

**РОЛЬ ІНГІБІТОРІВ НАТРІЙЗАЛЕЖНОГО КОТРАНСПОРТЕРА
ГЛЮКОЗИ 2 ТИПУ (ІНЗКТГ-2) У ЛІКУВАННІ СЕРЦЕВОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

**THE ROLE OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 (SGLT2)
INHIBITORS IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE IN PATIENTS
WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Тетяна Градик (Tetiana Hradyk) асистент кафедри внутрішньої медицини №2, ТзОВ Львівський медичний інститут, Львів Україна; **Аліна Циснецька (Alina Tsysnetska)** завідувач кафедри внутрішньої медицини №2, кандидат медичних наук, доцент, ТзОВ Львівський медичний інститут, Львів, Україна.

Abstract. The current data on the use of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus are presented. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i), a new drug class approved for the treatment of diabetes, have been shown to possess a favorable metabolic profile and to significantly reduce atherosclerotic events, hospitalization for heart failure, cardiovascular and total mortality, and progression of chronic kidney disease. Although initially considered to be only glucose-lowering agents, the effects of SGLT2i have expanded far beyond that, and their use is now being studied in the treatment of heart failure and chronic kidney disease, even in patients without diabetes. It is therefore critical for cardiologists, diabetologists, nephrologists, and primary care physicians to be familiar with this drug class.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; heart failure; diastolic dysfunction, sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) досягнув рівня епідемії в усьому світі, в тому числі й в Україні. За даними ВООЗ, кількість хворих на ЦД зросла з 108 млн у 1980 р. до 462 млн у 2017 р., а у 2019 р., серед причин смерті від КОВІД-19 ЦД займає друге місце після серцево-судинних захворювань. Крім того очікується, що наступні 20 років також супроводжуватимуться підвищенням глобальної поширеності ЦД [1].

На даний час ЦД посідає провідне місце у структурі ендокринної патології в Україні: щорічно кількість хворих збільшується на 5-7%; показник поширеності зріс з 1732,5 (1995 р.) до 2790 (2015 р.) на 100 тисяч населення, а кількість хворих

на ЦД наприкінці 2015 року перевищила 2 млн осіб [2]. Поширеність ЦД 2 типу в Україні становить 0,062 на 10 тис. дитячого населення віком до 18 років із значними відмінностями за частотою його діагностування в різних регіонах України, що свідчить про низьку якість виявлення ЦД 2 типу серед дітей з діагностованим ЦД, а також серед дітей з груп ризику за ЦД 2 типу через відсутність програм скринінгу цієї патології для таких осіб. Більшість дітей з ЦД 2 типу мають ожиріння. Більшість хворих з ЦД 2 типу перебувають на монотерапії метформіном, понад третина — не отримують медикаментозної цукрознижувальної терапії [3]. В загальній структурі дитячого діабету частка ЦД 2 типу, хоч і не є значною, але також має тенденцію до зростання [4].

ЦД – це група ендокринно-обмінних захворювань, які характеризуються гіперглікемією, що виникає внаслідок порушення утворення або дії інсуліну. Хронічна гіперглікемія при ЦД викликає пошкодження, дисфункцію та недостатність різних органів, особливо очей, нирок, нервів, серця і кровоносних судин, що призводять до втрати працездатності, інвалідності, передчасної смерті [5].

Мета. Вивчити роль інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (iN3KTTG-2) у лікуванні серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Матеріал та методи. Для досягнення поставленої мети нами проведено пошук та вивченні доступні наукові літературні джерела з акцентом на останні 5 років про нові перспективні фармакологічні гіпоглікемічні препарати та протоколи для лікування серцево-судинних захворювань у хворих цукровим діабетом 2 типу

Дослідження є фрагментом науково-дослідницької роботи ТЗОВ «Львівський медичний інститут» за темою «Удосконалення системи обігу ліків під час фармакотерапії на засадах доказової і судової фармації, організації, технології,

біофармації та фармацевтичного права» (номер державної реєстрації 0120U105348 термін виконання 2021 - 2026).

