

ТЕРАПІЯ

<https://doi.org/10.35339/ekm.2020.88.03.03>

УДК 616-035.616-43.616.005.2

О. С. Вороненко, М. С. Бринза, І. М. Коломицева

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

**СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ
НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ В ПОЄДНАННІ
З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ**

Проаналізували фармакотерапію 203 хворих на серцеву недостатність (СН), які перенесли імплантацію електрокардіостимулятора (ЕКС), залежно від наявності супутнього цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та ефективності імплантації ЕКС. Імплантацію ЕКС вважали вдалою за умови підвищення кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка на 15 % через 12 міс після операції. Перед та після імплантації ЕКС хворі отримували інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори ренін-ангіотензину, антиаритмічні засоби, діуретики, статини, антиагреганти/антикоагулянти. Гарна відповідь на імплантацію ЕКС дозволила зменшити необхідність призначення діуретиків, антиаритміків, скоротити добові дози сечогінних. Призначення дапагліфлозину з метою компенсації рівня глікемії асоціювалось з більш частим досягненням гарної відповіді на ЕКС, поліпшенням перебігу СН. Основні напрямки фармакотерапії хворих на СН, які перенесли імплантацію ЕКС, відповідають сучасним вимогам. Додаткове призначення другорядних метаболічних препаратів з недоведеною ефективністю призводить до поліпрагмазії, зменшення призначень препаратів з доведеною ефективністю.

Ключові слова: *серцева недостатність, електрокардіостимулятор, цукровий діабет, фармакотерапія, дапагліфлозин.*

Вступ

Сучасні рекомендації з лікування хронічної серцевої недостатності (СН) передбачають не тільки проведення фармакотерапії, а також здійснення кардіоресинхронізуючих втручань, які дозволяють покращити роботу серця, зменшити клінічні ознаки захворювання, поліпшити самопочуття, знизити захворюваність та смертність [1]. Аналіз сучасних міжнародних та вітчизняних рекомендацій щодо медикаментозного лікування СН свідчить, що симптоматичним хворим на СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) показаний прийом інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), бета-блокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних або альдостеронових рецепторів, діуретиків, блокаторів ренін-ангіотензиногену (БРА), інгібіторів неприлізину, інгібіторів Іг-каналів [1, 2]. За основними напрямками те-

рапії СН наведені нормативні документи повністю збігаються. Таким чином сучасні міжнародні та вітчизняні рекомендації передбачають призначення семи основних класів лікарських засобів.

Метою дослідження є аналіз призначень фармакотерапії хворим на серцеву недостатність, які перенесли імплантацію електрокардіостимулятора (ЕКС), залежно від наявності супутнього цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та ефективності проведеного оперативного втручання.

Матеріали та методи

Проведений ретроспективний аналіз лікарських призначень за даними історій хвороб, амбулаторних карт 203 хворих на СН (за Міжнародною класифікацією хвороб ХІ перегляду – код BD10 [3]), яким була проведена імплантація ЕКС у відділенні ультразвукової та клініко-інструментальної діагностики і мініінва-

живних втручань ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України» з лютого 2013 року по грудень 2019 року.

У роботі використовували частотний аналіз, який передбачає оцінку частоти використання лікарського засобу в терапії пацієнтів з певним захворюванням. У даній роботі частотний аналіз проведений за фармакотерапевтичними групами лікарських засобів та міжнародними непатентованими назвами (МНН). Аналізували частоту призначень ліків із кардіоваскулярною та гіпоглікемічною дією, без урахування препаратів анестезіологічного профілю (анестетики N01A, анальгетики N02, психоаналептики N06), кровозамінників та перфузійних розчинів (B05B).

Імплантування ЕКС проводили згідно зі стандартною методикою, ефективність втручання оцінювали через 12 місяців за результатами трансторакального ультразвукового обстеження: при підвищенні показника кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка (КДОЛШ) на 15 % операцію вважали ефективною, тоді як хворих, які не продемонстрували відповідного регресу зазначеного показника, класифікували як осіб, що не відповіли на імплантацію. Статистичну обробку інформації проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft Office Excel 2003 та непараметричних критеріїв (одно- та двохвибірковий критерії Уїлкоксона). Дані представлені у вигляді $M \pm m$: де M – середнє значення, m – стандартна похибка.

