

ОПТИМАЛЬНА ІНТЕНСИФІКАЦІЯ ТА СИМПЛІФІКАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ В СКЛАДНІ ЧАСИ

Адаптувала доповіді Олена Терещенко

24 травня в рамках науково-освітнього проєкту «EndoTime за філіжанкою кави» відбувся онлайн-семінар, присвячений оптимізації лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу та його ускладнень під час воєнного конфлікту, який став безпрецедентним викликом для всієї нашої країни й особисто для кожного її громадянина. У цей складний час пацієнти з хронічними хворобами, передусім хворі на ЦД, стикнулися з надзвичайно серйозними медичними та соціальними проблемами, а перед лікарями постали принципово нові виклики, які вимагали швидкого й адекватного реагування.

Про те, як оптимально вирішити ці проблеми та допомогти пацієнтам, незважаючи на об'єктивні складнощі щодо отримання сучасного лікування, йшлося під час експертної дискусії ендокринологів, нефрологів і лікарів загальної практики.



ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦД У ПЕРІОД ВОЄННИХ ДІЙ: КЛЮЧОВІ ВИКЛИКИ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ І ЛІКАРІВ



Як підкреслила на початку роботи семінару модераторка експертної дискусії, керівниця відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), д. мед. н. **Любов Костянтинівна Соколова**,

головна мета ведення пацієнтів із ЦД під час воєнного стану в країні полягає в тому, щоб попри всі об'єктивні труднощі забезпечити високоефективне, безпечне та водночас максимально просте лікування.

В умовах воєнного конфлікту пацієнти із ЦД 2 типу стикаються із цілою низкою проблем:

- кардинальна зміна способу життя та необхідність швидкої адаптації до нових умов;
- зміна звичок;

- фізична активність, яка обмежена через часткове зменшення простору пересування та погіршення безпеки;
- обмежений доступ до харчування з ризиком гіпоглікемій і коливань рівня глюкози крові;
- монотонні будні та щоденні труднощі також можуть призвести до втрати здатності реально оцінювати рівень безпеки та стан свого здоров'я;
- негативний вплив стресу на глікемічний контроль;
- несвоєчасна діагностика, яка збільшує ризик розвитку тяжких ускладнень ЦД, особливо хронічної хвороби нирок (ХХН).

Безперечно, під час будь-яких катастроф і криз (у тому числі під час війн) для пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну (зокрема, із ЦД 2 типу) завжди існують серйозні ризики. Вони можуть бути пов'язані як із гіперглікемією (труднощі з продовженням введення ін'єкцій інсуліну, стреси через різкі зміни життєвого середовища, споживання висококалорійної/високовуглеводної їжі), так і з гіпоглікемією (недотримання дієти та/або пропуски прийомів їжі, відсутність можливості контролю

рівня глюкози крові, помилкове сприйняття симптомів гіпоглікемії як симптомів тривоги, страху та стресу під час воєнного стану). На все це треба обов'язково зважати й пояснювати пацієнтам, як вони можуть своєчасно диференціювати ці стани. Найважливіша роль у цьому належатиме лікарям первинної ланки охорони здоров'я.



ЯК ВПЛИВАЄ СТРЕС НА ПЕРЕБІГ ЦД В УМОВАХ ВОЄННИХ ДІЙ?

Тривалий або гострий стрес призводить до збільшення рівнів кортизолу й адреналіну в крові. Наслідками цього стає формування стрес-індукованої гіперглікемії, стрес-індукованої артеріальної гіпертензії (АГ), а також підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів у сироватці крові, яке зумовлює високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і патології нирок. Неналежний глікемічний контроль і несвоєчасна інтенсифікація лікування підвищують ризик мікро- та макросудинних кардіоваскулярних ускладнень, і його в жодному разі не можна недооцінювати. За даними реєстру Discover Global Registry (Пархоменко О.М. і співавт., 2021), в українській когорті пацієнтів із ЦД 2 типу реальна поширеність мікро- та макросудинних ускладнень є значущою. Зокрема, ХХН наявна майже в половини хворих на ЦД 2 типу (47,1%), серцева недостатність (СН) – більш ніж у половини (62,3%).



ЯКІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО МЕНЕДЖМЕНТУ ЦД МОЖНА НАДАТИ ПАЦІЄНТУ, ВРАХОВУЮЧИ ПОРУШЕНИЙ СПОСІБ ЖИТТЯ?

Л.К. Соколова нагадала, що «все геніальне – просте», тобто що простіші рекомендації лікар доносить до пацієнта, то ефективнішою буде їх практична реалізація. Тому в складні часи, котрі ми всі разом переживаємо, важливо:

- обирати лікарські засоби, які характеризуються низьким ризиком розвитку гіпоглікемій;
- обирати препарати, які мінімально впливають на варіабельність глікемії протягом доби;
- обирати препарати для прийому 1 раз на добу;
- обирати препарати, що приймаються в будь-яку годину доби;
- обирати препарати, що застосовуються незалежно від прийому їжі;
- контролювати артеріальний тиск (АТ);
- уживати заходів для запобігання розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень ЦД;
- проводити своєчасну діагностику.



ЯК ПІДВИЩИТИ ОБІЗНАНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦД 2 ТИПУ ПРО СВІЙ СТАН?

Для вирішення цього завдання Л.К. Соколова порадила лікарям-практикам звернути увагу пацієнтів із ЦД 2 типу та їхніх піклувальників на корисний онлайн-ресурс www.diabettsinuizhyttia.com.ua. Завдяки цьому сайту, інформація на якому подана простою та доступною для сприйняття пацієнтів мовою, вони можуть самостійно дізнатися про те, як змінити своє життя та запобігти небезпечним ускладненням ЦД 2 типу.



ЧИ ПОТРІБНО ПРОВОДИТИ СКРИНІНГ ХХН У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦД 2 ТИПУ В РУТИННІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ?



Відповісти на це вкрай актуальне практичне запитання Л.К. Соколова запропонувала присутнім у студії експертам у галузі ендокринології та діабетології. Ендокринологиня ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» (м. Київ), д. мед. н., професорка Надія Миколаївна Жердьова дала на нього однозначну ствердну відповідь: так, скринінг ХХН треба обов'язково проводити, адже ми повинні завжди бути на крок попереду та якомога раніше робити призначення, спрямовані на сповільнення темпів зниження ниркової функції, в тому числі з огляду на тісний патогенетичний зв'язок між ХХН і ССЗ (так званий кардіоренальний континуум). Представлені під час 57-ї щорічної сесії Європейської асоціації з вивчення ЦД (EASD) результати дослідження REVEAL-CKD (Wittbrodt E. et al., 2021) засвідчили, що поширеність недіагностованої ХХН 3 стадії в пацієнтів із ЦД 2 типу перевищує 50% (51,7% – при аналізі бази даних TriNetX, 50,5% – при аналізі бази даних LCED). Якщо додати до цих показників кількість пацієнтів із ХХН 1 та 2 стадій, то матимемо реальну картину дійсно високої поширеності цієї патології серед пацієнтів із ЦД 2 типу. Н.М. Жердьова висловила переконання в тому, що ХХН слід активно виявляти абсолютно в усіх пацієнтів із діагностованим ЦД 2 типу, незалежно від наявності в них супутніх захворювань або чинників ризику. Фактично навіть пацієнти з предіабетом мають підвищений ризик розвитку ХХН, що нещодавно було підтверджено в ході масштабних лонгітудинальних епідеміологічних досліджень (Honigberg M.C. et al., 2021).

