

МІСЦЕ ІНГІТОРІВ SGLT2 ТА L-КАРНІТИНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ГКС (STEMI) НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

©М. І. Швед, Р. М. Овсійчук, А. В. Демиденко

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Інсулінорезистентність (ІР) відіграє істотну роль у розвитку серцево-судинних захворювань і має несприятливий прогностичний вплив на перебіг гострого інфаркту міокарда (ГІМ) внаслідок прямого проатерогенного ефекту та метаболізм-пошкоджувального впливу на скоротливу функцію міокарда.

Мета – оцінка ефективності лікування хворих на ГКС (STEMI) в поєднанні з ЦД2 шляхом включення до складу протокольної програми терапії курсу парентерального застосування L-карнітину – карнівіту та інгібітора SGLT2 дапагліфлозину.

Матеріал і методи. Обстежено 85 хворих на ГКС (STEMI), який розвинувся на тлі ЦД2. Пацієнтів поділили на три групи: 1 групу склали 25 хворих, які після проведення ПКВ отримували протокольне медикаментозне лікування, 2 дослідну групу склали 28 осіб, які додатково отримували карнівіт (2,0 г) у формі внутрішньовенних вливань, 3 групу склали 32 особи, яким додатково призначали дапагліфлозин (10 мг/добу). Контрольну групу склали 20 практично здорових волонтерів без серцево-судинної патології. Діагноз ГКС (ІМ) верифікували згідно з рекомендаціями ESC (2018), а ЦД2 – згідно з ADAiIDF (2010). Наявність інсулінорезистентності (ІР) оцінювали за рівнем індексу HOMA-IR.

Результати. У більшості коморбідних пацієнтів (ГКС+ЦД2) (87,5 %) був ускладнений перебіг ІМ, причиною якого стали метаболічні (енергетичні) зміни в міокарді та коронарних судинах унаслідок додаткових впливів інсулінорезистентності, гіперглікемії та гіперінсулінемії. Про порушення вуглеводного обміну у цих коморбідних хворих свідчать гіперглікемія та підвищення індексу HOMA. Корекція виявлених порушень гемодинаміки шляхом застосування аргінін/карнітинової суміші сприяла зменшенню постінфарктного ремоделювання серця, зростанню ФВ (на 7 %) і зниженню частоти ускладнень, загрозливих для життя, а комплексне лікування з додатковим включенням дапагліфлозину суттєво покращувало порушений вуглеводневий обмін та знижувало рівень ІР.

Висновки. У хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу у вихідному стані розвивається виражена інсулінорезистентність з порушенням вуглеводного обміну та зниженням систоло-діастолічної функції серця, які є тригерами для розвитку ускладненого перебігу даної коморбідної патології. Комплексне лікування з включенням карнітину та дапагліфлозину у цих коморбідних хворих сприяло відновленню чутливості тканин до інсуліну, покращенню вуглеводного обміну і достовірному зниженню частоти життєво небезпечних ускладнень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інфаркт міокарда; цукровий діабет; інсулінорезистентність; гіперглікемія; аргінін; карнітин; дапагліфлозин.

Вступ. Незважаючи на певні досягнення сучасної кардіології, інфаркт міокарда залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем [1, 2]. За даними ВООЗ щорічно в світі реєструють понад 17,4 мільйона випадків смерті, а в Європі близько 4 мільйонів смертей внаслідок кардіоваскулярної патології, що становить близько 42–47 % всіх випадків смерті [3]. Причиною розвитку ГКС (STEMI) вважають розрив атероматозної бляшки і утворення в коронарній артерії тромбу. Відповідно, для відновлення коронарного кровотоку запропоновано досить ефективну тактику лікування: відкриття інфаркт-залежної коронарної артерії з наступною медикаментозною підтримкою для запобігання розвитку ускладнень ІМ. Однак, дана методика лікування виявилась недостатньо ефективною або її неможливо застосувати у коморбідних хворих при поєднанні двох і більше патологій, що призводить до взаємообтяження перебігу хвороб, породжує чималі труднощі у своєчасному встановленні діагнозу та створенні програми лікування. До таких поширених патоло-

гічних коморбідних станів відносять цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), поширеність якого в Україні досить висока і становить близько 20 % у загальній популяції та понад 50 % у певних соціальних групах. Зауважимо, що у хворих на ЦД2 в 2–4 рази вищі ризики розвитку ІХС та смертності від неї, в 2019 році в світі зареєстровано майже 4,2 млн смертей, пов'язаних із ЦД [4, 5].

