

УДК 616.24-007.271-036.12

Мухин И. В.¹, Миминошвили В. Р.¹, Присяжнюк М. В.²

¹ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

² ДОНЕЦКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕРРИТОРИАЛЬНОЕ
МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ВЛИЯНИЕ ОРАЛЬНЫХ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

РЕФЕРАТ. Цель – изучить влияние оральных противодиабетических препаратов разных классов на течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты сахарным диабетом 2-го типа, средний возраст которых составил $43,7 \pm 0,5$ года, а длительность заболевания – $5,2 \pm 0,16$ лет. В группу 1 включены 26 пациентов, которые получали метформин и гликлазид. Группа 2 состояла из 25 человек, которые получали метформин и производные глюкагонподобного пептида-1. Группа 3 включала 23 пациента, которых также лечили метформином и ингибитором дипептилпептидазы-4. Пациенты группы 4 (25 человек) получали метформин и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Базисная терапия сердечной недостаточности включала ингибитор ангиотензинконвертирующего фермента или сартан, бета-адреноблокатор или ивабрадин. Пациенты с ишемической болезнью сердца дополнительно получали нитраты продленного действия. Диуретики назначались лицам с гипертензивным синдромом.

Результаты. На основе полученных данных наиболее оптимальной комбинацией явилось сочетание метформина с глифлазинами, что свидетельствует о самостоятельном кардиопротективном эффекте данного противодиабетического класса, что проявлялось в виде торможения ремоделирования полости левого предсердия и снижения сывороточного уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Выводы. Диагностическая ценность предшественника мозгового натрийуретического пептида у больных сахарным диабетом 2-го типа имеет меньшую значимость, чем у лиц с застойной сердечной недостаточностью иной этиологии (воспалительной, тиреогенной и пр.), что обусловлено особенностями формирования хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом. Стандартная терапия метформином и гликлазидом, а также метформином и агонистами глюкагонподобного пептида-1 негативно влияют на сывороточный уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида, что свидетельствует о нарастающих проявлениях миокардиальной дисфункции и всецело негативно влияет на прогноз. Наиболее оптимальной комбинацией оральных противодиабетических препаратов с позиции кардиопротекции является метформин с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, поскольку позволяет получить дополнительный кардиопротективный эффект, проявляющийся в торможении процессов миокардиального ремоделирования левого предсердия.

Ключевые слова. Хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, оральные противодиабетические препараты.

Сахарный диабет 2-го типа (СД) наряду с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, метаболическим синдромом и подагрой является наиболее распространенной метаболической патологией человека [1–2].

Еще несколько десятилетий назад СД 2-го типа при хронической сердечной не-

достаточности (ХСН) всегда рассматривался в качестве сопутствующей патологии, не связанной с основным заболеванием. В настоящее время диабет расценивается с позиции одного из наиболее значимых и самостоятельных причин сердечной недостаточности [3]. При этом, влияние оральной противодиабетической терапии на

процессы возникновения и прогрессирования хронической сердечной недостаточности во многом является мало изученным.

Цель исследования: изучить влияние оральных противодиабетических препаратов разных классов на течение хронической сердечной недостаточности у больных СД 2-го типа.

Материал и методы

В исследование включено 99 пациентов в возрасте $43,7 \pm 0,5$ года с длительностью диабетического синдрома $5,2 \pm 0,16$ лет. Методом случайной выборки они были распределены в 4 группы наблюдения, статистически гомогенные по возрасту ($\chi^2 = 2,1$, $p = 0,34$), полу ($\chi^2 = 0,9$, $p = 0,81$), длительности ($\chi^2 = 1,3$, $p = 0,58$) и тяжести СД ($\chi^2 = 2,8$, $p = 0,16$), стадии и тяжести ХСН ($\chi^2 = 0,1$, $p = 0,92$), однако различающиеся по противодиабетической терапии.

Критериями включения в исследование стали: СД 2-го типа с инсулинорезистентностью (индекс НОМА $> 2,77$) и гиперинсулинемией, среднетяжелое течение диабета, недостаточный гипогликемический эффект применения одной лишь группы бигуанидов, метаболический синдром, ХСН вследствие хронических форм ИБС или перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе.

Критериями исключения/не включения считали: гипертензивное сердце, другие причины развития ХСН (микседематозный, воспалительный, анемический, медикаментозно индуцированный, токсический и пр.), 2–5-я стадии хронической болезни почек (диабетической нефропатии), тяжелая ХСН (функциональный класс IV по NYHA), ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка, беременность, вторичные причины варианты диабета (стероидный, панкреатогенный и пр.).

