

[https://doi.org/10.30702/ujcvcs/22.30\(03\)/DM031-3543](https://doi.org/10.30702/ujcvcs/22.30(03)/DM031-3543)
УДК 616.379-008.64+616.12-005.4-008.318]:615.22

Джунь Я. Ю.¹, мол. наук. співробітник, лікар-кардіолог відділення кардіометаболічних захворювань, <https://orcid.org/0000-0003-0343-5002>

Марушко Є. Ю.¹, канд. мед. наук, провідний наук. співробітник відділу кардіоваскулярної діабетології, зав. відділення кардіометаболічних захворювань, <https://orcid.org/0000-0002-0696-9926>

Саєнко Я. А.^{1,2}, канд. мед. наук, провідний наук. співробітник відділу кардіоваскулярної діабетології, лікар-ендокринолог відділення кардіометаболічних захворювань, <https://orcid.org/0000-0003-1953-1066>

Руденко Н. М.^{1,2}, д-р мед. наук, професор, чл.-кор. НАН України, заступник генерального директора із роботи кардіологічного профілю, зав. кафедри дитячої кардіології та кардіохірургії, <https://orcid.org/0000-0002-1681-598X>

Маньковський Б. М.^{1,2}, д-р мед. наук, професор, чл.-кор. НАМН України, зав. відділу кардіоваскулярної діабетології, зав. кафедри діабетології, <https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

¹ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

Вплив дапагліфлозину на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця та варіабельність глікемії у пацієнтів з ангіографічно підтвердженою ішемічною хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2-го типу

Резюме

Актуальність. На сьогодні ведення пацієнтів із ішемічною хворобою серця (ІХС) та супутнім цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу потребує подальшого вивчення.

Мета – оцінити вплив дапагліфлозину на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця та варіабельність глікемії у пацієнтів з ангіографічно підтвердженою ішемічною хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 47 хворих із ангіографічно підтвердженим діагнозом ІХС. Пацієнтам проведено лабораторні аналізи крові, електрокардіографію, ехокардіографію, постійний моніторинг глюкози та виконано черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). Залежно від наявності у схемі медикаментозної терапії препарату дапагліфлозин 10 мг, пацієнти розділені на 2 групи: група I («+ІНЗКТГ», n = 24), група II («-ІНЗКТГ», n = 23). Середній термін спостереження становив 16 місяців.

Результати. Розподіл обстежених пацієнтів за віком, антропометричними характеристиками, тривалістю ЦД, функціональним станом серця та нирок, шкідливими звичками (куріння), наявністю перенесених гострих серцево-судинних подій та попередніх ЧКВ без статистично значущої різниці. У хворих групи I, на тлі приймання ІНЗКТГ2, виявлено зменшення індексу маси тіла та покращення показників глікемічного профілю. Пацієнти групи II частіше позапланово звертались зі скаргами на стенокардію (4 (17,3 %) vs 1 (4,3 %), p > 0,05), проте при повторній коронароангіографії у цій групі достовірно частіше виявляли прогресування атеросклеротичного ураження коронарних артерій (4 (17,3 %), p < 0,05), що потребувало проведення повторної ревааскуляризації. За час спостереження фатальних випадків не було виявлено.

Висновок. Призначення дапагліфлозину, як представника групи ІНЗКТГ2, у складі комплексної терапії ІХС та ЦД 2-го типу сприяло поліпшенню глікемічного і ліпідного профілю крові та віддаленого прогнозу після ЧКВ. Додавання до стандартної схеми лікування ІХС та ЦД 2-го типу цього лікарського препарату покращує клінічний перебіг ІХС та достовірно зменшує потребу у повторних госпіталізаціях та кардіохірургічних втручаннях.

Ключові слова: оптимальне медикаментозне лікування, черезшкірне коронарне втручання, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу.

Актуальність. Серцево-судинні захворювання, на першому місці серед яких «лідирує» ішемічна хвороба серця (ІХС), на сьогодні залишаються основною причиною госпіталізації, втрати працездатності та смертності [1]. Зважаючи на такі фактори ризику розвитку захворювань, як куріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та гіперхолестеринемія, наявність цукрового діабету (ЦД) додатково збільшує ймовірність фатальних наслідків у 2–3 рази [2].

Підвищені показники серцево-судинної смертності у пацієнтів із ЦД, порівняно із пацієнтами із нормальним обміном глюкози, є незалежними від стратегії лікування ІХС (оптимальна медикаментозна терапія (ОМТ), черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) та аорто-коронарне шунтування (АКШ)) [3]. Основною терапевтичною ціллю у хворих з ІХС та ЦД є запобігання прогресуванню атеросклерозу, фатальних і нефатальних ускладнень та зменшення проявів серцевої недостатності (СН). Тому важливим клінічним завданням при веденні цих пацієнтів є профілактика або максимально можливе відстрочення великих серцево-судинних подій (МАСЕ) за допомогою розширеної ОМТ, що може запобігти необхідності в подальшій реваскуляризації коронарних артерій, особливо в ургентних випадках.