Результати та їх обговорення. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є провідною причиною смерті хворих на ЦД не тільки через ішемічну хворобу серця (ІХС) та артеріальну гіпертензію (АГ), а й внаслідок безпосереднього несприятливого впливу ЦД на діастолічну функцію лівого шлуночка (ЛШ) незалежно від інших етіологічних чинників. У людей із ЦД діагностується дисфункція міокарда за відсутності явного клінічного захворювання коронарних артерій, клапанного апарату та інших факторів ризику ССЗ, таких як АГ та дисліпідемія [6]. Діастолічна дисфункція ЛШ традиційно розглядається як ранній маркер діабетичної кардіоміопатії. ЦД є незалежним фактором ризику серцевої недостатності (СН), підтвердженим у численних епідеміологічних дослідженнях. Збільшення частоти СН у пацієнтів із ЦД зберігається незалежно від віку, навіть після коригування АГ, ожиріння, захворювань коронарних артерій або дисліпідемії [7, 8]. Цукровий діабет і СН є глобальними епідеміями з величезними економічними витратами з боку системи охорони здоров'я та серйозним соціальним навантаженням на родину хворого і суспільство в цілому. Поєднання цукрового діабету та СН, яке багатьма дослідниками визначається як «смертельний дует», поєднується з підвищеними показниками невідкладної і вторинної госпіталізації та погіршенням короткострокового й віддаленого прогнозу зі зростанням приблизно удвічі ризику серцево-судинної та загальної смертності [9, 10].

Здорове харчування, регулярні фізичні навантаження, підтримка нормальної ваги тіла та відмова від вживання тютюну - це способи запобігти ЦД 2-го типу. Головною метою є досягнення максимального зниження сумарного ризику розвитку ускладнень ЦД 2 типу за рахунок досягнення та підтримання цільового рівня визначених показників та модифікації факторів ризику, ефективного лікування супутніх клінічних станів [11], для збереження якості та тривалості

життя, зменшення прояву симптомів і профілактики розвитку ускладнень. Для лікування ЦД використовують цілу низку медикаментів. Основні групи гіпоглікемічних препаратів:

- сенситайзери інсуліну – препарати, що знижують інсулінорезистентність: бігуаніди (метформін) та тiazолідиндіони (піоглітазон);
- секретагоги – препарати, що підвищують рівень інсулінової секреції: похідні сульфонілсечовини (глімепірид, гліклазид, глібенкламід) та глініди (репаглінід, натеглінід);
- інгібітори α -глюкозидаз (глюкобай);
- інкретини – інгібітори ДПП-4 (ситагліптин, вілдагліптин, саксагліптин) та агоністи ГПП-1 (ексенатид, ліраглутид);
- інгібітори натрійзалежних котранспортерів глюкози 2-го типу (і НЗКТГ-2) – дапагліфлозин, емпагліфлозин;
- інсулін

Сьогодні в своїй практичній діяльності як ендокринологи, так і лікарі загальної практики мають користуватися спільними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Європейської асоціації з вивчення діабету (ESC/EASD, 2019), що пропагують відхід від глюкозоцентричного підходу й перехід до лікування ЦД 2 типу з фокусом на контроль серцево-судинного ризику (ССР), тобто лікування ЦД 2 типу має бути спрямованим не лише на нормалізацію показників глікемії, а в першу чергу на профілактику ССЗ та смертності та запобігання прогресуванню хронічної хвороби нирок (ХХН) [12]

Інгібітори НЗКТГ-2 — новий клас гіпоглікемічних препаратів, які знижують рівень глюкози крові через інсулін-незалежний спосіб дії, а саме посилення виділення глюкози із сечею [13, 14]. Крім екскреції глюкози, інгібітори НЗКТГ-2 збільшують фракційну екскрецію натрію та мають помірну діуретичну й натрійуретичну дію, знижують артеріальний тиск і рівень сечової кислоти. Канагліфлозин, дапагліфлозин та емпагліфлозин схвалені FDA (США) і

Європейською медичною агенцією для лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу [13, 15].

