

ПЛЕЙОТРОПНІ ЕФЕКТИ ДАПАГЛІФЛОЗИНУ В ЛІКУВАННІ КОМОРБІДНИХ КАРДІОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА СУПУТНИМИ ОЖИРІННЯМ І АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Рішко О.А., Блецкан В.Т.

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна
КНП «Ужгородська центральна міська клінічна лікарня»,
м. Ужгород*

e-mail: alexrishko@yahoo.com

Вступ. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основними причинами смертності та інвалідності в усьому світі. Україна, де смертність від ССЗ становить 64,3%, відноситься до регіону з дуже високим серцево-судинним ризиком [1]. Серед кардіологічних пацієнтів домінують коморбідні хворі з різними комбінаціями компонентів кардіометаболічного синдрому (ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, гіперурикемія, порушена толерантність до глюкози чи ЦД2 та їх наслідками. Всі вони змушені тривало приймати велику кількість медикаментів. Поліпрагмазія, зумовлені нею висока вартість та побічні ефекти є основними причинами низької прихильності до лікування та зниження його ефективності. Це зумовлює пошук препаратів з комбінованими механізмами дії та фізіологічними ефектами з позитивним впливом на різні ланки кардіометаболічного синдрому у коморбідних пацієнтів.

З цієї точки зору перспективною вбачається відносно нова група препаратів для лікування ЦД2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2). ІНЗКТГ-2 забезпечує канальцеву реабсорбцію до 90% глюкози, а їх інгібітори, через зменшення реабсорбції глюкози та, відповідно, глюкозурію, мають гіпоглікемічний ефект. Поряд з гіпоглікемічним ефектом іНЗКТГ-2 мають натрій- та діуретичний, а значить і гіпотензивний ефекти, а через глюкозурію сприяють зменшенню маси тіла. Ряд досліджень ефективності іНЗКТГ-2 в лікуванні ЦД2 виявили позитивний ефект на серцево-судинну систему та нирки навіть у пацієнтів без встановленого атеросклеротичного ССЗ (АССЗ) та хронічної хвороби нирок (ХХН) [2]. Подальші дослідження іНЗКТГ-2 виявили їх ефективність у зниженні ризику серцево-судинних та ниркових ускладнень у хворих з та без ЦД2, з та без СН [3]. Вважається, що в основі сприятливих кардіопротекторних впливів іНЗКТГ-2 лежить зниження перед- та післянавантаження на серце через натрій- та діурез, позитивний вплив на енергетичний метаболізм в міокарді, попередження його фіброзу та ремоделювання. До механізмів попередження та гальмування

прогресування ХХН відносять тубулогломерулярний зворотній зв'язок, пряме та опосередковане зниження внутріклубочкового тиску і гіперфільтрації, вплив на обмін натрію та води. Тобто іНЗКТТ-2 мають позитивний вплив як на компоненти кардіометаболічного синдрому (ожиріння, АГ, ЦД2), так і профілактику серцево-судинних ускладнень, зокрема серцевої та ниркової недостатності і смертності. Це дало підстави включити іНЗКТТ-2 у Європейські та Американські настанови не тільки з лікування ЦД2 [2,4], а і серцево-судинної профілактики в цілому [1]. Найбільш чітко це відображено у крайніх настановах Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування серцевої недостатності [5]: іНЗКТТ-2 рекомендуються хворим на ЦД2 вже при високому серцево-судинному ризику, тим паче вже при наявності АССЗ, для профілактики СН, а хворим на ЦД2 з СН – з метою зменшення госпіталізацій, серцево-судинних ускладнень, хронічної ниркової недостатності та смертності. А дапагліфлозин та емплагліфлозин рекомендуються пацієнтам з СН зі зниженою фракцією викиду для зниження госпіталізацій та смертності навіть без наявності ЦД2 [5].

Мета роботи. Оцінити ефективність іНЗКТТ-2 дапагліфлозину у лікуванні коморбідних кардіологічних хворих з ЦД2 з супутніми ожирінням та артеріальною гіпертензією, їх вплив на комплаєнс пацієнтів в реальних амбулаторних умовах.

Матеріал та методи. Проаналізовано динаміку стану здоров'я та медикаментозного лікування 13 кардіологічних хворих до та на фоні призначення їм дапагліфлозину в стандартній одноразовій добовій дозі – 10 мг. Всі вони звертались до кардіолога амбулаторно у 2019 - 2020 роках у зв'язку із незадовільним станом свого здоров'я та лікування. Мали різні комбінації кардіометаболічного синдрому чи вже і його ускладнень, всі мали надмірну масу тіла чи ожиріння, артеріальну гіпертензію та ЦД2. Дапагліфлозин призначався їм як новий протидіабетичний препарат, так як ще не існувало рекомендацій щодо його кардіо- та нефропротекторних ефектів.