Нещодавні клінічні дослідження EMPA-REG OUTCOME [4], CANVAS [5] та DECLARE-TIMI 58 [6] показали ефективність застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ2) у пацієнтів із ЦД та встановленими атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями або численними факторами ризику. Понад 50 % пацієнтів цих досліджень мали ІХС, а відповідні підгрупи – гострий інфаркт міокарда в анамнезі. Згодом у дослідженнях було продемонстровано ефективність цих препаратів на прогресування СН та хронічної хвороби нирок, загальний прогноз, незалежно від діабетичного статусу. Проте результат лікування не вплинув на смертність пацієнтів від інфаркту міокарда та інсульту. Тому кардіопротективний механізм дії цієї групи препаратів на перебіг ІХС у пацієнтів із ЦД 2-го типу потребує подальшого вивчення.

Мета – оцінити варіабельність глікемії та її вплив на результати комплексного лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів із порушеним обміном глюкози при додаванні до стандартної схеми лікування глюкозознижуючих препаратів із кардіопротективним механізмом дії (на прикладі селективного та зворотного інгібітору натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу – дапагліфлозину).

Матеріали та методи. У проспективному дослідженні взяло участь 47 пацієнтів, які були госпіталізовані у відділення екстреної рентген-хірургічної допомоги ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»

протягом 2021–2022 рр. з метою проведення інвазивної коронароангіографії та можливої реваскуляризації коронарних артерій. Критерії включення: ІХС із супутнім ЦД 2-го типу (анамнестично або вперше встановлений), яким проведено ЧКВ. Критерії виключення: ЦД 1-го типу, швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²; часті рецидивуючі інфекції сечовідних шляхів; постійне приймання глюкокортикостероїдів; злоякісні новоутворення в анамнезі протягом 5 років; застійна СН класу III або IV Нью-Йоркської асоціації серця; фракції викиду лівого шлуночка < 35 %; ожиріння III ст.; наявність явного онкологічного новоутворення; набута або вроджена вада серця, що підлягає хірургічній корекції.

Діагноз ІХС був підтверджений ангіографічно. Коронароангіографія проведена за стандартною методикою, трансрадіальним або трансфеморальним доступом (апарат SIEMENS Artis Zee biplane). Критерієм гемодинамічно значущого стенозу було звуження внутрішнього діаметра ≥ 70 % у правій коронарній артерії, передній міжшлуночкової артерії та огинаючій гілці або ≥ 50 % стовбура лівої коронарної артерії. Хронічна оклюзія – це 100 % стеноз в одній із трьох основних судин серця.

Для кількісного оцінювання, вибору тактики реваскуляризації та порівняльної характеристики атеросклеротичного ураження судин серця використовували шкалу SYNTAX Score (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery). Методом вибору реваскуляризації, згідно із даними ESC, у пацієнтів із ЦД та багатосудинним ураженням коронарних судин є АКШ. Проте у дослідженні тактика реваскуляризації коронарних артерій базувалася на основі рішення heart team, із врахуванням коморбідної патології пацієнта (наявність хронічної хвороби нирок та перенесених в анамнезі інсультів), технічної складності атеросклеротичного ураження судин серця та згоди пацієнта.

Через підвищену частоту хронічної хвороби нирок у хворих із ЦД 2-го типу та ІХС та у зв'язку з відмовою пацієнта від оперативного втручання АКШ у нашому дослідженні ЧКВ був одним із основних методів реваскуляризації. При стентуванні коронарних артерій були використані коронарні стент-системи із медикаментозним покриттям (серолімумом чи зотаролімумом). За добу до ЧКВ пацієнтам було відмінено цукрознижуючий препарат метформін, з обов'язковою пре- та постгідратацією. Обов'язково проводили оцінювання рівня креатиніну плазми венозної крові із визначенням функціонального ренального статусу перед і після процедури.

Варіабельність глікемії оцінювали за допомогою постійного моніторингу глюкози, використовували систему Minimed CGM iPro2 (Medtronic, USA). Дослідження проводили двічі – перед початком досліджен-

ня (0 міс.) та на одному із планових візитів (протягом 12 міс.). Датчик установлювали в 1-й день і видаляли на 6-й день під час обох відвідувань. Дані про глюкозу отримували протягом 5 днів, на основі яких розраховували такі показники: середній рівень глюкози (mean glucose), стандартне відхилення (standart deviation – SD), час у цільовому діапазоні (TIR – Time in Range – % часу глікемії, визначений у межах 3,9–10 ммоль/л); час у діапазоні < 3,9 ммоль/л (TBR – Time Bellow Range – % часу глікемії < 3,9 ммоль/л); час у діапазоні 10,0–13,9 ммоль/л (TAR – Time Above Range – % часу глікемії у межах 10,0–13,9 ммоль/л), час у діапазоні > 13,9 ммоль/л (TAR, % > 13,9 ммоль/л) [7]. Обстежені пацієнти після проведеного ЧКВ отримували ОМТ ІХС та ЦД 2-го типу, яка включала в себе антиагреганти, антигіпертензивні, гіполіпідемічні, цукрознижуючі препарати із дотриманням загальних рекомендацій (регулярне помірне дозоване фізичне навантаження не менше 150 хв на тиждень, дієта із виключенням простих вуглеводів, транс- та поліненасичених жирів і збільшенням кількості клітковини).

