

УДК: 616.379-008.64+06:616.1242-008

Норматов Муроджон Бурибоевич
Ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней
Самаркандский государственный медицинский институт
Самарканд, Узбекистан

Хайдаров Санжар Низамитдинович
Ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней
Самаркандский государственный медицинский институт
Самарканд, Узбекистан

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ЕЕ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.

Аннотация. В последние годы стали известны результаты исследований сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов из групп ингибиторов дипептилпептидазы-4, агонистов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2). Ингибиторы НГЛТ2 в исследованиях продемонстрировано, что они снижают не только сердечно-сосудистой смертности на 38 %, но и частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) на 35 %. Дальнейшие исследования с иНГЛТ2 подтвердили положительное влияние на СН, свидетельствуя о класс-эффекте препаратов. Препараты этой группы имеют преимущества применения с целью первичной и вторичной профилактики СН.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, сохраненная фракция выброса, ингибиторы НГЛТ2.

Diastolic heart failure and its correction in patients with type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension

Normatov Murodjon Buribaevich

Assistant, department of propaedeutics of internal diseases

Samarkand State Medical Institute

Samarkand, Uzbekistan

Xaydarov Sanjar Nizamitdinovich

Assistant, department of propaedeutics of internal diseases

Samarkand State Medical Institute

Samarkand, Uzbekistan

Summary. In recent years the results of specially designed studies assessing the cardiovascular (CV) -safety of antidiabetic drugs from the groups of dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitors, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and sodium – glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors have become known. SGLT2 demonstrated not only the efficacy and CV-safety of the drug in the form of a decrease in CV mortality by 38%, but also a decrease in hospitalizations for HF by 35%. Further studies with SGLT2 inhibitors confirmed positive effect on HF, indicating a class effect of the drugs. They have advantages of using for the primary and secondary prevention of HF.

Keywords: diabetes mellitus, heart failure; diastolic dysfunction, preserved ejection fraction, SGLT2 inhibitors.

Традиционно считалось, что СН при сахарном диабете (СД) 2-го типа развивается как осложнение атеросклеротического характера и является многофакторным процессом, ассоциированным с возрастом, болезнью сердца (ИБС), заболеваниями периферических артерий, высокими уровнями гликированного гемоглобина, инсулинорезистентностью и артериальной гипертензии (АГ) [2]. Показано, что диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), обнаруживаемая у 75 % пациентов, начиная с ранних этапов СД 2-го типа, связана, как правило, со специфическим действием СД [3, 4]. Патологические процессы, возникающие вследствие гипергликемии, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, увеличивают риск развития диабетической кардиомиопатии (КМП) и СН при СД 2-го типа. У пациентов с СД 2-го типа преобладает СН с сохраненной фракцией выброса (СН-сФВ). Согласно новой парадигме СН-сФВ представляет собой системное заболевание, центральным звеном которого является нарушение функции почек. Все это в совокупности обладает потенциальным значением при выборе оптимальной терапии. В последние годы опубликован ряд исследований по сердечно-сосудистой безопасности новейших сахароснижающих препаратов из групп агПП-1, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и иНГЛТ2.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

Дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) приводит к деградации глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Соответственно иДПП-4 препятствуют этому процессу и увеличивают доступность эндогенного ГПП-1, что приводит к стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина и ингибированию высвобождения глюкагона [9]. С препаратами данной группы был проведен ряд исследований по оценке их сердечно-сосудистой безопасности – EXAMINE, SAVOR-TIMI 53 и TECOS. Мета-анализ 3 опубликованных исследований по сердечно-сосудистой безопасности

иДПП-4 продемонстрировал незначительное увеличение риска первой госпитализации из-за СН (ОР 1,14 при 95 % ДИ от 0,97 до 1,34; $p=0,10$) и комбинированной точки, включающей госпитализации из-за СН и сердечно-сосудистую смертность (ОР 1,06 при 95 % ДИ от 0,98 до 1,15; $p=0,18$) [10].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