Результати та їх обговорення

Імплантація ЕКС проведена 203 хворим на ХСН, з яких 105 чоловіків та 88 жінок у віці 49–90 років, середній вік – $(67,9 \pm 6,9)$ року. Аналіз фармакотерапії проводили з урахуванням супутнього ЦД 2-го типу; для цього сформували дві групи – 1-шу групу склали пацієнти з порушенням вуглеводного обміну, які для підтримання рівня глікемії приймали пероральні гіпоглікемічні препарати ($n=102$). Друга група представлена хворими на СН без коморбідного ЦД 2-го типу ($n=101$).

Частотний аналіз фармакотерапії проводили перед імплантацією ЕКС та через 12 місяців після проведення оперативного втручання. Встановлено, що більшість пацієнтів мала супутні захворювання: атеросклероз, артеріальну гіпертензію (АГ) ($n=166$), ішемічну хворобу серця ($n=123$), фібриляції передсердь ($n=64$). У сформованій когорті переважали особи літнього віку з II–III функціональним класом СН за NYHA, їх кількість складала 59 та 118 осіб відповідно.

Медикаментозний супровід обстежених хворих умовно поділили на декілька напрямків. По-перше, всі хворі отримували антикоагулянти: переважно призначали прямі інгібітори тромбіну (дабігатран етексилат, код по АТС-класифікації B01A E07) – його приймали 63 хворих, та прямі інгібітори фактора Ха (рivarоксабан, B01A F01) – 86 осіб; відносно нечасто використовували антагоністи вітаміну К (варфарин, B01A A03) – 18 пацієнтам. В окремих випадках та при наявності показань призначали подвійну терапію з додаванням антиагреганта: ацетилсаліцилова кислота (B01A C06) або клопідогрел (B01A C04), їх отримували 8 осіб. Покращання функціонального стану міокарда та контролювання рівня АТ здійснювали за допомогою пероральних препаратів: ІАПФ (C09A; еналаприл, лізиноприл, периндоприл, раміприл) приймали 97 пацієнтів; БРА (C09C; валсартан, лосартан, телмисартан, кандесартан) призначили 63 особам; селективні антагоністи кальцію (C08C; похідні дігідропірідину – амлодипін) – 10 хворим. Нормалізування серцевого ритму досягали за допомогою β -адреноблокаторів (C07A; карведилол, метопролол, бісопролол, небіволлол) – 111 випадків, та антиаритміку кордарону (C01B) – 12 випадків. Хворим на ЦД призначали лише метаболічно нейтральні β -адреноблокатори (карведилол та небіволлол) – 63 особам. Хворі на ХСН з АГ обов'язково отримували сечогінні та гіполіпідемічні засоби. З метою прискорення виведення сечі використовували: фуросемід, торасемід, гідрохлортиазид (АТС-код – C03C) – 149 пацієнтам; зазначені препарати хворі на ЦД 2-го типу отримували короткотривало з метою стабілізації стану в післяопераційний період, після чого їм призначали метаболічно нейтральний діуретик (індапамід, верошпирон) – 84 хворим. Гіполіпідемічна терапія здійснювалась виключно за допомогою статинів (C10A) – аторвастатину, симвастатину або розувастатину – 75 пацієнтам. Окрім дотримання дієти, хворі на ЦД 2-го типу додатково отримували пероральні гіпоглікемічні препарати, переважно, інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру-2 (A10B K) – дапагліфлозин, бігуаніди (A10B A) – метформін, препарати сульфонілсечовини (A10B) – гліметірид, гліклазид; невелика кількість хворих отримувала тіазолідиндіони (A10B G) – піоглітазон, інгібітори дипептидил пептидази-4 (A10B H) – ситагліптин.