В группу 1 включено 26 (26,3 %) больных, которые получали метформин и гликлазид в фармакопейных дозах.

Группу 2 составили 25 (25,3 %) человек, которые получали метформин и производные глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1).

Группа 3 состояла из 23 (23,2 %) пациентов, которые получали метформин и

ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Группа 4 включала 25 (25,3 %) пациентов, которые получали метформин и ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2).

Базисная терапия ХСН включала ингибитор АПФ или сартан, бета-адреноблокатор или ивабрадин, при ИБС – нитрат продленного действия, при наличии гипертензивного синдрома – диуретик.

Группа контроля состояла из 30 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста.

Из исследования исключен глибенкламид по причине кардиотоксичности, а также тиазолиндионы по причине задержки жидкости.

Инсулинорезистентность устанавливали с помощью индекса НОМА (НОМА-IR, ед.) по формуле:

$$\text{инсулин натощак (мЕД/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$$

При индексе НОМА $> 2,77$ тест считался положительным [1].

Для оценки функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы использовали тест с заданной скоростью ходьбы – SWT (Shuttle Walk Test). Исходно испытуемый находился в состоянии покоя не менее 15 минут. Фиксировали артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), сатурацию, оценивали одышку по шкале Борга (1982 г.). На первом этапе теста определяли растущую нагрузку через прирост темпа скорости ходьбы ISWT (Incremental Shuttle Walk Test). На основе ISWT проводили второй этап с постоянным темпом скорости ходьбы ESWT (Essential Shuttle Walk Test).

Концентрация предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определялась с помощью анализатора «Cobas H232» фирмы «Roche» (Германия) и наборов фирмы «BIOMEDICA» (Австрия).

Все изучаемые показатели оценивались до начала лечения, через 3 месяца (период подбора, оптимизации и оценки эффективности дозирования противодиабетических препаратов) и через 3 года от начала исследования.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета Statistica for Windows, Release 6.5 StatSoft, Inc. Нормальность распределения оценивали в тесте Колмогорова-Смирнова. Для оценивания различий качественных показателей использовали непараметрический критерий χ^2 . Достоверность различий одноименных межгрупповых количественных показателей оценивали при помощи парного t-критерия. Различия считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ динамики NT-proBNP на фоне лечения показал достоверное увеличение его концентрации в группах 1 и 2 от

этапа к этапу (рис. 1). При этом достоверной разницы уровня NT-proBNP между группами 1 и 2 на этапах исследования не установлено, что свидетельствует о практически идентичном эффекте противодиабетической терапии по влиянию на анализируемый показатель. В группе 3 между этапами 1 и 2 достоверная разница также не установлена, однако она имела место между этапами 2 и 3. Вместе с тем, и на финальном этапе исследования величина NT-proBNP в этой группе больных была достоверно ниже, чем в группах 1 и 2. Группа 4 показала наименьшую величину прироста NT-proBNP, что свидетельствует о наиболее низких темпах прогрессирования ХСН именно у этих пациентов на фоне терапии метформином и НГЛТ-2.