Медикаментозне лікування проводили відповідно до чинних стандартів Української асоціації кардіологів та Європейського товариства кардіологів (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.12.2021 № 2021–2857) та згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2-го типу (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.12.2012 № 1118) спільно із рекомендаціями Американської асоціації діабетології (ADA 2021). Залежно від наявності в схемі терапії представника групи іНЗКТГ2 (дапагліфлозин 10 мг) пацієнти поділені на 2 групи: група I – пацієнти приймали дапагліфлозин у дозі 10 мг (основна група «+іНЗКТГ», n = 24), група II – пацієнти не приймали дапагліфлозин (група контролю «-іНЗКТГ», n = 23). Середній термін спостереження становив 16 місяців.

Первинні кінцеві точки результату дослідження враховували: опосередковані симптоми прогресування ІХС (поява та прогресування стенокардії, поява ознак ішемії на електрокардіографії та ехокардіографії або збільшення потреби у застосуванні нітратів), поява нових та/або прогресування атеросклерозу коронарних артерій, рестеноз попередньо імплантованого стента, нефатальний інфаркт міокарда, інсульт. Вторинні кінцеві точки – динаміка добового профілю глюкози (SD, TIR; TBR; TAR 10,0–13,9; TAR > 13,9), ліпідограми та глікованого гемоглобіну (HbA1c).

Статистичний аналіз. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм Microsoft Excel 2010 та Stata 12. Для описової статистики кількісних параметрів визначали середню арифметичну (M) та стандартне (середнє квадратичне) відхилення (SD). Порівняння показників проведено за t-критерієм Стюдента.

Характеристика якісних параметрів представлена через кількість спостережень (n) та розподіл у % з подальшим порівнянням якісних параметрів за критерієм хі-квадрат. Оцінювання статистичної значущості різниці між показниками до та після лікування проводили за критерієм Уїлкоксона (p (w) – Wilcoxon Rank Sum Test). Для оцінювання клінічного ефекту використовували стандартизовану різницю середніх значень (SMD (95 % CI) – Standardized Mean Difference, effect size).

Результати та їх обговорення. Розподіл обстежених пацієнтів за віком, антропометричними характеристиками, тривалістю цукрового діабету, функціональним станом серця та нирок, шкідливими звичками (куріння), наявністю перенесених гострих серцево-судинних подій та попередніх ЧКВ без статистично значущої різниці (таблиця 1). Співвідношення між особами чоловічої та жіночої статі були зіставними, проте кількість чоловіків у 4–5 разів перевищувала кількість жінок.

Характеристика коронарного русла у пацієнтів обох груп до початку дослідження, згідно із даними інвазивної коронароангіографії представлено у таблиці 2. Аналіз показав відсутність статистично значущої різниці за основними характеристиками між пацієнтами двох груп.

Майже кожний четвертий пацієнт мав перенесений у минулому гострий інфаркт міокарда, кожному третьому (31,9 %) – анамнестично проведено ЧКВ (див. таблицю 1). Частота вищезазначених випадків та співвідношення між хворими обох груп без розбіжностей (p > 0,05).

За час спостереження фатальних випадків не було виявлено. У хворих групи I, на тлі приймання іНЗКТГ2 виявлено зменшення індексу маси тіла на 9,6 % та покращення контролю ЦД. Порівняно із пацієнтами групи II, відзначається достовірне зниження глікованого гемоглобіну. Показники варіабельності глікемії також суттєво покращились, а кількість епізодів гіпоглікемії (переважно нічних) знизилась. За рахунок цього % часу в цільовому діапазоні (TIR) достовірно збільшився, а показник SD зменшився на 28 %. Порівняльна характеристика клінічного ефекту застосування дапагліфлозину у групах пацієнтів наведена на рисунку 1.

При додаванні до стандартної схеми лікування ІХС представника групи іНЗКТГ2, у пацієнтів групи I відзначалося покращення показників ліпідограми. Рівні ЛПНЩ та тригліцеридів зменшилися відповідно на 29 % та 33,3 %. Динаміка основних інструментальних та лабораторних показників у хворих основної групи під впливом лікування дапагліфлозином наведено у таблиці 3.

Наведемо клінічний випадок доцільності застосування методу постійного моніторингу глікемії на практиці. Чоловік, 61 рік, який звернувся до нашого

Таблиця 1

Клініко-лабораторна характеристика вихідних параметрів пацієнтів основної (група I) та групи контролю (група II)