Переважає більшість хворих перед проведенням оперативного втручання приймала

препарати, які поліпшують клінічний стан при СН зі зніженою ФВ ЛШ, покращують функціональні можливості міокарда, якість життя та запобігають госпіталізаціям, а також зменшують смертність: ІАПФ, БРА, β -адреноблокатори та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (табл. 1). Попри те, що пероральні

Перед імплантацією ЕКС незначна частка хворих отримувала дігоксин: зазначений препарат використовували пацієнти з СН та ФП, якщо призначення β -адреноблокатора не дозволяло сповільнити швидкість скорочення шлуночків ($n=15$). Відзначали поодинокі випадки недоцільної комбінації БРА з ІАПФ, анта-

Таблиця 1. Результати частотного аналізу медикаментів за фармакологічними групами у хворих на ХСН, яким імплантували ЕКС ($n=203$) у динаміці спостереження

Фармакотерапевтична група	Препарат	Частота призначень, n		Доля від загальної кількості призначень, %	
		До імплантації ЕКС	Через 12 міс після імплантації ЕКС	До імплантації ЕКС	Через 12 міс після імплантації ЕКС
В01А – антиагреганти, антикоагулянти	дабігатран етексилат, ривароксабан, варфарин, ацетилсаліцилова кислота, клопідогрел	175	189	19,5 \pm 1,3	23,5 \pm 1,5
С09А – ІАПФ	еналаприл, лізиноприл, периндоприл, раміприл	97	106	10,8 \pm 1,0	13,2 \pm 1,2
С09С – БРА	валсартан, лосартан, телмисартан, кандесартан	67	74	7,5 \pm 0,9	9,2 \pm 1,0
С07А – β -адреноблокатори	карведилол, метопролол, бісопролол, небіволол	111	119	12,4 \pm 1,0	14,8 \pm 1,3
С01В – антиаритмічні засоби	кордарон	15	21	1,7 \pm 0,4	2,6 \pm 0,6
С03 – сечогінні засоби	фуросемід, торасемід, гідрохлортіазид, індапамід, верошпирон	149	130	16,6 \pm 1,2	16,2 \pm 1,3
С10А – гіполіпідемічні засоби	аторвастатин, симвастатин, розувастатин	75	66	8,4 \pm 0,9	8,2 \pm 1,0

антикоагулянти, антитромбоцитарні препарати та статини визнані ліками, які не здатні чинити суттєвий вплив на перебіг СН зі зніженою ФВ ЛШ, зменшувати смертність або захворюваність у порівнянні з плацебо [1, 2], значна частка хворих отримувала зазначені препарати у зв'язку із наявністю супутньої патології – атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, фібриляції передсердь. Слід зазначити, що на цьому етапі хворі приймали перелічені ліки у вигляді монопрепаратів; хворі похилого та старечого віку, які переважали у сформованій когорті, скаржились на певні труднощі у прийомі великої кількості пігулок, складної для них схеми прийому ліків. Переважна більшість хворих (60 %) виражала сумнів щодо можливості, доцільності прийому такої великої кількості ліків.

гоністу мінералокортикоїдних рецепторів ($n=8$); через підвищення ризику виникнення дисфункції нирок та гіперкаліємії такий комбінований прийом відміняли та ретельно контролювали вміст електролітів, функціональні проби нирок, швидкість клубочкової фільтрації. Деякі хворі із коморбідною АГ намагались нормалізувати артеріальний тиск за допомогою ділтіазему або верапамілу ($n=12$), зазначені препарати відміняли через їх можливість підвищувати ризик погіршення СН, падіння ФВ ЛШ. Подібної тактики дотримувались у хворих із супутньою патологією опорно-рухового апарату: якщо пацієнти на догоспітальному етапі приймали нестероїдні протизапальні засоби або інгібітори циклооксигенази-2 ($n=5$), їх намагались повністю відмінити або значно зменшити добову дозу. Зазначеної тактики

дотримувались через негативний вплив цих препаратів на скорочувальну здатність міокарда. У передопераційному періоді констатували випадки додаткового прийому інших кардіологічних препаратів, застосування яких не передбачається чинними практичними керівництвами з лікування СН: глікозиди глоду (C01E B04), аденозин (C01E B10), триметазидин (C01E B15), мельдоній (C01E B22), тіазотна кислота (C01E B23), інозин (C01E B14); їх загальна кількість склала 74 випадки. Рішення про прийом перелічених засобів хворі приймали самостійно, під впливом родичів, знайомих, або за рекомендацією сімейного лікаря, дільничного кардіолога. Проведений нами частотний аналіз констатував значну поліпрагмацію: хворі отримували від 6 до 11 різноманітних ліків, у середньому – 8,2 препарату.