ГПП-1 является пептидом, стимулирующим постпрандиальную секрецию инсулина и ингибирующим высвобождение глюкагона [9]. Учитывая патогенез СН при СД 2-го типа, в частности нарушение метаболизма жирных кислот и глюкозы, приводящее к инсулинорезистентности миокарда, предполагалось, что аГПП-1, улучшающие чувствительность к инсулину, должны обладать преимуществами у пациентов с СН [11]. Кроме того, аГПП-1 прямо действуют на миокард, увеличивая сократимость и хронотропность. В пилотном исследовании рекомбинантный ГПП-1 был связан с положительным влиянием на функцию миокарда и переносимость физических нагрузок у пациентов с прогрессирующей СН и низкой ФВ ЛЖ [12]. В свою очередь, аГПП-1 в одноцентровом ретроспективном анализе уменьшали частоту госпитализаций у пациентов с СН [13]. Полученные данные позволили предположить положительное влияние аГПП-1 на течение СН и спланировать проведение специальных исследований. В исследованиях FIGHT и LIVE, аГПП-1 лираглутид, снижающий инсулинорезистентность, один из основных компонентов патогенеза СН в «классическом» представлении, продемонстрировал нейтральные результаты, не повлияв на смертность, частоту госпитализаций вследствие СН и сократительную функцию миокарда. Следовательно, попытка контроля СН с позиций «классического» представления о патогенезе СН при СД 2-го типа не достигла успеха.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Ингибиторы НГЛТ2 являются единственным классом препаратов с независимым от инсулина механизмом действия. Они препятствуют реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек, вызывая глюкозурию и уменьшение массы тела. Фармакологическое ингибирование НГЛТ2 приводит к потере от 70 до 80 г глюкозы в сутки. Ингибирование НГЛТ2 также приводит к увеличению окисления жировой ткани и кетогенезу при одновременном уменьшении использования углеводов [13]. Установлено, что НГЛТ2 участвуют в реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек с увеличением активности при хронической гипергликемии.

Соответственно ингибирование НГЛТ2 уменьшает реабсорбцию натрия в почках. Показано, что экскреция натрия с мочой увеличивалась примерно на 40 мэкв через 24 ч после введения дапаглифлозина. Все это приводит к натрийурезу, уменьшая объем циркулирующей крови и артериальное давление [13, 14]. Кроме того, получены данные, что иНГЛТ2 напрямую ингибируют Na^+ / H^+ -обменник 1-й (NHE1) и 3-й (NHE3) изоформ. В экспериментальных моделях СН было показано, что активация NHE1 в миокарде приводит к увеличению натрия в цитозоле. В свою очередь ингибирование эмпаглифлозином NHE1 вызывало уменьшение уровней натрия и кальция в цитоплазме при одновременном увеличении уровня кальция в митохондриях миокарда [15]. Это может быть свидетельством кардиопротективного эффекта иНГЛТ2. Показано, что при СН в проксимальных трубочках нефрона увеличивается экспрессия NHE3, вызывая увеличение реабсорбции натрия. Получены данные, что торможение иНГЛТ2 экспрессии NHE3 способствует натрийурезу. Соответственно, ингибирующее действие иНГЛТ2 на NHE3 может служить дополнительным механизмом, обеспечивающим натрийурез, восстанавливая гомеостаз натрия в организме. Таким образом, ингибирование NHE1 и NHE3 может быть одним из важных

кардиоренальных механизмов, посредством которых иНГЛТ2 предотвращают развитие и уменьшают проявления СН [15]. Предполагается, что при СН натрийурез и связанное с этим уменьшение объема циркулирующей крови уменьшают преднагрузку на миокард. Вследствие снижения артериального давления и жесткости артерий снижается посленагрузка, приводя к улучшению субэндокардиального кровотока. Ингибирование НГЛТ2 и натрийурез приводят в конечном итоге к уменьшению внутривисочечного давления, альбуминурии и увеличению скорости клубочковой фильтрации. При этом данные эффекты сохраняются и при нарушенной функции почек [6]. Исходя из этого, натрийурез признается основным фактором, обуславливающим кардиопротективные эффекты иНГЛТ2 [14, 16]. Считается также, что почка является центром симпатической гиперактивации при СД 2-го типа и СН. Блокада или ингибирование НГЛТ2 может привести к снижению активности симпатической части вегетативной нервной системы [17], гиперактивность которой признана одним из центральных звеньев в патогенезе СН, в частности СН-нФВ. В исследовании EMPA-REG OUTCOME впервые проводилась оценка сердечно-сосудистой безопасности иНГЛТ2. Первичной конечной точкой считались сердечно-сосудистая смерть, ИМ или ишемический инсульт. Применение эмпаглифлозина по сравнению с плацебо привело к снижению первичной конечной точки (10,5 % против 12,1 %; ОР 0,86 при 95 % ДИ от 0,74 до 0,99; $p=0,04$) [1]. Кроме того, в исследовании было продемонстрировано уменьшение сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу СН (9,4 % против 14,5 %; ОР 0,65 при 95 % ДИ от 0,50 до 0,85; в группах эмпаглифлозина, что было сопоставимо у пациентов с исходной СН и без нее вне зависимости от исходной терапии [5]. В исследовании CANVAS канаглифлозин также продемонстрировал снижение частоты первичной конечной точки (26,9 против 31,5 события на 1000 пациентолет; ОР 0,86