Критерій	Група I +iНЗКТГ2 n = 24	Група II -iНЗКТГ2 n = 23	p
Вік, роки	59,4 ± 7,6	63,7 ± 8,5	0,186
Стать:			
чоловіки	18 (75)	19 (82)	0,524
жінки	6 (25)	4 (18)	
Маса тіла, кг	103,2 ± 15,7	99,8 ± 13,5	0,43
ІМТ, кг/м ²	33,4 ± 5,7	31,5 ± 5,0	0,23
Вперше виявлений ЦД	3 (12,5)	2 (8,7)	0,67
Середня тривалість ЦД, роки	10 ± 6	12 ± 7	0,29
Перенесений інфаркт міокарда в анамнезі	6 (25)	5 (21)	0,79
Інсульт	2 (8,3)	2 (8,6)	0,96
Фібриляція передсердь	3 (12,5)	5 (21,7)	0,4
СН (ФК за NYHA):			
I	4 (16,6)	7 (30,4)	0,39
II	14 (58,3)	13 (56,5)	
III	6 (25)	3 (13)	
IV	0	0	
Хронічна хвороба нирок	13 (54,1)	12 (52,1)	0,89
SAT, мм рт. ст.	128,5 ± 10,7	125,7 ± 14,2	0,44
Попередні коронарні втручання	9 (37,5)	5 (21)	0,23
Куріння:			
Так	5 (20,8)	4 (17,4)	0,9
Ні	10 (41,7)	11 (47,8)	
Ні, але в анамнезі курив	9 (37,5)	8 (34,8)	
Клопідогрель	22 (91,6)	20 (86,9)	0,6
Аспірин	23 (95,8)	22 (95,6)	0,55
Тикагрелол	2 (8,3)	3 (13)	0,6
Статини	17 (70,8)	20 (86,9)	0,3
Статин + езетиміб	5 (20,8)	2 (8,6)	0,24
Езетиміб	2 (8,3)	1 (4,3)	0,6
β-блокатори	19 (79,1)	21 (91,3)	0,24
Блокатори кальцієвих каналів	15 (62,5)	19 (82,6)	0,12
Нітрати	16 (66,6)	11 (47,8)	0,19
Інгібітори АПФ	15 (62,5)	11 (47,8)	0,31
Блокатори р/р ангіотензину	9 (37,5)	12 (52,2)	0,3
НОАК	2 (8,3)	1 (4,3)	0,6
Метформін	11 (45,9)	10 (43,5)	0,87
Метформін + інсулін	3 (12,5)	5 (21,7)	0,39
Метформін + СС	7 (29,2)	7 (30,4)	0,92
Інсулін	3 (12,5)	1 (4,3)	0,31

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла (розрахований за індексом Кетле, ІМТ = маса тіла (кг) / зріст (м²)), ФК – функціональний клас, SAT – систолічний артеріальний тиск, АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент, р/р – рецептори, НОАК – нові оральні антикоагулянти, СС – гіпоглікемічні препарати, похідні сульфонілсечовини.

Таблиця 2

Ангіографічна характеристика атеросклеротичного ураження коронарного русла у пацієнтів обох груп до початку лікування

Показник	Група I +iНЗКТГ2 n = 24	Група II -iНЗКТГ2 n = 23	p
Односудинне ураження	5 (20,8)	7 (30,4)	0,633
Двосудинне ураження	9 (37,5)	6 (26)	
Трисудинне ураження	10 (41,6)	10 (43,4)	
Хронічна оклюзія	5 (20,8)	3 (13)	0,285
Ураження стовбура лівої коронарної артерії	1 (4,16)	2 (8,7)	0,525
Тип кровопостачання:			
правий	20 (83,3)	16 (69,5)	0,456
лівий	3 (12,5)	4 (17,4)	
збалансований	1 (4,16)	3 (13)	
SYNTAX Score, бали	15,4 ± 3,8	13,9 ± 4,5	0,22

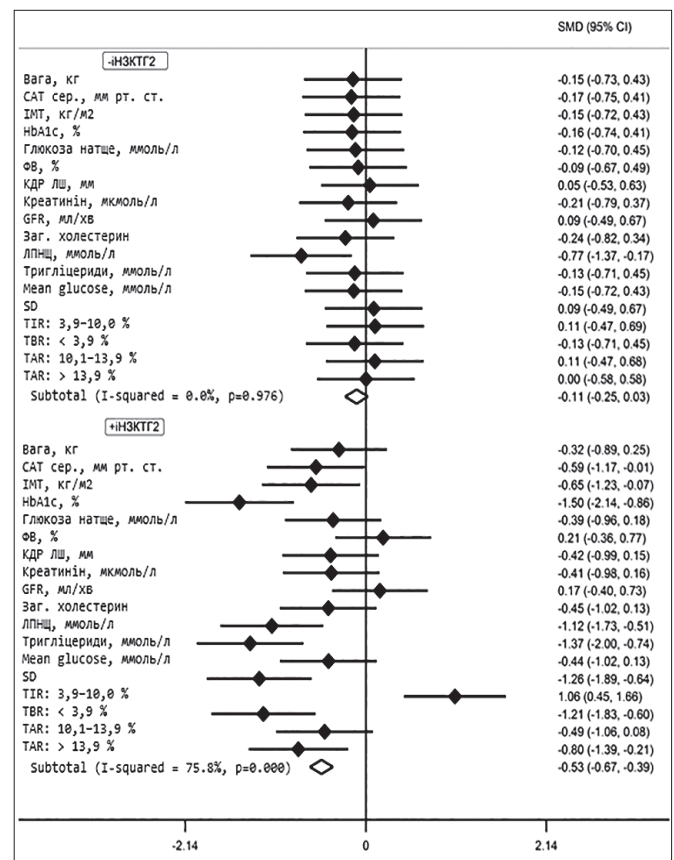


Рисунок 1. Порівняльна оцінка величини клінічного ефекту (effect size) до та після лікування, представлена у вигляді стандартизованої різниці середніх значень показників SMD (95 % CI) в групах -iНЗКТГ2 та +iНЗКТГ2.