Через 12 місяців після імплантації ЕКС не тільки провели аналіз фармакотерапії, а й зіставили ефективність оперативного втручан-

ня із прихильністю до призначеної медикаментозної терапії. Як демонструють *табл. 1* та *табл. 2*, суттєва статистична різниця через 12 місяців після встановлення ЕКС у переліку фармацевтичних груп була відсутня. Хворі продовжували приймати ІАПФ, БРА, антиаритмічні засоби, діуретики, статини, антиагреганти/антикоагулянти. Більш значні зміни зафіксували в осіб, які відповіли на встановлення ЕКС підвищенням показника КДОЛШ на 15 % ($n=163$). Ці пацієнти вказували значну прихильність до лікування через спрощення схеми медикаментозного супроводу у вигляді застосування фіксованих комбінацій ІАПФ/ БРА з діуретиком. В цій когорті констатували суттєве зменшення добових доз β -адреноблокаторів, сечогінних, відсутність призначення дігосину (*табл. 2*).

Слід зауважити, що хворі на ЦД 2-го типу у передопераційному періоді отримували різні гіпоглікемічні засоби (*табл. 3*). Невелика кіль-

Таблиця 2. Результати частотного аналізу медикаментів за фармакологічними групами у хворих на ХСН, які відповіли на імплантування ЕКС, залежно від наявності супутнього ЦД 2-го типу у динаміці спостереження

Фармакотерапевтична група	Частота призначень, n				Доля від загальної кількості призначень, %			
	1-ша група (СН+ЦД 2-го типу; n = 79)		2-га група (СН, n = 84)		1-ша група (СН+ЦД 2-го типу; n = 79)		2-га група (СН, n = 84)	
	До ЕКС	Після ЕКС	До ЕКС	Після ЕКС	До ЕКС	Після ЕКС	До ЕКС	Після ЕКС
B01A – антиагреганти, антикоагулянти (дабігатран етексилат, ривароксабан, варфарин, ацетилсаліцилова кислота, клопидогрел)	85	92	76	81	9,5 \pm 1,0	11,4 \pm 1,1	8,5 \pm 0,9	10 \pm 1,1
C09A – ІАПФ (еналаприл, лізиноприл, периндоприл, раміприл)	52	57	45	49	5,8 \pm 0,8	7,1 \pm 0,9	5 \pm 0,7	6,1 \pm 0,8
C09C – БРА (валсартан, лосартан, телмисартан, кандесартан)	34	38	29	40	3,8 \pm 0,6	4,7 \pm 0,7	3,2 \pm 0,6	5,0 \pm 0,7
C07A – β -адреноблокатори (карведилол, метопролол, бісопролол, небіволол)	63	67	48	52	7,0 \pm 0,9	8,3 \pm 1,0	5,4 \pm 0,8*	6,5 \pm 0,9**
C01B – антиаритмічні засоби (кордарон)	5	10	7	14	0,6 \pm 0,2	1,2 \pm 0,4	0,8 \pm 0,3	1,7 \pm 0,5
C03 – сечогінні засоби (фуросемід, торасемід, гідрохлортіазид, індапамід, верошпирон)	84	69	65	61	9,4 \pm 1,0	8,6 \pm 1,0***	7,2 \pm 0,9	7,6 \pm 0,9***
C10A – гіполіпідемічні засоби (аторвастатин, симвастатин, розувастатин)	39	35	36	31	4,3 \pm 0,7	4,4 \pm 0,7	4,0 \pm 0,7	3,9 \pm 0,7***

Примітка. * – вірогідна міжгрупова різниця до імплантації ЕКС ($p<0,01$); ** – вірогідна різниця через 12 міс після імплантування ЕКС ($p<0,01$), *** – вірогідна різниця в одній групі в динаміці спостереження ($p<0,01$).