Наразі в Україні зареєстровано 2 препарати іНЗКТГ-2 – емпагліфлозин і дапагліфлозин.

У рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) були рандомізовані пацієнти з ЦД 2-го типу та встановленим ССЗ із подальшим розподілом у групи застосування емпагліфлозину (10 мг або 25 мг) або плацебо [16]. У пацієнтів, які отримували емпагліфлозин, спостерігалось зниження відносного ризику великих серцево-судинних подій (ССП) на 14% порівняно з плацебо, що насамперед було зумовлене зменшенням випадків серцево-судинної смерті на 38%, спостерігалось зниження частоти госпіталізацій з приводу ХСН на 35% уже протягом кількох тижнів після рандомізації. Цей результат не залежав від наявності СН в анамнезі хворого або встановленої СН на початку дослідження [17].

У великому міжнародному оглядовому дослідженні CVD-REAL (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors) були зібрані дані реєстрів 6 країн, що містили результати обстежень понад 300 000 пацієнтів з ЦД 2-го типу, 27 % з яких мали ССЗ на початку випробування [18]. Встановлено, що призначення інгібіторів іНЗКТГ-2, порівняно з іншими антидіабетичними препаратами, було пов'язано зі зменшенням ризику госпіталізації внаслідок ХСН на 39 %.

У дослідження DECLARE-TIMI-58 було залучено пацієнтів із ЦД 2-го типу (n=17160) зі встановленим ССЗ або з численними факторами серцево-судинного ризику [19]. Аналіз отриманих даних показав, що прийом дапагліфлозину порівняно з плацебо асоціювався зі значно нижчим показником серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу ХСН. Крім того, дапагліфлозин значно знизив частоту виникнення комбінованої кінцевої точки (зменшення ШКФ на 40%,

хронічна хвороба нирок або смерть унаслідок ниркової недостатності) як у пацієнтів зі встановленим серцевосудинним захворюванням, так і в пацієнтів із множинними факторами серцево-судинного ризику.

Поява класу препаратів інгібіторів SGLT2 є надзвичайно важливим, якісним стрибком вперед у алгоритмах лікування ЦД2, який забезпечує як виражене зниження пре-і постпрандіальної глікемії, HbA1c за будь-якої тривалості ЦД незалежно від секреції інсуліну, так і корекцію маси тіла та АТ. Важливо, що між інгібіторами SGLT2 у цих ефектах немає значної різниці і всі вони характеризуються сприятливим профілем безпеки і незначними потенційними побічними ефектами: відсутність гіпоглікемій є надважливою умовою успішного та безпечного лікування хворих, оскільки передбачає запобігання та зменшення негативних ефектів компенсаторної активації симпатичної нервової системи та гіперпродукції гормонів надниркових залоз [20]. Механізм дії цього класу дозволяє використовувати їх із будь-яким поєднанням пероральних та ін'єкційних протидіабетичних засобів, крім агоністів ГПП-1 з емпагліфлозином. Важливим обмеженням для призначення є показник СКФ, який необхідно оцінювати перед призначенням, оскільки цукрознижувальна ефективність інгібіторів SGLT2 залежить від збереження функції нирок, знижується при хронічній нирковій недостатності середнього ступеня і, вочевидь, відсутня при тяжкій. Так, для емпагліфлозину та канагліфлозину СКФ має бути більше 45 мл/хв, а для дапагліфлозину – понад 60 мл/хв.

Інгібітор SGLT2 – емпагліфлозин переконливо довів свій виражений протективний вплив на нирки, серцево-судинну систему та здатність знижувати загальну та серцево-судинну смертність вже через 3 місяці терапії. Це дозволяє абсолютно точно окреслити групу хворих, здатних отримати максимальну вигоду від застосування емпагліфлозину. Сьогодні це пацієнти, схожі на характеристики з учасниками дослідження EMPA-REG Outcome, тобто. мають СД2 з ССЗ з нижчеперелічених: ІХС (інфаркт міокарда в анамнезі, шунтування коронарних