В умовах воєнних дій на тлі вираженого хронічного стресу, зміни побутових умов і звичного раціону й загальної невизначеності майбутнього в пацієнтів із ЦД 2 типу та метаболічним синдромом збільшується вироблення кортизолу й адреналіну, що призводить до посилення інсулінорезистентності та вираженості ожиріння, а тривала гіперглікемія (зокрема, стрес-індукована) збільшує ризик мікровазкулярних ускладнень, у тому числі діабетичної нефропатії. Тривала гіперглікемія призводить до зміни тонуусу приносячої артеріоли – **повна втрата тонуусу приносячої артеріоли**, вона розширюється і «зіяє». При цьому підвищена активність гормону ангіотензину II **підтримує спазм виносячої артеріоли, що спричиняє** стійке підвищення внутрішньоклубочкового тиску, посилення фіброзу та, врешті-решт, погіршення функції нирок. Набір маси тіла, який також досить часто спостерігається на тлі хронічного стресу й переїдання, поглиблює порушення вуглеводного обміну, а також зумовлює підвищення АТ. Саме високий АТ – це фактор ризику, який призводить до прогресування ХХН.



Професорка кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н. Стелла Вікторівна Кушніренко зазначила, що майже кожен пацієнт із ЦД має ХХН. У загальній популяції згідно

з епідеміологічними даними поширеність ХХН становить 15%, тобто цю патологію має кожна 6-7-ма доросла людина. Під час воєнного стану ХХН у хворих на ЦД прогресує швидше на тлі стресу, некорегованої АГ, незадовільного глікемічного контролю. Друга проблема, котра додалася в практиці нефрологів, – це збільшення кількості пацієнтів із гострим ураженням нирок (зокрема, внаслідок краш-синдрому), які також потребують проведення гемодіалізу. Можна прогнозувати, що внаслідок цих двох чинників – пришвидшення прогресування ХХН у хворих на ЦД та збільшення частки пацієнтів із гострим ураженням нирок – уже через декілька місяців в Україні істотно зросте кількість осіб, які потребуватимуть нирковозамісної терапії. С.В. Кушніренко наголосила, що ХХН на ранніх стадіях має безсимптомний характер і пацієнт, який уже має зниження ШКФ, підвищення рівня креатиніну та сечовини в сироватці крові, зазвичай не відчуває жодних суб'єктивних проявів хвороби, тому активний скринінг є вкрай важливим. Лише такий підхід дасть змогу своєчасно діагностувати це ускладнення та якомога раніше вжити адекватних заходів,

спрямованих на сповільнення темпів зниження ниркової функції.



ЯКІ ІННОВАЦІЙНІ ПРЕПАРАТИ ДАЮТЬ НАМ НОВІ МОЖЛИВОСТІ?

Н.М. Жердьова акцентувала увагу на важливості не тільки власне корекції глікемії в пацієнтів із ЦД 2 типу, але й на одночасній профілактиці його ускладнень. Останніми роками в арсеналі засобів для лікування ЦД 2 типу з'явилися інноваційні препарати – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2). Знижуючи реабсорбцію глюкози в проксимальних звивистих канальцях, іНЗКТГ-2 посилюють її екскрецію із сечею та завдяки цьому знижують її концентрацію в крові. Проте на сьогодні вже переконливо доведено, що іНЗКТГ-2 також мають потужні рено- та кардіопротекторні ефекти: призначення цих препаратів (зокрема, дапагліфлозину) дає змогу достовірно знизити ризик серйозних несприятливих подій із боку нирок і ризик серйозних серцево-судинних подій, причому незалежно від показників глікемії. Фактично з появою іНЗКТГ-2 вперше за останні 20 років у розпорядженні лікарів з'явилася терапія, показана для лікування СН і ХХН у пацієнтів із ЦД 2 типу або без діабету в анамнезі. У сукупності це вже дає науковцям підстави образно називати іНЗКТГ-2 «статидами 21-го сторіччя» (Braunwald E., 2021). Нещодавно завершене дослідження DAPA-CKD (Heerspink H.J.L. et al., 2020; Wheeler D.C. et al., 2021) підтвердило, що призначення дапагліфлозину в дозі 10 мг на добу дає можливість на 39% знизити відносний ризик досягнення первинної комбінованої кінцевої точки, яка включала стійке зниження рШКФ щонайменше на 50%, настання термінальної стадії ХХН (підтримувальний діаліз протягом більш ніж 28 днів, трансплантація нирки або рШКФ <15 мл/хв/1,73 м², підтверджена при повторному вимірюванні щонайменше через 28 днів) або смерть унаслідок ниркових чи серцево-судинних причин. Щоб запобігти розвитку однієї несприятливої події в рамках первинної кінцевої точки, потрібно пролікувати дапагліфлозином 19 пацієнтів із ХХН (показник NNT – number needed to treat; за медіани тривалості періоду подальшого спостереження 2,4 року).