Таблиця 3. Результати частотного аналізу гіпоглікемічних препаратів у хворих на СН із супутнім ЦД 2-го типу, які відповіли на імплантування ЕКС (n=79), у динаміці спостереження

Фармакотерапевтична група	Препарат	Частота призначень, n		Доля від загальної кількості призначень, %	
		До імплантації ЕКС	Через 12 міс після імплантації ЕКС	До імплантації ЕКС	Через 12 міс після імплантації ЕКС
A10B – гіпоглікемізуючі препарати, за виключенням інсулінів	A10B A (бігуаніди) – метформін	25	27	2,8±0,5	3,0±0,6
	A10B (препарати сульфонілсечовини) – глімепірид, гліклазид	35	36	3,9±0,6	4,0±0,6
	A10B K (інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру-2) – дапагліфлозин	24	26	2,6±0,5	2,9±0,6
	A10B G (тіазолідиндіони) – піоглітазон	3	0	0,3±0,6	0
	A10B H (інгібітори дипептидил пептидази-4) – ситагліптин	7	8	0,8±0,3	0,9±0,3

кість пацієнтів намагалась контролювати рівень глікемії за допомогою моно- або комбінованої терапії з включенням тіазолідиндіону (піоглітазону); з урахуванням його негативного впливу на перебіг СН, здатність погіршувати функціональний стан міокарда, після консультації ендокринолога його прийом відміняли та замінювали іншим гіпоглікемічним препаратом.

Цікаві дані отримані у хворих із супутнім ЦД 2-го типу, які відповіли на імплантацію ЕКС (n=79). Спочатку ми не відзначали вірогідних змін в ефективності ЕКС залежно від факту прийому гіпоглікемічних засобів, але при детальному аналізі констатували зростання відповіді на імплантацію ЕКС серед пацієнтів, які отримували дапагліфлозин (інгібітор натрій-глюкозного котранспортеру-2, SGLT2). Попри невелику кількість таких хворих (n=24) зафіксували тенденцію до значного зростання КДОЛШ на тлі прийому дапагліфлозину у порівнянні з іншими цукрознижуючими засобами.

Отримані дані спонукали нас провести аналіз літературних джерел та дозволили з'ясувати, що інгібітори SGLT2 володіють кардіопротективними властивостями, які пояснюють посиленням осмотичного діурезу і натріурезу, зменшенням обсягу плазми крові, зниженням артеріального тиску і жорсткості артерій, цілющим впливом на метаболічні процеси [4–6]. Антиаритмогенну дію гліфлозинів пов'язують зі зменшенням утворення кетонів тіл і гальмуванням окисних процесів [7]. Деякі автори припускають, що гліфлозини здатні безпосе-

редньо впливати на міоцити шлуночків за допомогою зменшення міокардіальної внутрішньоклітинної концентрації іонів натрію за рахунок пригнічення струму Na^+/H^+ з наступним вторинним зниженням внутрішньоклітинного і мітохондріального вмісту кальцію [8].

Кардіопротективні властивості дапагліфлозину підтверджені у рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКИ) та метааналізах. Наприклад, у ретроспективному когортному дослідженні CVD-REAL, в якому взяли участь пацієнти з ЦД 2-го типу з/без супутніх серцево-судинних захворювань (ССЗ) (n=300 000), зафіксовано зниження ризику летального результату від усіх причин і частоти госпіталізації, обумовленої СН, у хворих, які отримували SGLT2 у порівнянні з іншими гіпоглікемічними препаратами (p<0,001) [9].

В іншому дослідженні CVD-REAL Nordic встановлено, що прийом дапагліфлозину асоціюється з вірогідним зниженням смертності від ССЗ (відношення ризиків, ВР 0,53; 95 % ДІ 0,40–0,71), основних несприятливих серцево-судинних подій (MACE) (ВР 0,78; 95 % ДІ 0,69–0,87) і частоти госпіталізацій, зумовлених СН (ВР 0,70; 95 % ДІ 0,61–0,81; в усіх випадках p<0,0001) [10].

Слід привести результати метааналізу, в якому проаналізована рекордна кількість РКИ (n = 71), згідно з дизайном яких 31 199 хворих на ЦД 2-го типу приймали інгібітори SGLT2, а 16 088 хворих отримували препарати порівняння [11]. Доведено, що прийом гліфлозинів асо-

ціюється з вірогідним зниженням рівня смертності від усіх причин (відношення шансів, ВШ 0,70; 95 % ДІ 0,59–0,83; $p < 0,001$), кардіоваскулярної смертності (ВШ 0,43; 95 % ДІ 0,36–0,53; $p < 0,001$), інфаркту міокарда (ВШ 0,77; 95 % ДІ 0,63–0,94; $p < 0,01$) [11].