артерій, ІХС з ураженням однієї коронарної судини, ІХС з ураженням кількох коронарних судин); ішемічний або геморагічний інсульт в анамнезі; захворювання периферичних артерій (з симптоматикою чи без). Якщо такий пацієнт групи високого кардіоваскулярного ризику з ЦД2 сьогодні не отримує емпагліфлозин, результати EMPA-REG Outcome обґрунтовують його пріоритетне включення до комбінованої цукрознижувальної терапії [21]. Також іНЗКТГ-2 позитивно впливають на показники композиції тіла хворих на ЦД 2-го типу, вірогідно знижуючи масу тіла, зокрема, це відбувається за рахунок зменшення кількості вісцерального жиру — важливого чинника ризику розвитку дисліпідемії та серцево-судинних ускладнень [22].

Висновки.

1. Згідно із сучасними рекомендаціями інгібітори НЗКТГ-2 (насамперед дапагліфлозин та емпагліфлозин) мають потужну доказову базу кардіо- і нефропротекції та посідають важливе місце в алгоритмі лікування ЦД 2 типу.

2. Вони є препаратами першого вибору після метформіну для пацієнтів із ЦД 2 типу та високим кардіоваскулярним ризиком, уже існуючим ССЗ атеросклеротичного генезу, ХХН або СН зі зниженою ФВЛШ незалежно від наявності ЦД 2-го типу.

Конфлікт інтересів. Автори засвідчують, що не мають конфлікту інтересів.

Література.

1. Global report on diabetes. WHO Press, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2020, 88 pp. [[https:// www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes)].
2. Центр медичної статистики МОЗ України. – Режим доступу www.medstat.gov.ua.
3. Н. Б. Зелінська, К. В. Грищенко, Є. В. Глоба. Цукровий діабет 2 типу у дітей та підлітків в світі і в Україні. //Український журнал дитячої ендокринології.— 2021.—№1.—С.4—16. <http://doi.org/10.30978/UJPE2021-1-4>

4. Зелінська Н.Б., Глоба Є.В., Руденко Н.Г. та ін. Дитяча ендокринологія в Україні. Аналіз показників надання спеціалізованої допомоги дітям у 2019 році //Український журнал дитячої ендокринології. — 2020. — № 1 (33). — С. 5—17. doi: 10.30978/UJPE2020-1-5.
5. Pankiv VI. Diabetes mellitus: definition, classification, epidemiology, risk factors. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2013;7(55):95-104. doi: 10.22141/2224-0721.7.55.2013.84685.
6. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008. Vol. 29. P. 270-276.
7. Ernande L., Derumeaux G. Diabetic cardiomyopathy: Myth or reality? *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2012. Vol. 105 (4). P. 218–225.
8. Lehrke N. M., Diabetes Mellitus and Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 120 (10). Suppl. P. S37–S4.
9. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guide - lines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
10. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:242-252.
11. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу. Чинний. ГС 2012-1118.
12. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» № 10 (503), 2021 р. ст. 42-43.
13. Packer M, Anker SD, Butler J et al., for the EMPERORReduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *NEJM*. 2020; August 29 [ahead of print] doi: 10.1056/NEJMoa2022190.

14. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12:90- 100.
15. Writing Committee, Das SR, Everett BM, et al. 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 [published online ahead of print, 2020 Jul 28]. *J Am Coll Cardiol.* 2020; S0735- 1097(20)35391-2.
16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128.
17. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al; the EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME. *Eur Heart J.* 2016;37:1526-1534.
18. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al; on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group. 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 SodiumGlucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation.* 2017;136:249-259.
19. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Aug;7(8):e20]. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(8):606-617. doi: 10.1016/S2213- 8587(19)30180-9.
20. Вацеба Т. С., Скрипник Н. В. Вплив варіабельності глікемії на компенсацію цукрового діабету <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.2.02> //Проблеми ендокринної патології — 2019. — № 2 (68). — С. 13—19.

21. Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. Сахарный диабет. 2016;19(6):494-510. <https://doi.org/10.14341/DM8216>
22. Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2021;17(4):293-303. doi: 10.22141/2224-0721.17.4.2021.237342