Примітка. ФВ – фракція викиду, КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка, GFR – glomerular filtration rate (швидкість клубочкової фільтрації), ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності.

Таблиця 3

Динаміка фізикальних параметрів та лабораторних показників у пацієнтів групи I на тлі приймання препарату дапагліфлозин

Показники групи +iНЗКТГ2	До		Після		Динаміка, %	p (w)	SMD (95 % CI)
	M	SD	M	SD			
Вага, кг	103,2	15,7	98,5	13,7	-4,6 %	0,275	-0,32 (-0,89 - 0,25)
САТ сер., мм рт. ст.	128,5	10,7	122,5	9,5	-4,7 %	0,055	-0,59 (-1,17 - -0,01)
ІМТ, кг/м ²	33,4	5,7	30,2	4	-9,6 %	0,036*	-0,65 (-1,23 - -0,07)
HbA1c, %	7,3	0,4	6,7	0,4	-8,2 %	0,001*	-1,5 (-2,14 - -0,86)
Глюкоза натще, ммоль/л	7,5	4,2	6,2	2,2	-17,3 %	0,205	-0,39 (-0,96 - 0,18)
ФВ, %	53,7	9	55,4	7,5	3,2 %	0,499	0,21 (-0,36 - 0,77)
КДР ЛШ, мм	48,9	7,2	46,2	5,6	-5,5 %	0,171	-0,42 (-0,99 - 0,15)
Креатинін, мкмоль/л	109,7	25,6	100,2	20,4	-8,7 %	0,180	-0,41 (-0,98 - 0,16)
GFR, мл/хв	67,4	18,3	70,4	17,8	4,5 %	0,584	0,17 (-0,4 - 0,73)
Заг. холестерин	5,3	1,3	4,8	0,9	-9,4 %	0,145	-0,45 (-1,02 - 0,13)
ЛПНЩ, ммоль/л	3,1	0,7	2,2	0,9	-29,0 %	0,001*	-1,12 (-1,73 - -0,51)
Тригліцериди, ммоль/л	2,1	0,6	1,4	0,4	-33,3 %	0,001*	-1,37 (-2 - -0,74)
Mean glucose, ммоль/л	7,9	1,7	7,1	1,9	-10,1 %	0,148	-0,44 (-1,02 - 0,13)
SD	2,1	0,6	1,5	0,3	-28,6 %	0,001*	-1,27 (-1,89 - -0,64)
TIR: 3,9-10,0 %	64,4	19,9	82,3	13,3	27,8 %	0,001*	1,06 (0,45 - 1,66)
TBR: < 3,9 %	1,6	1,5	0,3	0,2	-81,3 %	0,001*	-1,22 (-1,83 - -0,6)
TAR: 10,1-13,9 %	10,1	5,6	7,1	6,6	-29,7 %	0,111	-0,49 (-1,07 - 0,08)
TAR: > 13,9 %	1,2	0,5	0,8	0,5	-33,3 %	0,011*	-0,8 (-1,39 - -0,21)

Примітка. * - різниця статистично значуща.

закладу з приводу прогресування симптомів стенокардії. З анамнезу відомо, що у хворого ЦД 2-го типу понад 10 років, стенозуючий атеросклероз судин нижніх кінцівок, хронічна хвороба нирок IIIa стадія; пацієнт не курить; значення показників ліпідограми на тлі терапії статинами в межах допустимої норми (загальний холестерин - 3,6 ммоль/л, ЛПНЩ - 1,7 ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) - 1,2 ммоль/л, тригліцериди - 1,6 ммоль/л). За останніми значеннями глікованого гемоглобіну, який протягом останніх 5 років перебував у межах 6,2-6,8 %, ЦД є компенсованим. Із цукрознижуючих препаратів, які приймав пацієнт до госпіталізації - це метформін 1000 мг 2 рази на добу та глібенкламід 5 мг 1 раз на день. Проте, не зважаючи на цю «компенсацію», у пацієнта при добовому моніторингу глікемії виявлено підвищені показники варіабельності глюкози (рисунок 2, А), що свідчило про декомпенсований перебіг та пояснювало прогресування ускладнень ЦД. Після зміни схеми медикаментозного лікування через 1 тиждень при повторному застосуванні постійного моніторингу глюкози (рисунок 2, Б) глікемічний профіль перебував у межах рекомендованих норм (ADA 2021): TIR 87 %, SD < 2.

Протягом усього періоду спостереження після проведеного ЧКВ та отримання відповідних рекомендацій та схеми ОМТ, пацієнти групи II, порівняно із хворими

групи I, достовірно частіше звертались по медичну допомогу з приводу повернення ангінозного болю та/або зниження толерантності до фізичного навантаження та потреби у препаратах нітрогліцерину (рисунок 3).