Додаткові переваги дапагліфлозину підкреслені у нещодавно опублікованому дослідженні DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure), в межах якого дапагліфлозин призначали хворим на СН як із супутнім ЦД 2-го типу, так і без нього [12, 13]. В якості первинної комбінованої кінцевої точки обрали погіршення перебігу СН (госпіталізація або еквівалентна подія, наприклад, екстрене звернення за медичною допомогою з приводу посилення СН), серцево-судинна смерть. Вторинну комбіновану кінцеву точку представляли такі параметри як частота госпіталізації з приводу СН або кардіоваскулярна смерть, посилення ниркової дисфункції, термінальна ниркова недостатність, смерть з будь-якої причини. Встановлено, що первинної кінцевої точки досягли 16,3 % пацієнтів з групи дапагліфлозину та 21,2 % хворих з групи плацебо (ВР 0,74; 95 % ДІ 0,65–0,85; $p < 0,001$). Пацієнтів, які отримували дапагліфлозин рідше госпіталізовували у зв'язку з погіршенням перебігу СН (9,7 %) у порівнянні з учасниками, що приймали плацебо (13,4 %; ОР 0,70; 95 % ДІ 0,59–0,83). Прийом дапагліфлозину асоціювався зі зниженням частоти кардіоваскулярної летальності (9,6 %) на відміну від плацебо (11,5 %; ОР 0,82; 95 % ДІ 0,69–0,98). Хворі з групи дапагліфлозину рідше досягали вторинної комбінованої кінцевої точки (ВР 0,75; 95 % ДІ 0,65–0,85; $p < 0,001$). Крім цього, дапагліфлозин зменшував ймовірність погіршення перебігу СН зі зниженою ФВ ЛШ на 30 % (ВР 0,70; 95 % ДІ 0,59–0,83), серцево-судинної смерті – на 18 % (ВР 0,82; 95 % ДІ 0,69–0,98).

Література

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37, Issue 27. – P. 2129–2200. – DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / [модератор Л. Г. Воронков]. – Київ, 2017. – Режим доступу: <http://strazhesko.org.ua/upload/rekomendaciyi-hsn-a6-ost.pdf>.
3. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version 09/2020). Retrieved from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en/>

Автори дослідження підкреслили, що ефективність дапагліфлозину у хворих на ЦД 2-го типу (ВР 0,75; 95 % ДІ 0,63–0,90) є співставною з аналогічним показником у пацієнтів, які не мають порушення вуглеводного обміну (ВР 0,73; 95 % ДІ 0,60–0,88) [12, 13].

Попри те, що мета нашого дослідження не передбачала аналіз впливу медикаментозного супроводу на виживання хворих на СН, ми отримали дані, котрі перегукуються з великими міжнародними РКІ – прийом дапагліфлозину чинить сприятливий вплив на перебіг СН. Зафіксована нами тенденція щодо поліпшення перебігу СН у хворих, які перенесли імплантацію ЕКС із коморбідним ЦД 2-го типу на тлі прийому дапагліфлозину потребує подальшого більш ретельного вивчення.

Висновки

Основні напрямки терапії хворих на СН, що потребують або перенесли імплантацію ЕКС, в цілому відповідають вимогам діючих міжнародних та вітчизняних практичних керівництв. Додаткове призначення другорядних метаболічних препаратів з недоведеною ефективністю призводить до поліпрагмазії, зменшення призначень препаратів з доведеною ефективністю.

Гарна відповідь на імплантацію ЕКС дозволяє не тільки поліпшити самопочуття хворих, підвищити показник КДОЛШ, а також зменшити необхідність призначення діуретиків, антиаритміків, скоротити добові дози сечогінних.

Перспективність подальших досліджень

Зафіксований позитивний вплив дапагліфлозину на перебіг СН у хворих із супутнім ЦД 2-го типу, які перенесли імплантацію ЕКС, може стати предметом подальших досліджень. Необхідно розглянути доцільність призначення дапагліфлозину хворим на ХСН після імплантації ЕКС навіть без супутнього ЦД 2-го типу.