Основною причиною таких негативних тенденцій при ЦД2 вважають розвиток метаболічного стресу в умовах гіперглікемії та інсулінорезистентності, які лежать в основі порушення енергетичного метаболізму та ішемічного пошкодження кардіоміоцитів [6–8]. Вказаний патогенетичний механізм розвитку ГКС (STEMI) на тлі ЦД2 передбачає можливість медикаментозного впливу на ці патологічні процеси метаболічної та цитопро-текторної терапії [9–11].

Мета роботи – аналіз ефективності лікування хворих на ГКС (STEMI) в поєднанні з ЦД2 шляхом включення до складу протокольної програми терапії курсу парентерального застосування

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
L-карнітину – карнівиту та інгібітора SGLT2 дапагліфлозину.

Матеріал і методи. Обстежено 85 хворих на ГКС (STEMI), який розвинувся на тлі ЦД2. Залежно від застосованої програми лікування всіх пацієнтів поділили на три групи: 1 групу склали 25 хворих, які після проведення ПКВ отримували протокольне медикаментозне лікування, 2 дослідну групу склали 28 осіб, які додатково отримували карнівіт (2,0 г) у формі внутрішньовенних вливань, 3 дослідну групу склали 32 особи, яким додатково призначали дапагліфлозин (10 мг/добу). Контрольну групу склали 20 практично здорових волонтерів без серцево-судинної патології.

Діагноз ГКС (ІМ) верифікували згідно з рекомендаціями ESC (2018), а ЦД2 – згідно з ADAiIDF (2010). Наявність інсулінорезистентності (ІР) оцінювали за рівнем індексу НОМА-ІР.

Результати й обговорення. Встановлено, що більшість обстежених пацієнтів (87,5 %) мали ускладнений перебіг ІМ, але в групі коморбідних хворих (ГКС+ЦД2) ускладнення виявляли частіше (91,3 %), ніж у групі з ізольованим ІМ (59,5 %, $p < 0,001$). Так, ранню пістляінфарктну стенокардію діагностовано в 2,6 раза частіше ($p = 0,04$), аневризму ЛШ – в 4,3 раза ($p = 0,05$), аритмії – в 1,7 раза ($p = 0,05$), а ГСН II-III ФК в 1,6 раза частіше ($p = 0,05$), ніж у контролі. Однією з причин тяжкого клінічного перебігу та гіршого прогнозу ІМ у хворих з ЦД2 могли бути не лише метаболічні (енергетичні) зміни, а й більш виражені порушення коронарного кровообігу, оскільки частота гемодинамічно значимих (стеноз понад 50 %) і багатосудинних уражень коронарних судин у групі коморбідних хворих склала – 90,6 %, в контрольній – 71,4 % ($p = 0,005$). Одночасно у коморбідних хворих відмічено значно вищі показники інсулінорезистентності. Так, у хворих на ІМ з нормальною масою тіла індекс НОМА становив 9,8 (6,8–12,5), при надлишковій масі тіла – 17,1 (15,6–18,2) і у пацієнтів з ожирінням – 22,5 (21,9–23,6), що було достовірно вище, ніж у контролі – 6,7 (5,1–9,2).

Діагностика у вихідному стані у хворих з ГКС на тлі ЦД2 виражених порушень морфофункціональних параметрів серця, післяінфарктного ремоделювання з розвитком систоло-діастолічної дисфункції, які зберігались безпосередньо після ургентного ПКВ, стали обґрунтуванням для включення до складу протокової програми медикаментозної терапії курсу парентерального застосування карнітину (2,0 г/д), що сприяло зменшенню постінфарктного ремоделювання серця, зростанню ФВ (на 7 %) і зниженню часто-

ти ускладнень. Разом з тим таке комплексне лікування суттєво не впливало на порушений вуглеводний обмін та ІР, що спонукало до додаткового включення до стандартного лікування дапагліфлозину. Під впливом інгібітора SGLT2 відмічено достовірне зниження ІР, що свідчить про підвищення чутливості тканин до інсуліну та відновлення вуглеводного обміну у хворих на ГКС та ЦД2.

Після проведеного лікування рівень індексу НОМА знижувався у пацієнтів усіх досліджуваних груп: у хворих з нормальною масою тіла – в 1,24 раза, при надлишковій масі тіла – в 1,19 раза і при ожирінні – в 1,55 раза. У пацієнтів другої групи при додатковому призначенні карнітинового комплексу індекс НОМА знизився в 1,42 раза при нормальній масі тіла, в 1,30 раза при НМТ, в 1,74 раза – при ожирінні. У пацієнтів третьої групи (+ дапагліфлозин) індекс НОМА знизився в 1,98 раза при нормальній масі тіла, в 1,96 раза при НМТ та у 2,35 раза при ожирінні.