Крім того, Н.М. Жердьова зупинилася на питаннях здійснення в умовах воєнного стану профілактики в пацієнтів із ХХН, які не мають ЦД 2 типу (нормоглікемія) або мають предіабет. В умовах стресу для них буде характерним підвищений ризик дебюту ЦД 2 типу, і в цьому контексті в дослідженнях DAPA-CKD та DAPA-HF також було продемонстровано

багатонадійні результати. Їх об'єднаний аналіз засвідчив зниження відносного ризику розвитку нових випадків ЦД 2 типу на тлі прийому дапагліфлозину: на 31% – у когорті пацієнтів із предіабетом, на 52% – у когорті пацієнтів із нормоглікемією (Inzucchi S. et al., 2021).



Призначення дапагліфлозину з метою профілактики в умовах первинної ланки охорони здоров'я прокоментувала **ендокринологія КП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1 Голосіївського району м. Києва» Марина Богданівна Зубко**. Вона

зауважила, що пацієнти із ЦД 2 типу щороку проходять диспансерний огляд, під час якого з-поміж інших лабораторних показників обов'язково визначається рівень креатиніну в сироватці крові та проводиться розрахунок ШКФ. На підставі даних про рШКФ роблять відповідні призначення, в тому числі призначають дапагліфлозин, який останнім часом дедалі активніше рекомендують не тільки ендокринологи, а й кардіологи та нефрологи.

Л.К. Соколова також порушила надзвичайно цікаве питання про те, чи можна призначати іНЗКТГ-2 (наприклад, дапагліфлозин) превентивно з метою запобігання розвитку ХХН прогресивних стадій. Учасники експертної дискусії вважають це цілком можливим, у тому числі на 1 стадії ХХН, за наявності супутньої патології (ожиріння, АГ, інсулінорезистентності). Як підкреслила С.В. Кушніренко, враховуючи результати останніх досліджень (найперше DAPA-CKD), спектр застосування іНЗКТГ-2 дапагліфлозину є потенційно ширшим, аніж наразі зареєстровані показання до його медичного застосування – і нозологічно, і функціонально.



ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХХН В УМОВАХ ВОЄННОЇ КРИЗИ, СТРЕСУ: ПОГЛЯД НЕФРОЛОГА

На прогресування ХХН фактично впливає декілька чинників, серед яких провідними є контроль глікемічного профілю й АГ. За умови відсутності контролю саме цих двох факторів прогресування ХХН до термінальної стадії, на жаль, відбувається дуже швидко. Пацієнти з ХХН, які перебувають у районах бойових дій або за межами України, можуть втрачати зв'язок із лікарем і можливість своєчасного контролю свого стану, що призводить до підвищеного ризику прогресування патології. Хворі на ХХН потребують постійного

дієтологічного та фармакологічного лікування (з урахуванням ризику інфекцій сечовивідних шляхів і статевих органів). В умовах воєнного конфлікту пацієнти часто втрачають можливість своєчасної діагностики захворювання та моніторингу функціонального стану нирок (рШКФ), що підвищує ризик прогресування нефропатії, розвитку тяжких ускладнень і негативно впливає на час переходу до діалізу.