4. Filippatos T. D. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus / T. D. Filippatos, E. N. Liberopoulos, M. S. Elisaf // *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. – 2014. – Vol. 6, Issue 1. – P. 29–41. – DOI: 10.1177/2042018814558243.
5. Filippatos T. D. SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypotheses / T. D. Filippatos, A. Lontos, I. Papakitsou // *Postgraduate Medicine Journal*. – 2019. – Vol. 131, Issue 2. – P. 82–88. – DOI: 10.1080/00325481.2019.1581971.
6. Filippatos T. D. Mechanisms of blood pressure reduction with sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors / T. D. Filippatos, V. Tsimihodimos, M. S. Elisaf // *Expert Opinion Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 17, Issue 12. – P. 1581–1583. – DOI:10.1080/14656566.2016.1201073.
7. Snorek M. Short-term fasting reduces the extent of myocardial infarction and incidence of reperfusion arrhythmias in rats / M. Snorek, D. Hodyc, V. Sedivy // *Physiological Research*. – 2012. – Vol. 61, Issue 6. – P. 567–574.
8. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: Proposal of a novel mechanism of action / M. Packer, S. D. Anker, J. Butler [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2017. – Vol. 2, Issue 9. – P. 1025–1029. – DOI: 10.1001/jamacardio.2017.2275.
9. Kosiborod M. 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 Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors) / M. Kosiborod, M. A. Cavender, A. Z. Fu // *Circulation*. – 2017. – Vol. 36, Issue 3. – P. 249–259. – DOI: 10.1161/circulationaha.117.029190.
10. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis / K. I. Birkeland, M. E. Jorgensen, B. Carstensen [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2017. – Vol. 5, Issue 9. – P. 709–717. – DOI:10.1111/dom.13081.
11. Monami M. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials / M. Monami, I. Dicembrini, E. Mannucci // *Acta Diabetologica*. – 2017. – Vol. 54, Issue 1. – P. 19–36. – DOI: 10.1007/s00592-016-0892-7.
12. Trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF) / J. V. McMurray, D. L. DeMets, S. Inzucchi [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21, Issue 5. – P. 665–675. – DOI: 10.1002/ehf.1432.
13. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / J. V. McMurray, S. D. Solomon, S. E. Inzucchi [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381, Issue 21. – P. 1995–2008. – DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.

References

1. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. (2016). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, vol. 37, issue 27, pp. 2129–2200, DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Voronkov L.G. (Compiler). (2017). Rekomendatsiyi Asotsiatsiyi kardiologiv Ukrayiny z diahnostyky ta likuvannya khronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti [Recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine for the diagnosis and treatment of chronic heart failure]. Kyiv, 68 p. Retrieved from: <http://strazhesko.org.ua/upload/rekomendaciyi-hsn-a6-ost.pdf> [in Ukrainian].
3. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version 09/2020). Retrieved from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
4. Filippatos T.D., Liberopoulos E.N., Elisaf M.S. (2015). Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab*, vol. 6, issue 1, pp. 29–41, DOI: 10.1177/2042018814558243.
5. Filippatos T.D., Lontos A., Papakitsou I., Elisaf M.S. (2019). SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypotheses. *Postgrad Med.*, vol. 131, issue 2, pp. 82–88, DOI: 10.1080/00325481.2019.1581971.
6. Filippatos T.D., Tsimihodimos V., Elisaf M.S. (2016) Mechanisms of blood pressure reduction with sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. *Expert Opin Pharmacother.*, vol. 17, issue 12, pp. 1581–1583, DOI:10.1080/14656566.2016.1201073.

7. Snorek M., Hodyc D., Sedivy V. et al. (2012). Short-term fasting reduces the extent of myocardial infarction and incidence of reperfusion arrhythmias in rats. *Physiol Res.*, vol. 61, issue 6, pp. 567–574.
8. Packer M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Zannad F. (2017). Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: Proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol.*, vol. 2, issue 9, pp. 1025–1029, DOI: 10.1001/jamacardio.2017.2275.
9. Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z. et al. (2017). 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 Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*, vol. 36, issue 3, pp. 249–259, DOI: 10.1161/circulationaha.117.029190.
10. Birkeland K.I., Jorgensen M.E., Carstensen B. et al. (2017). Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Diabetes Obes Metab.*, vol. 5, issue 9, pp. 709–717, DOI:10.1111/dom.13081.
11. Monami M., Dicembrini I., Mannucci E. (2017). Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.*, vol. 54, issue 1, pp. 19–36, DOI: 10.1007/s00592-016-0892-7.
12. McMurray J.V., DeMets D.L., Inzucchi S., Kober L., Kosiborod M.N., Langkilde A.M., Martinez F.A. A. (2019). Trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail.*, vol. 21, issue 5, pp. 665–675, DOI: 10.1002/ejhf.1432.
13. McMurray J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Kober L., Kosiborod M.N., Martinez F.A., Ponikowski P., Sabatine M.S. et al. (2019). Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*, vol. 381, issue 21, pp. 1995–2008, DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.