при 95 % ДИ от 0,75 до 0,97; $p < 0,001$) [7] и госпитализаций вследствие СН. В исследовании DECLARE-TIMI 58 применение дапаглифлозина по сравнению с плацебо не приводило к уменьшению частоты первичной конечной точки (8,8 % против 9,4 %; ОР 0,93 при 95 % ДИ от 0,84 до 1,03; $p = 0,17$), однако привело к уменьшению частоты сердечно-сосудистой смертности или госпитализаций по поводу СН (4,9 % против 5,8 %; ОР 0,83 при 95 % ДИ от 0,73 до 0,95; $p = 0,005$) [8]. Применение дапаглифлозина приводило к снижению частоты развития ССО, в частности госпитализаций по поводу СН, в гетерогенных подгруппах пациентов, независимо от наличия атеросклеротических ССЗ или СН. Кроме того, на момент включения в исследование у большинства пациентов не было СН, поэтому следует отметить возможности дапаглифлозина в качестве первичной профилактики новой СН [8]. Опубликованный мета-анализ, посвященный первичной и вторичной профилактике ССО при применении иНГЛТ2, включивший 34 322 пациентов из исследований EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и DECLARE-TIMI 58, показал умеренные преимущества в предупреждении тяжелых ССО. Применение иНГЛТ2 снижало частоту развития ССО на 11 % только у пациентов с атеросклеротическими ССЗ (ОР 0,89 при 95 % ДИ от 0,83 до 0,96; $p = 0,0014$) в сравнении с пациентами без атеросклеротических ССЗ (ОР 1,00 при 95 % ДИ от 0,87 до 1,16; для взаимодействия $p = 0,0501$). Тем не менее были продемонстрированы очевидные преимущества в виде сокращения числа госпитализаций вследствие СН на 31 % (ОР 0,69 при 95 % ДИ от 0,61 до 0,79; $p < 0,0001$) и комбинированной точки, включающей ухудшение функции почек, развитие терминальной почечной недостаточности и смертности, связанной с ХБП, на 45 % (ОР 0,55 при 95 % ДИ от 0,48 до 0,64; $p < 0,0001$) независимо от существующего атеросклеротического ССЗ или анамнеза СН [17]. Таким образом, учитывая приведенные результаты мета-анализа и

исследований по сердечно-сосудистой безопасности иНГЛТ2, можно сделать вывод, что эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин, единственные среди сахароснижающих препаратов, обладают класс-эффектом положительного воздействия на течение СН.

Заключение. Убедительно доказано, что сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность связаны двунаправленно: существует повышенный риск развития сердечной недостаточности при сахарном диабете 2-го типа, а сердечная недостаточность является фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа. Сочетание сахарного диабета 2-го типа и сердечной недостаточности весьма распространено и оказывает существенное влияние на определение тактики ведения и прогноз пациента. По мере роста численности населения, его старения, малоподвижного образа жизни, увеличения распространенности ожирения и артериальной гипертензии частота развития сердечной недостаточности и сахарного диабета будет постоянно увеличиваться. Обнадеживающие данные об улучшении исходов при терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа позволят не только улучшить сердечно-сосудистые исходы, но и персонифицировать лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. Тактика лечения должна быть направлена как на предотвращение этих заболеваний, так и на снижение их совокупного воздействия на заболеваемость и смертность среди населения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

2. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016;133(24):2459–502. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194
3. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93(7):870–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.12.026
4. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the strong heart study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(7):1943–9. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01230-X
5. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *European Heart Journal*. 2018;39(5):363–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx511
6. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12(10):566–92. DOI: 10.1038/nrendo.2016.86
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925 ISSN 0022-9040. *Кардиология*. 2019;59(4).
8. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New*

- England Journal of Medicine. 2019;380(4):347–57.
DOI:10.1056/NEJMoa1812389
9. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(12):728–42.
DOI: 10.1038/nrendo.2012.140
 10. Abel ED. Myocardial Insulin Resistance and Cardiac Complications of Diabetes. *Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders*. 2005;5(2):219–26. DOI:10.2174/1568008054064869
 11. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-Like Peptide-1 Infusion Improves Left Ventricular Ejection Fraction and Functional Status in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2006;12(9):694–9. DOI:10.1016/j.cardfail.2006.08.211
 12. Velez M, Peterson EL, Wells K, Swadia T, Sabbah HN, Williams LK et al. Association of Antidiabetic Medications Targeting the Glucagon-Like Peptide 1 Pathway and Heart Failure Events in Patients With Diabetes. *Journal of Cardiac Failure*. 2015;21(1):2–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.10.012
 13. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney International*. 2018;94(1):26–39. DOI: 10.1016/j.kint.2017.12.027
 14. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017;136(17):1643–58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012
 15. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108–17. DOI: 10.1007/s00125-018-4670-7

16. Kaplan A, Abidi E, El-Yazbi A, Eid A, Booz GW, Zouein FA. Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: mechanisms and effects. *Heart Failure Reviews*. 2018;23(3):419–37. DOI: 10.1007/ s10741-017-9665-9
17. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *Journal of Cardiology*. 2018;71(5):471–6. DOI: 10.1016/j.jjcaaaaaaaaaaac.2017.12.004