Поряд із загальноклінічним обстеженням вивчався стан серцево-судинної системи (ЕКГ, ЕХО-кардіоскопія, ультразвукове обстеження екстракраніальних судин), нирок (ЗАС, креатинін крові з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ)), проводилось комплексне вивчення вуглеводного (глюкоза крові натще, глікований гемоглобін, інсулін крові та індекс інсулінрезистентності), ліпідного (загальний холестерин, ліпопротеїди низької та високої щільності, тригліцериди), пуринового (сечова кислота крові) обмінів, рівня калія в крові. У зв'язку з карантинними обмеженнями поточний контроль відбувався онлайн, лабораторні дослідження проводились за місцем

проживання амбулаторно раз у 3-6 місяців. ЕКГ та ЕХО-кардіоскопія – один раз у 6-12 місяців. В міру необхідності корегувалось і лікування. На момент аналізу, всі хворі продовжували приймати дапагліфлозин 10 мг, так як не було жодного випадку зниження функціональної здатності нирок чи розвитку гіпоглікемії. У аналіз були включені тільки пацієнти, що отримували дапагліфлозин 10 мг понад один рік.

Дапагліфлозин 10 мг був призначений як перший і єдиний протидіабетичний препарат трьом пацієнтам з вперше виявленим ЦД2 (1 хворий з рШКФ 48 мл/хв., 2 хворих з наявною серцево-судинною та нирковою патологією); чотирьом – на додачу до метформіну у зв'язку з його недостатньою ефективністю; двом – замість похідних сульфонілсечовини, які метформін не приймали, але мали серцеву та ниркову патологію; чотирьом – на заміну метформіну та похідних сульфонілсечовини у зв'язку з рШКФ менше 60 мл/хв (2 хворих) або наявністю серцевої і ниркової патології (2 хворих).

Результати та їх обговорення. У всіх хворих спостерігається поступове покращення стану ССС: нормалізація АТ (в середньому з 173/104 до 134/83 мм рт ст.) при поступовому зменшенні загальної кількості антигіпертензивних препаратів; усунення симптомів СН на фоні збільшення ФВ в середньому з $54 \pm 2,6$ до $58 \pm 1,2\%$ – тільки у 2-х хворих залишилися симптоми СН з помірно зниженою ФВ, причому і за рахунок єдиного пацієнта, котрий на початку мав СН із зниженою ФВ. З 5-ти до 3-х зменшилась і кількість хворих, які приймають діуретики. Покращились показники функціональної здатності нирок, зокрема виросла рШКФ в середньому з $74 \pm 3,6$ до $82 \pm 3,8$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$, зменшилась ступінь протеїнурії/альбумінурії. Пацієнти відзначали, що їм легше, ніж раніше, вдається зменшення ваги, про що свідчить динаміка ступеня ожиріння (ІМТ з $36 \pm 1,6$ до $31 \pm$ кг/ м^2 , ОТ з $142 \pm 4,2$ до $128 \pm 2,4$ см, відповідно). Серед пацієнтів не було хворих з декомпенсованим ЦД2, і не спостерігалось разючого покращення показників вуглеводного обміну. Тим не менше, через рік після призначення дапагліфлозину тільки троє хворих приймали ще і метформін, а один, з протипоказами до нього (рШКФ менше 60 мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$) – похідний сульфонілсечовини (глюренорм).

Для ілюстрації наводимо кілька клінічних випадків:

Клінічний випадок 1. Хворий В., 54 роки, спостерігається з 2018 року з діагнозом: Гіпертонічна хвороба II стадія, 2 ступінь. Гіпертензивне серце, ХСН I стадія зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ 64%). Цукровий діабет 2 типу, середньої важкості, компенсований. Подагра: подагричний артрит у фазі ремісії. ХХН II стадія (рШКФ 62 мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$): змішана

(гіпертензивно-метаболична) нефропатія. Аліментарно-конституційне ожиріння 1 ст. Атерогенна дисліпідемія. Сумлінно виконував призначене лікування: Вальсартан 160 мг х 2, Амлодипін 5 мг, Метформін 1000 мг х 2, Флебуксостат 80 мг, Розувастатин 20 мг. Почував себе задовільно, контрольні показники (АТ, глікований гемоглобін, сечова кислота, ЛПНЩ) знаходились в межах цільових рівнів. Погіршення настало у липні 2020 року, коли неконтрольованим став артеріальний тиск, що пов'язував із карантинними обмеженнями та стресами. При обстеженні виявлено: АТ часто в межах 145/90-165/105 мм рт ст., ЧСС 80-90 уд/хв., протеїнурія 0,64 г/л, рШКФ 52 мл/хв/1,73 м², ІМТ – 32 кг/м², ОТ – 138 см. Внесено корективи у лікування: у зв'язку з погіршенням функції нирок Метформін замінено на Дапагліфлозин у стандартній дозі 10 мг/доба, антигіпертензивну терапію посилено заміною Амлодипіна 5 мг на ретардний Верапаміл 240 мг/доба та Доксазозином 4 мг. АТ нормалізувався, покращилось і самопочуття. Контрольні обстеження виявили таку динаміку окремих показників: АТ – 115/75 та 135/85 мм рт ст.; глікований гемоглобін – 6,4 та 5,9 %; протеїнурія – 0,64 та 0,3 г/л; рШКФ – 50 та 56 мл/хв/1,73 м²; ІМТ – 28 та 26 кг/м²; ОТ – 126 та 118 см; сечова кислота – 185 та 210 мкмоль/л, відповідно. У зв'язку з динамікою показників тиску та сечової кислоти вже після першого контролю було відмінено Доксазозин та знижено дозу Флебуксостату до 40 мг/день. Станом на січень 2022 року у задовільному стані продовжує лікування.