Е.С. Вороненко, М.С. Брынза, И.Н. Коломыцева

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Проанализировали фармакотерапию больных сердечной недостаточностью (СН), перенесших имплантацию электрокардиостимулятора (ЭКС), в зависимости от наличия сопутствующего сахарного диабета (СД) 2-го типа и эффективности имплантации. Имплантацию ЭКС считали удачной при условии повышения конечного диастолического объема левого желудочка на 15 % через 12 мес после операции. До и после имплантации ЭКС больные получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ренин-ангиотензина, антиаритмические средства, диуретики, статины, антиагреганты/антикоагулянты. Хороший ответ на имплантацию ЭКС позволил уменьшить необходимость назначения диуретиков, антиаритмиков, сократить суточные дозы мочегонных. Назначение дапаглифлозина с целью компенсации уровня гликемии ассоциировалось с более частым достижением хорошего ответа на ЭКС, улучшением течения СН. Основные направления фармакотерапии больных СН, перенесших имплантацию ЭКС, соответствуют современным требованиям. Дополнительное назначение второстепенных метаболических препаратов с недоказанной эффективностью приводит к полипрагмазии, уменьшению назначений препаратов с доказанной эффективностью.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, электрокардиостимулятор, сахарный диабет, фармакотерапия, дапаглифлозин.

O.S. Voronenko, M.S. Brynza, I.M. Kolomytseva

MODERN POSSIBILITIES OF PHARMACOTHERAPY IN A PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN COMBINATION WITH CHRONIC HEART FAILURE

To analyze the pharmacotherapy of patients with heart failure (HF) who have undergone implantation of a pacemaker, depending on the presence of concomitant type 2 diabetes mellitus (DM) and the effectiveness of implantation. A retrospective analysis of prescriptions for 203 patients with HF who had pacemaker implants was performed using frequency analysis. Pacemaker implantation was considered successful in terms of an increase in the end-diastolic volume of the left ventricle by 15 % after 12 months after operation. Before and after implantation of pacemakers, patients received angiotensin-converting enzyme inhibitors, renin-angiotensin blockers, anti-arrhythmic drugs, diuretics, statins, antiplatelet / anticoagulants. A good response to pacemaker implantation made it possible to reduce the need for prescribing diuretics, antiarrhythmics, and to reduce the daily dose of diuretics. Prescribing

dapagliflozin to compensate for the level of glycemia was associated with more frequent achievement of a good response to pacemaker, improvement in the course of heart failure. The main directions of pharmacotherapy of patients with HF who have undergone pacemaker implantation meet modern requirements. The additional prescription of secondary metabolic drugs with unproven efficacy leads to polypharmacy, a decrease of drugs prescriptions with proven efficacy.

Keywords: heart failure, pacemaker, diabetes mellitus, pharmacotherapy, dapagliflozin.

Надійшла до редакції 22.10.2020

Відомості про авторів

Вороненко Олена Сергіївна – асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

Адреса: Україна, 61108, м. Харків, просп. Ак. Курчатова, 29.

Тел.: +38(050)808-50-04.

E-mail: esvoronenko@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9474-198X>.

Бринза Марія Сергіївна – завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

Адреса: Україна, 61108, м. Харків, просп. Ак. Курчатова, 29.

Тел.: +38(096)079-94-04.

E-mail: maltsevamariya@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8260-3600>.

Коломицева Ірина Миколаївна – асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

Адреса: Україна, 61108, м. Харків, просп. Ак. Курчатова, 29.

Тел.: +38(066)437-73-54.

E-mail: inmoiseenko@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6746-4294>.