Базисне лікування у хворих на ІМ сприяло зниженню рівня інсуліну в крові у групах з НМТ та ожирінням в 1,19 та 1,44 раза відповідно. У групі з додатковим призначенням карнітинового комплексу рівень інсуліну в крові знизився відповідно в 1,35; 1,51 та 1,59 раза ($p < 0,05$), а додаткове призначення дапагліфлозину додатково суттєво (на 40,54 %, $p < 0,05$) знижувало рівень інсуліну в крові.

Варто також зазначити, що медикаментозна компенсація вуглеводного обміну в коморбідних хворих (ГКС+ЦД2) за допомогою дапагліфлозину супроводжувалась достовірним зниженням частоти загрозливих для життя ускладнень ГКС. Так, частота критичних порушень ритму і провідності у хворих дослідної групи в процесі комплексного лікування дапагліфлозином знизилась з 87,5 % до 50,0 %, ГСН Killip II-III ФК – з 70,0 % до 12,5 %, ранньої післяінфарктної стенокардії – з 25,0 % до 7,5 % ($p < 0,05$).

Висновки. 1. У хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу у вихідному стані розвивається виражена інсулінорезистентність з порушенням вуглеводного обміну та зниженням систоло-діастолічної функції серця, які є тригерами для розвитку ускладненого перебігу даної коморбідної патології.

2. Комплексне лікування з включенням карнітину та дапагліфлозину у цих коморбідних хворих сприяло відновленню чутливості тканин до інсуліну, покращенню вуглеводного обміну і достовірному зниженню частоти небезпечних для життя ускладнень.

1. Gandziuk V. A. Dynamics of morbidity and mortality due to diseases of the circulatory system in Ukraine (regional aspect) / V. A. Gandziuk, D. D. Dyachuk, N. U. Kondratyuk // *Bulletin of Biology and Medicine*. – 2017. – No. 2 (136). – P. 319–322. Access mode: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2017_2_72.
2. Ivanyuk A. V. Ischemic heart disease among the population of working age in Kyiv region: statistical analysis of the modern epidemiological situation / A. V. Ivanyuk, N. M. Orlova // *Reports of Vinnytsia National Medical University* [Internet]. – 2020. – No. 24 (4). – P. 694–699. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-24.
3. Gach O. Acute coronary syndrome / O. Gach, Z. Husseini, P. Lancellotti // *Rev. Med. Liege*. – 2018. – No. 73 (5–6). – P. 243–250.
4. Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes / R. M. Stuart, O. Khan, R. Abeysuriya [et al.] // *BMC Health Serv. Res.* – 2020. – No. 20 (1). – P. 409. DOI: 10.1186/s12913-020-05261-y. PMID: 32393341; PMCID: PMC7212677.
5. WHO. Diabetes fact sheet. – 2016. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
6. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease / V. Ormazabal, S. Nair, O. Elfeky [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – No. 17 (1). – P. 122. DOI: 10.1186/s12933-018-0762-4.
7. Nolan C. J. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift / C. J. Nolan, M. Prentki // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2019. – No. 16 (2). – P. 118–127. DOI: 10.1177/1479164119827611.
8. Freeman A. M. *Insulin Resistance* / A. M. Freeman, N. Pennings. – StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
9. Cardiovascular Benefit of Empagliflozin Across the Spectrum of Cardiovascular Risk Factor Control in the EMPA-REG OUTCOME Trial / S. E. Inzucchi, K. Khunti, D. H. Fitchett [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2020. – No. 105 (9). – P. 3025–3035. DOI: 10.1210/clinem/dgaa321. PMID: 32485734; PMCID: PMC7382052.
10. Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in a population with type 2 diabetes similar to that of the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study / A. Norhammar, J. Bodegård, T. Nyström [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2019. – No. 21 (5). – P. 1136–1145. DOI: 10.1111/dom.13627. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30609272; PMCID: PMC6593417.
11. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / D. D. Berg, P. S. Jhund, K. F. Docherty [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2021. – No. 6 (5). – P. 499–507. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.7585.