Клінічний випадок 2. Хворий Л., 42 роки, звернувся в липні 2020 року зі скаргами на задишку, серцебиття, кардіалгії, надмірну втомлюваність, порушення сну. В результаті клінічного та лабораторно-інструментального обстеження виставлено діагноз: Цукровий діабет 2 типу, вперше виявлений. Аліментарно-конституційне абдомінальне ожиріння ІІ ст. Артеріальна гіпертензія І стадія, 1 ступінь. Метаболична кардіоміопатія з суправентрикулярною екстрасистолією, ХСН І стадія із помірно зниженою фракцією викиду (ФВ 48%). Гіперурикемія. Разом з рекомендаціями щодо корекції способу життя, була призначена фармакотерапія: Метформін 850 мг х 2, Лозартан 50 мг х 2, Амлодипін 5 мг, Небіволол 5 мг х 2, Флебуксостат 120 мг. У зв'язку з появою диспепсичних симптомів (нудота, діарея), Метформін було замінено на Дапагліфлозин у стандартній дозі 10 мг/доба. Артеріальний тиск поступово нормалізувався, покращилось і самопочуття. Контрольні обстеження виявили таку динаміку окремих показників: АТ – з 133/79-136/82 до 127/77-131/82 мм рт ст.; ЧСС – з 70-80 до 55-65 уд/хв.; глікований гемоглобін – з 6,7 до 5,3%; рШКФ – з 84 до 92 мл/хв/1,73 м²; ІМТ – з 36 до 33 кг/м²; ОТ – з 142 до 126 см; сечова кислота – з 186 до 278

мкмоль/л відповідно. У зв'язку з динамікою показників тиску, ЧСС та сечової кислоти вже після першого контролю було відмінено Амлодипін та зменшено, а потім відмінено Небіволол, знижено дозу Флебуксостату до 80 мг/день. Станом на січень 2022 року у задовільному стані продовжує лікування.

Показово, що покращення показників здоров'я, як і самооцінка хворими його стану та якості життя відбувалось на фоні поступового зменшення кількості та/чи дози антигіпертензивних, гіпоурикемічних та сечогінних препаратів. Тобто можемо говорити про плейотропні ефекти дапагліфлозину, не пов'язані напряму з його впливом на вуглеводний обмін. Доцільно буде вивчення його ефективності у лікуванні метаболічного синдрому з метою профілактики ЦД2.

Висновки та практичні рекомендації: 1. Дапагліфлозин в стандартній дозі 10 мг/доба сприяє зменшенню маси тіла та нормалізації артеріального тиску у хворих на цукровий діабет 2 типу з супутніми надмірною масою тіла чи ожирінням та артеріальною гіпертензією.

2. Дапагліфлозин може бути рекомендований коморбідним пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла чи ожирінням та артеріальною гіпертензією як протидіабетичний препарат першої лінії. У хворих з артеріальною гіпертензією 1 ступеня він може бути єдиним «антигіпертензивним» препаратом, а при гіпертензії 2-3 ступеня – сприяти зменшенню їх кількості та/чи дози, що позитивно впливає на прихильність хворих до лікування.

3. Необхідно оперативно включати вивчення нових протидіабетичних препаратів, в тому числі і інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу, в навчальні програми з фармакології, ендокринології та кардіології, знайомити з ними широке коло практичних лікарів, звертаючи їх увагу на ряд плейотропних ефектів цієї групи препаратів, які слід використовувати при лікуванні коморбідних пацієнтів з кардіометаболічним синдромом.

ЛІТЕРАТУРА

1. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Heart Journal (2021) 42, 3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.

2. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee J

- Am Coll Cardiol 2020 Sep 1;76(9):1117-1145. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.037. Epub 2020 Aug 5.
3. McMurray J., Wheeler D., Stefansson B. et al. DAPA-CKD Trial Committees and investigators. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. JACC Heart Failure. 2021 Nov;9(11):807-820. doi: 10.1016/j.jchf.2021.06.017. Epub 2021 Aug
4. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Heart Journal. 2019. 00,1-69. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
5. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal (2021) 00,1-128. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.

SUMMARY

PLEIOTROPIC EFFECTS OF DAPAGLIFLOZIN IN THE TREATMENT OF COMORBID CARDIAC PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CONCOMITANT OBESITY AND HYPERTENSION

Rishko O.A., Bletskan V.T.

Due to a number of positive pleiotropic effects, in particular, promoting weight loss, blood pressure lowering, cardio- and nephroprotective effects of a new group of antidiabetic drugs – sodium-glucose transporter-2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors), they should be widely studied and used in the treatment of cardiac patients with concomitant type 2 diabetes, obesity and hypertension.