Маніфестація симптомів у більшості хворих відбувалась до 1 року (10 місяців) після ЧКВ. Цим пацієнтам було здійснено додаткові дообстеження - електрокардіографію у стані спокою та під час фізичного навантаження - велоергометрію/трехміл-тест, ехокардіографію, при яких було виявлено ознаки ішемії міокарда. Інвазивну коронарографію провели 5 хворим, під час якої у 4 виявили прогресування атеросклеротичного ураження коронарних артерій. Усі пацієнти без виключення були особами чоловічої статі та не приймали дапагліфлозин (група II). Пацієнтам було виконано ревазуляризацію судин серця: повторне ЧКВ здійснено в 3 осіб; в одному випадку через технічну неможливість балонної ангіопластики та стентування коронарних артерій - здійснено АКШ. Дизайн дослідження та результати лікування хворих зображено на рисунку 4.

На тлі лікування дапагліфлозином в одного із пацієнтів виникло загострення хронічної інфекції сечостатевого шляху, після чого було призупинено лікування цим препаратом протягом 1 місяця - до

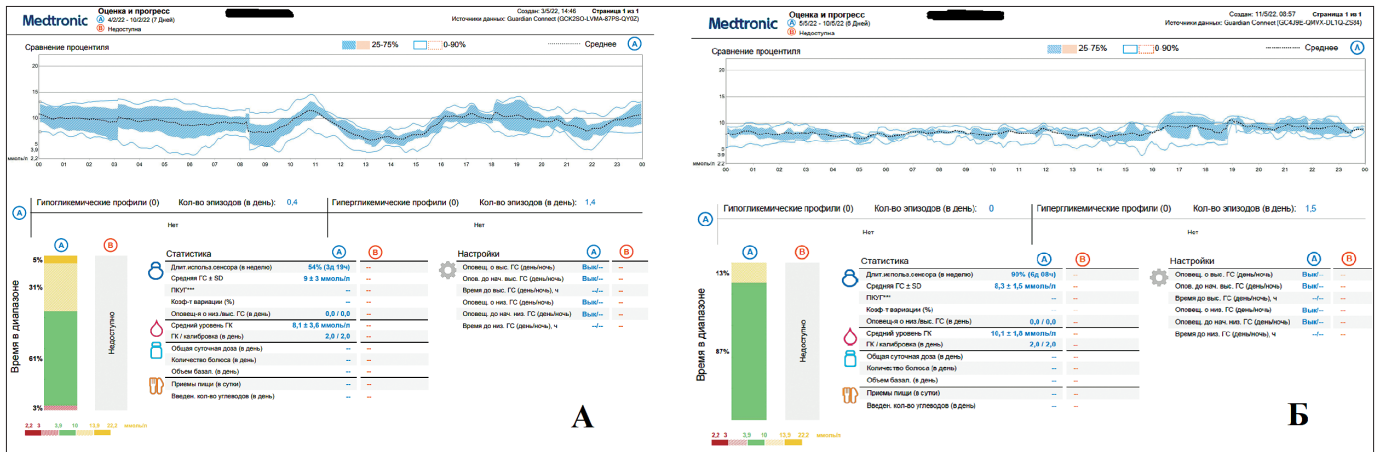


Рисунок 2. Добовий профіль глюкози у пацієнта до початку приймання дапагліфлозину (А) та на рлі приймання цього препарату (Б)

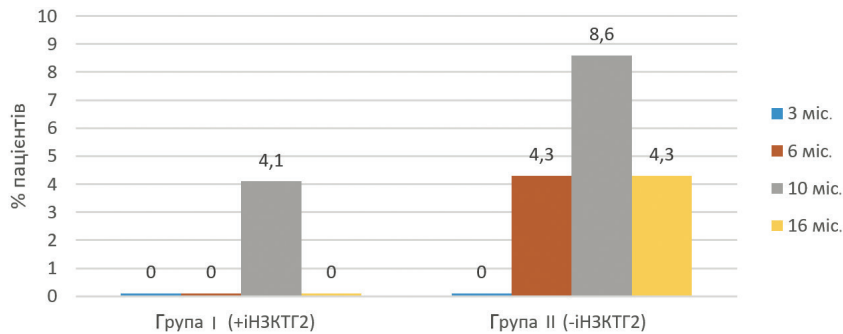


Рисунок 3. Прогресування стенокардії у пацієнтів (%) обох груп залежно від початку проявів симптомів