REFERENCES

1. Gandziuk, V.A., Dyachuk, D.D., & Kondratyuk, N.U. (2017). Dynamics of morbidity and mortality due to diseases of the circulatory system in Ukraine (regional aspect). *Bulletin of Biology and Medicine*, 2(136), 319-322. Retrieved from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2017_2_72.
2. Ivanyuk, A.V., & Orlova, N.M. (2020). Ischemic heart disease among the population of working age in Kyiv region: statistical analysis of the modern epidemiological situation. *Reports of Vinnytsia National Medical University* [Internet], 24(4), 694-699. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-24.
3. Gach, O., Husseini, Z., & Lancellotti, P. (2018). Acute coronary syndrome. *Rev. Med. Liege.*, 73(5-6), 243-250.
4. Stuart, R.M., Khan, O., Abeysuriya, R., Kryvchun, T., Lysak, V., Bredikhina, A., ... Fraser-Hurt, N. (2020). Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes. *BMC Health Serv. Res.*, 20(1), 409. DOI: 10.1186/s12913-020-05261-y. PMID: 32393341; PMCID: PMC7212677.
5. WHO (2016). Diabetes fact sheet. Retrieved from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
6. Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., & Zuñiga, F.A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.*, 17(1), 122. DOI: 10.1186/s12933-018-0762-4.
7. Nolan, C.J., & Prentki, M. (2019). Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 16(2), 118-127. DOI: 10.1177/1479164119827611.
8. Freeman, A.M., & Pennings, N. (2022). *Insulin Resistance*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
9. Inzucchi, S.E., Khunti, K., Fitchett, D.H., Wanner, C., Mattheus, M., George, J.T., ... Zinman, B. (2020). Cardiovascular Benefit of Empagliflozin Across the Spectrum of Cardiovascular Risk Factor Control in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 105(9), 3025-3035. DOI: 10.1210/clinem/dgaa321. PMID: 32485734; PMCID: PMC7382052.
10. Norhammar, A., Bodegård, J., Nyström, T., Thureson, M., Nathanson, D., & Eriksson, J.W. (2019). Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in a population with type 2 diabetes similar to that of the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study. *Diabetes Obes. Metab.*, 21(5), 1136-1145. DOI: 10.1111/dom.13627. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30609272; PMCID: PMC6593417.
11. Berg, D.D., Jhund, P.S., & Docherty, K.F. (2021). Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.*, 6(5), 499-507. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.7585.

THE PLACE OF SGLT2 INHIBITORS AND L-CARNITINE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH STEMI ON THE BACKGROUND OF TYPE 2 DIABETES

©M. I. Shved, R. M. Ovsyichuk, A. V. Demydenko

I. Horbachevsky Nernopil National Medical University

SUMMARY. Insulin resistance (IR) plays a significant role in the development of cardiovascular diseases and has an adverse prognostic effect on the course of an acute myocardial infarction (AMI) due to a direct proatherogenic effect and a metabolically damaging effect on the contractile function of the myocardium.

The aim – to evaluate the effectiveness of treatment of patients with ACS (STEMI) in combination with T2DM by including the course of parenteral L-carnitine-carnivit and SGLT2 inhibitor dapagliflozin in the protocol therapy program.

Material and Methods. 85 patients with ACS (STEMI), which developed against the background of T2DM, were examined. The patients were divided into three groups: the 1st group consisted of 25 patients who received protocol drug treatment after PCV, the 2nd experimental group consisted of 28 people who additionally received carnivit (2.0 g) in the form of intravenous infusions, the 3rd group consisted of 32 people who dapagliflozin (10 mg/day) was additionally prescribed. The control group consisted of 20 practically healthy volunteers without cardiovascular pathology. The diagnosis of ACS (MI) was verified according to the recommendations of the ESC (2018), and T2DM - according to the ADAIDF (2010). The presence of insulin resistance (IR) was assessed by the level of the HOMA-IR index.

Results. The majority of comorbid patients (ACS+T2DM) (87.5 %) had a complicated course of MI, which was caused by metabolic (energetic) changes in the myocardium and coronary vessels as a result of the additional effects of insulin resistance, hyperglycemia, and hyperinsulinemia. Violation of carbohydrate metabolism in these comorbid patients is evidenced by hyperglycemia and an increase in the NOMA index. Correction of detected hemodynamic disorders by using an arginine/carnitine mixture contributed to the reduction of post-infarction heart remodeling, an increase in PV (by 7 %) and a decrease in the frequency of life-threatening complications, and complex treatment with the additional inclusion of dapagliflozin significantly improved the disturbed hydrocarbon metabolism and reduced the level of IR.

Conclusions. Patients with myocardial infarction in combination with type 2 diabetes in the initial state develop pronounced insulin resistance with a violation of carbohydrate metabolism and a decrease in the systolic-diastolic function of the heart, which are triggers for the development of a complicated course of this comorbid pathology. Complex treatment with the inclusion of carnitine and dapagliflozin in these comorbid patients helped restore tissue sensitivity to insulin, improve carbohydrate metabolism, and significantly reduce the frequency of life-threatening complications.

KEY WORDS: myocardial infarction; diabetes; insulin resistance; hyperglycemia; arginine; carnitine; dapagliflozin.

Отримано: 24.05.2023

Електронна адреса для листування: shvedmukola@ukr.net