Для надання пацієнтам ефективної комплексної допомоги ХХН має бути діагностовано на ранніх стадіях, але обізнаність про цю хворобу та швидкість діагностики, на жаль, залишаються низькими. За даними масштабних зарубіжних досліджень, понад 70% пацієнтів із ХХН 1-3 стадії не знають про своє захворювання (USRDS, 2020), а ХХН 3 стадії залишається недостатньо діагностованою (Sultan A.A. et al., 2021). При цьому на пізніх стадіях ХХН є мало можливостей відтермінувати її подальше прогресування й уникнути ускладнень (Fishbane S. et al., 2015).



СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХХН У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦД 2 ТИПУ: РЕКОМЕНДАЦІЇ KDIGO (2022)

Найновіші клінічні практичні рекомендації для лікування ЦД при ХХН (KDIGO, 2022), передбачають заходи, які можна наочно представити у вигляді 5 ключових «рівнів» (рис. 1):

- 1) комплексний догляд;
- 2) глікемічний моніторинг/ціль;
- 3) втручання в спосіб життя;
- 4) протигіперглікемічна терапія;
- 5) підходи до управління.



Рис. 1. ЦД із ХХН

Примітки: аргППП-1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, РАС – ренін-ангіотензинова система.



Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину мають бути терапією першої лінії для лікування гіпертензії за наявності альбумінурії, також можуть бути розглянуті БКК, дієтропіридины або діуретики; всі три класи часто потрібні для досягнення цільових показників АТ.

С.В. Кушніренко наголосила, що застосування іНЗКТГ-2 у рамках медикаментозної терапії першої лінії в пацієнтів із ЦД 2 типу та ХХН включено в рекомендації KDIGO з 2020 року з найвищим рівнем доказовості – 1А, і цей клас препаратів утримує зазначені позиції й у щойно оновлених рекомендаціях 2022 року (рис. 2).

С.В. Кушніренко, є продемонстроване в дослідженні DAPA-CKD зниження ризику діалізу на 34% (відношення ризиків (BP) 0,66; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,45-0,68; $p=0,000000018$) та загальної смертності в пацієнтів із ХХН незалежно від наявності ЦД 2 типу: на тлі прийому цього препарату було досягнуто зниження відносного ризику смерті на 26% у когорті пацієнтів із ЦД 2 типу (BP 0,74; 95% ДІ 0,56-0,98) та на 48% – у когорті пацієнтів без ЦД 2 типу (BP 0,52; 95% ДІ 0,29-0,93).



Вкрай важливо розуміти, що згідно з оновленими рекомендаціями KDIGO (2022) ініціювати лікування iHЗКТГ-2 слід у всіх пацієнтів із ЦД 2 типу та ХХН, які мають рШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м² (рівень доказовості 1А).

Л.К. Соколова підкреслила: зважаючи на результати дослідження DAPA-CKD, які засвідчили достовірне зниження відносного ризику досягнення первинної комбінованої кінцевої точки (стійке зниження рШКФ $\geq 50\%$, настання термінальної стадії ХХН, смерть унаслідок ниркових або серцево-судинних причин) у пацієнтів із ХХН (як у разі ЦД 2 типу, так і без нього), дапагліфлозин обов'язково має бути включений до листа призначень усім особам із діагностованою ХХН (при рШКФ ≥ 25 мл/хв/1,73 м²). Беззаперечним аргументом на користь призначення дапагліфлозину пацієнтам із ХХН, як додала

NEW!

**Наказом МОЗ України від 16 травня 2022 року
№ 814 в Україні було зареєстроване
нове показання для застосування
дапагліфлозину (10 мг):
відтепер дапагліфлозин показаний
дорослим для лікування ХХН.**

Отже, відтепер дапагліфлозин, який має доведені нефропротекторні властивості, може офіційно призначатися пацієнтам із ХХН, які не мають ЦД 2 типу. Безперечно, це значно розширює терапевтичні можливості для широкого кола пацієнтів із ХХН.