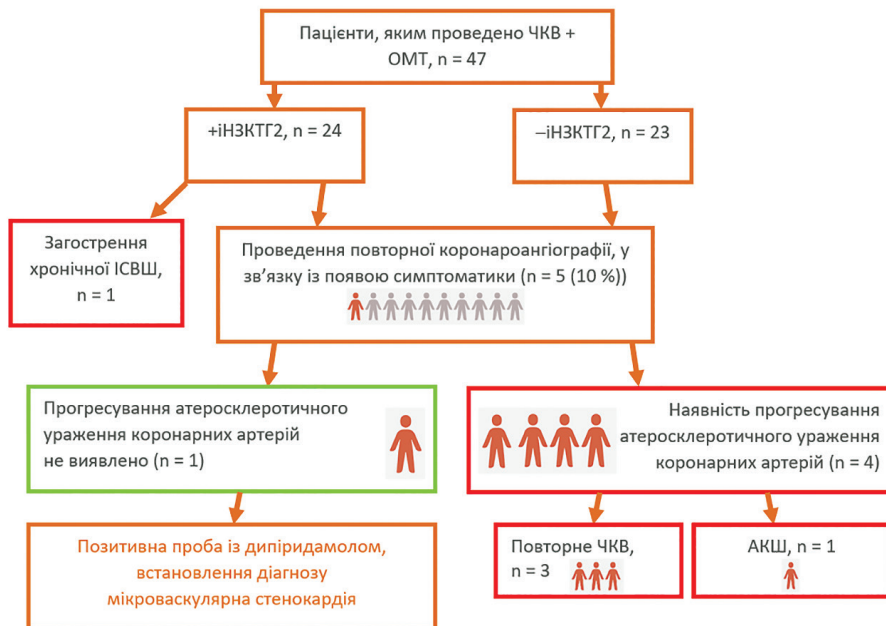


Рисунок 4. Дизайн дослідження та результати комплексного лікування хворих обох груп (середній термін спостереження – 16 міс.)

Примітка. ІСВШ – інфекції сечовивідних шляхів.

моменту повної клініко-лабораторної ремісії. Ймовірно причиною стало недотримання особистої гігієни у скомпрометованої особи, що обумовило такий стан.

Хронічна гіперглікемія є доведеним фактором ризику розвитку мікро- та макросудинних ускладнень при ЦД. Проте для пацієнтів з атеросклеротичним ураженням судин, у тому числі коронарних артерій, не менш важливим патогенетичним механізмом є вплив гіпоглікемії. Гіпоглікемія через гемодинамічний [8], прозапальний [9, 10] та проатеротромботичний [11] шляхи підвищує ендотеліальну дисфункцію та проаритмогенну активність серця, що може призводити до прогресування атеросклерозу та збільшення кількості ішемічних подій.

На сьогодні кількість фатальних випадків гіпоглікемії при неконтрольованому лікуванні ЦД зустрічаються рідше, проте значення гіпоглікемії у пацієнтів із групи ризику або наявними серцево-судинними захворюваннями викликає великий інтерес. Одне із перших масштабних мультицентрових досліджень Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), яке порівнювало стандартну (цільовий HbA1c 7–7,9 %) та інтенсивну (цільовий HbA1c < 6 %) схему лікування ЦД 2-го типу, достроково закінчили через збільшення кількості летальних випадків в учасників інтенсивної групи лікування [12]. Пізніше, у дослідженнях VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) та ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) було показано, що тяжкий епізод гіпоглікемії став предиктором пізньої летальності – час після гіпоглікемічного епізоду до смерті становив у середньому 1,05 року [13].

Гіпоглікемія є компонентом варіабельності глікемії. Незважаючи на те що в нормі в організмі відбуваються певні коливання глюкози, варіабельність значно підвищується при ЦД. Гіпоглікемія є поширеним наслідком лікування ЦД та залишається одним з основних бар'єрів у досягненні прихильності метаболічного контролю. Препарати сульфонілсечовини та інсулін є найчастішими причинами неконтрольованого зниження рівня глюкози в крові.

Нові глюкозознижувачі препарати із кардіо- та нефропротективним механізмом дії – іЗКТГ2 показали свою ефективність не лише при лікуванні ЦД. Багато досліджень, такі як EMPA-REG OUTCOME [4] та DECLARE-TIMI 58 [6], довели, що представники цієї групи – емплагліфлозин та дапагліфлозин суттєво зменшують загальну смертність та госпіталізацію з приводу СН. До того ж, емплагліфлозин призвів до зниження рівня великих серцево-судинних подій. Згодом результати DAPA-HF [14] та EMPEROR-Reduced [15] показали свою перевагу у пацієнтів незалежно від діабетичного статусу. Проте дапагліфлозин, згідно з Lee et al., ефективно знижував рівень глюкози, але не варіабельність глюкози, після 12 тижнів лікування в

учасників з ЦД 2-го типу, які отримували лікування інсуліном [16]. У нашому дослідженні більша частина хворих не отримували препарати інсуліну, тому очікувано, що додавання дапагліфлозину до цукрознижуючих препаратів покращив загальні показники варіабельності пацієнтів цієї групи.

Глікований гемоглобін на сьогодні є золотим стандартом діагностики та оцінювання перебігу ЦД. Проте при деяких клінічних станах, таких як хронічна хвороба нирок, анемія, цінність цього методу для контролю ЦД зменшується [17]. Тому саме у таких випадках ми повинні застосовувати допоміжні методи діагностики. Маючи декілька датчиків CGM у відділенні, можна протягом кількох днів виявити проблему у добовому профілі глікемії, через яку пацієнт роками звертався до сімейного лікаря або лікаря-кардіолога під «маскою» кардіоваскулярних проблем.

У нашому дослідженні, незважаючи на короткий термін спостереження, застосування іЗКТГ2 на прикладі дапагліфлозину у пацієнтів із ІХС не лише покращило перебіг ЦД, а й опосередковано зменшило клінічні та інструментальні прояви прогресування атеросклеротичного ураження коронарних артерій порівняно із групою контролю. Тому сучасний контроль перебігу ЦД має бути спрямованим не лише на нормалізацію показників глікемії, а передусім на профілактику виникнення серцево-судинних захворювань і смертності.

