вірогідність смерті від усіх причин у пацієнтів із СН та зниженою ФВ ЛШ.

Відповідно до субаналізу результатів дослідження DAPA-HF за участю 1205 пацієнтів із САТ <110 мм рт. ст.), на тлі лікування дапагліфлозином спостерігалось навіть деяке підвищення систолічного АТ від 2 до 5 мм рт. ст. (починаючи з 2 тижнів терапії до 8 місяців). Отже, іНЗКТГ-2 мають переваги над іншими препаратами, оскільки не знижують АТ (Serenelli et al., 2020).

Слід відзначити також унікальний діуретичний ефект іНЗКТГ-2, оскільки вони селективно зменшують кількість рідини у тканинах із мінімальними змінами об'єму крові, не спричиняють контррегуляторної активації РААС, не викликають гіпокаліємії, підвищення сечової кислоти та гіперглікемічного ефекту, а також покращують функцію нирок (Hallow et al., 2018; Heerspink et al., 2020).

Таким чином, у пацієнта Ю. метформін було замінено на дапагліфлозин, який має значну доказову базу, знижує рівень смертності, попереджає ФП, не впливає на рівень АТ та покращує якість життя пацієнтів із СН (Wiviott et al., 2019; Kosiborod et al., 2020).

Як зауважила Л.К. Соколова, метформін є базовим препаратом для лікування ЦД 2-го типу. Відомо, що пацієнти, які приймають метформін та мають стабільну СН, відрізняються кращим прогнозом порівняно з тими, хто його не застосовує. Тому з позиції ендокринолога краще залишити метформін у дозі 1000 мг/добу, але також призначити дапагліфлозин.

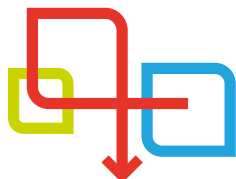
Коментуючи відповідь пацієнта Ю. на лікування і, зокрема, його показник HbA_{1c} , Я.М. Лутай зазначив, що призначення дапагліфлозину значно поліпшило симптоматику СН та знизило потребу в діуретичній терапії (діуретики 1 р/2 тижні). Рівень HbA_{1c} на тлі відміни метформіну майже не змінився (у межах 6,5-7,0).

Наразі чоловік хворіє на COVID-19, тож постає питання щодо гіпоглікемічної терапії та іНЗКТГ-2. За словами Любові Костянтинівни, на сьогодні не існує рекомендацій із цього приводу. На тлі коронавірусної інфекції можливе ураження міокарда та ниркової тканини, яке має характер неспецифічного вторинного запалення, тому використання дапагліфлозину теоретично може відігравати протекторну функцію. Якщо немає симптомів дегідратації, пацієнт здатний проковтнути таблетку та не перебуває на інтенсивній протиковідній терапії, лікування іНЗКТГ-2 варто продовжувати з метою запобігання прогресуванню СН.

Підготувала **Олександра Демецька**

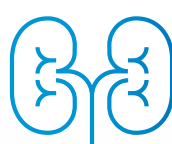
Розширення можливостей в лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу:



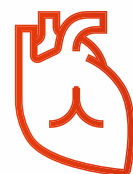

Форксіга
(дапагліфлозин)



Значуще зниження
HbA1c¹



Зниження ризику
ниркових подій^{2,3*}



Зниження ризику розвитку
серцево-судинних подій^{3,4*}



Сьогодення. Заради майбутнього

Скорочення: ЦД — цукровий діабет, HbA1c — глікований гемоглобін.

*Дапагліфлозін показаний для лікування ЦД 2 типу, не показаний для лікування: надлишкової маси тіла, артеріальної гіпертензії, зниження ризику серцево-судинних та ниркових подій — дані ефекти були продемонстровані в ході клінічних досліджень.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1466 від 26.06.2020, №1562 від 08.07.2020, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. 2. Wiviott et al., NEJM 2019; 380 347–357. 3. European Heart Journal, ehz486, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>. 4. Адаптовано із Kato et al., Circulation. 2019 Mar 18. 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозин). **Склад:** діюча речовина: дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропан-діолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ A10BK01.

Показання. Препарат Форксіга показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; у якості монотерапії, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість препарату; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу.* **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.*** Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Лікарський засіб Форксіга потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. **Побічні реакції.*** Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія, що залежала від типу базової терапії, яку застосовували у кожному із досліджень.

Особливості застосування.* Не слід застосовувати дапагліфлозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Якщо підозрюють гангрену Фур'є, застосування препарату Форксіга необхідно скасувати та розпочати лікування. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що може призвести до помірного зниження артеріального тиску, що може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфлозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Термін придатності.** 3 роки. **Реєстраційні посвідчення МОЗ України** UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затвердженою Наказом МОЗ України №1466 від 26.06.2020, №1562 від 08.07.2020, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18.

* Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіга.** Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича трапився випадок виникнення побічної реакції або випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись вебрепортингом: <https://aereporting.astrazeneca.com/content/WebsiteServices/Global/286-globalaereporting-com/ua/ua/home.html?Ukraine>. Пройдіть за посиланням та дотримуйтеся інструкції. За повною інформацією звертатися до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81.

«ФОРКСІГА» — торгова марка компанії «АстраЗенека». © AstraZeneca 2013–2020.

AstraZeneca 