Висновок. Призначення дапагліфлозину, як представника групи іЗКТГ2, у складі комплексної терапії ІХС та ЦД 2-го типу сприяло поліпшенню глікемічного і ліпідного профілю крові та віддаленого прогнозу після ЧКВ. Додавання до стандартної схеми лікування ІХС та ЦД 2-го типу цього лікарського препарату покращує клінічний перебіг ІХС та достовірно зменшує потребу в повторних госпіталізаціях і кардіохірургічних втручаннях.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересу.

Список використаних джерел

References

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>
2. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008862>. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011;364(13):1281.
3. Lima EG, Hueb W, Garcia RM, Pereira AC, Soares PR, Favarato D, et al. Impact of diabetes on 10-year outcomes

- of patients with multivessel coronary artery disease in the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II (MASS II) trial. *Am Heart J.* 2013;166(2):250-7. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.04.017>
4. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al.; EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):369-84. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70208-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70208-0)
 5. Shah SR, Najim NI, Abbasi Z, Fatima M, Jangda AA, Shahnawaz W, et al. Canagliflozin and Cardiovascular disease- results of the CANVAS trial. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2018;8(5):267-8. <https://doi.org/10.1080/20009666.2018.1521245>
 6. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
 7. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593-603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
 8. Reno CM, Daphna-Iken D, Chen YS, VanderWeele J, Jethi K, Fisher SJ. Severe hypoglycemia-induced lethal cardiac arrhythmias are mediated by sympathoadrenal activation. *Diabetes.* 2013;62(10):3570-81. <https://doi.org/10.2337/db13-0216>
 9. Ratter JM, Rooijackers HM, Tack CJ, Hijmans AG, Netea MG, de Galan BE, et al. Proinflammatory Effects of Hypoglycemia in Humans With or Without Diabetes. *Diabetes.* 2017;66(4):1052-61. <https://doi.org/10.2337/db16-1091>
 10. Cwikiel J, Seljeflot I, Berge E, Njerve IU, Ulsaker H, Arnesen H, Flaa A. Effect of strenuous exercise on mediators of inflammation in patients with coronary artery disease. *Cytokine.* 2018;105:17-22. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.02.006>
 11. Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, Tate DB, Ertl AC, Davis SN. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1529-35. <https://doi.org/10.2337/dc09-0354>. Erratum in: *Diabetes Care.* 2010;33(9):2129.
 12. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
 13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al.; VADT Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009;361(10):1028. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009;361(10):1024-5.
 14. Kaplinsky E. DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose-lowering agent to a therapy for heart failure. *Drugs Context.* 2020;9:2019-11-3. <https://doi.org/10.7573/dic.2019-11-3>
 15. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1381-92. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.033>
 16. Lee SH, Min KW, Lee BW, Jeong IK, Yoo SJ, Kwon HS, et al. Effect of Dapagliflozin as an Add-on Therapy to Insulin on the Glycemic Variability in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus (DIVE): A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Study. *Diabetes Metab J.* 2021;45(3):339-48. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0203>
 17. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1327-34. <https://doi.org/10.2337/dc09-9033>

The Clinical Effect of Dapagliflozin in Patients with Angiographically Confirmed Coronary Artery Disease and Concomitant Type 2 Diabetes Mellitus

Yana Yu. Dzhun¹, Yevhen Yu. Marushko¹, Yanina A. Saienko^{1,2}, Nadiya M. Rudenko^{1,2}, Borys M. Mankovsky^{1,2}

¹Ukrainian Children's Cardiac Center, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract

Background. Nowadays treatment of patients with coronary artery disease (CAD) and concomitant type 2 diabetes mellitus (DM) needs further study.

The aim. Evaluation of the clinical effect and glycemic variability of dapagliflozin in patients with angiographically confirmed CAD and concomitant type 2 DM.

Materials and methods. The study involved 47 patients with angiographically confirmed CAD. The patients underwent laboratory blood tests, electrocardiography, echocardiography, continuous glucose monitoring and percutaneous coronary intervention (PCI). Depending on the usage of dapagliflozin 10 mg, the patients were divided into 2 groups: group I (+SGLT2i, n = 24) and group II (-SGLT2i, n = 23). The average follow-up period was 16 months.

Results. Distribution of the examined patients by age, anthropometric characteristics, duration of DM, functional state of the heart and kidneys, smoking, the presence of acute cardiovascular events and previous PCI showed no statistically significant difference. In patients of group I, on the background of taking SGLT2i, a decrease in body mass index and improved glycemic profile were revealed. Patients in group II were more likely to have complaints of angina (4 [17.3%] vs 1 [4.3%], $p>0.05$); repeated coronary angiography in this group was significantly more likely to reveal progression to atherosclerotic CAD (4 [17.3%], $p<0.05$) which required re-revascularization. No fatalities were detected during the follow-up.

Conclusion. Dapagliflozin has improved glycemic and lipid profile of the blood and long-term prognosis after PCI. Adding this drug to the treatment reduces the clinical progression of CAD, the need for re-hospitalization and cardiac revascularization.

Keywords: *glycemic variability, coronary artery disease, optimal drug treatment, percutaneous coronary intervention, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.*

Стаття надійшла в редакцію / Received: 06.06.2022

Після доопрацювання / Revised: 28.07.2022

Прийнято до друку / Accepted: 24.08.2022