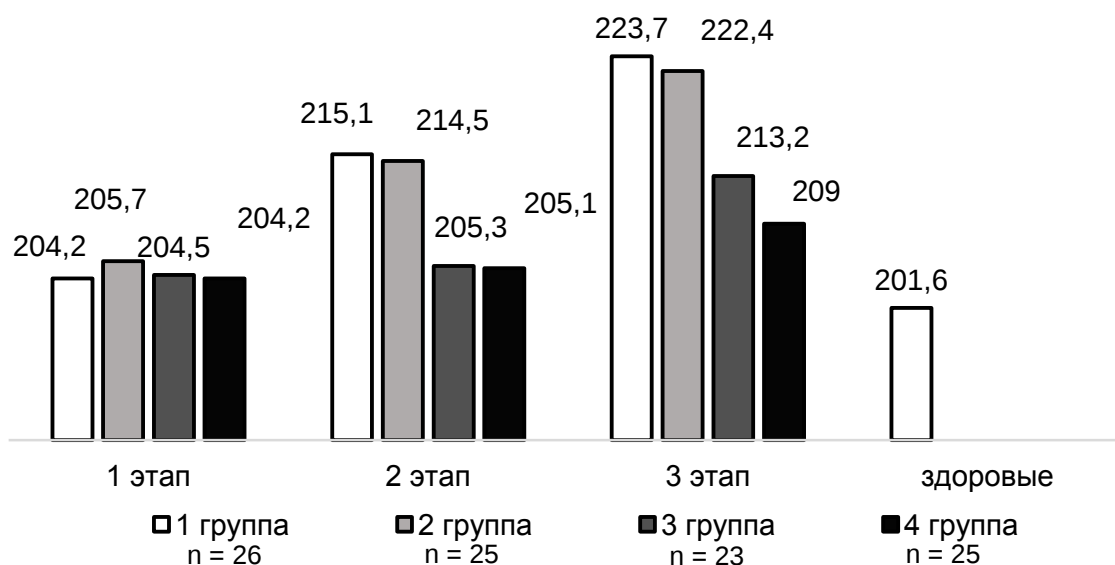


Рис. 1. Концентрация NT-proBNP у больных СД 2-го типа с ХСН на этапах наблюдения, а также у здоровых (pg/ml)

Динамика теста с 6-ти минутной ходьбой проявлялась в виде статистически значимого уменьшения пройденного расстояния между этапом 1 и 2 (рис. 2). Так, в группе 1 эта разница составила 5,6 м, между этапом 2 и 3 – 13,2 м. В группе 2 аналогичные межэтапные различия равнялись 4,5 и 12,6 м соответственно. В группе 3 – 3,7 и 2,7 м соответственно. В группе 4 – 1,2 и 2,1 м соответственно. Оценка динамики продемонстрировала наибольшее снижение пройденного расстояния в группах 1 и 2, в

то время, как в группах 3 и 4 – аналогичные значения были наименьшими.

Исходная концентрация NT-proBNP в группах больных хотя и были статистически достоверно выше, чем в контроле, однако не столь существенно, как это часто наблюдается у больных застойной сердечной недостаточностью.

По нашему мнению, это обусловлено преобладанием у данной категории больных гипертрофических и жесткостных миокардиальных нарушений, а не дилата-

ции полостей сердца, как в случае иных причин развития сердечной недостаточности (диффузный миокардит, постинфаркт-

ная сердечная недостаточность, микседематозное сердце, токсический миокардит, анемическое сердце).

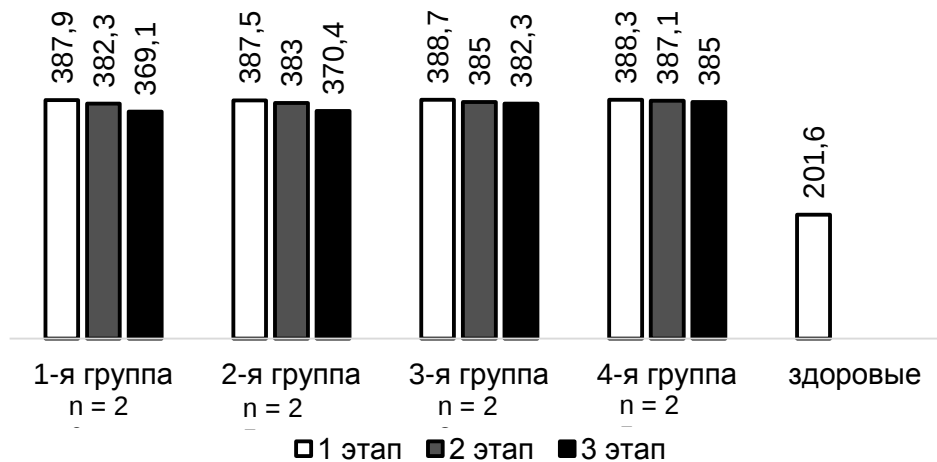


Рис. 2. Пройденное расстояние в тесте с 6-ти минутной ходьбой у больных на этапах исследования, а также у здоровых (м)

Метформин считается препаратом первого ряда при лечении СД у пациентов с ХСН, особенно у лиц с избыточной массой тела и ожирением, поскольку повышает чувствительность тканей к инсулину, снижает количество синтезированной печенью глюкозы и увеличивает ее утилизацию скелетными мышцами [2]. Показано, что метформин способствует достоверному снижению случаев смерти по кардиоваскулярным причинам, а также частоты возникновения инфаркта миокарда у больных СД 2-го типа с инсулинрезистентностью, что для данной категории пациентов весьма важно [1]. Данные сведения дают возможность рекомендовать метформин в качестве препарата выбора лечения больных СД 2-го типа и ХСН на фоне ИБС, метаболического синдрома, бессимптомной гиперурикемии (как одного из компонентов метаболического синдрома) и подагры [3].

Основным эффектом препаратов из группы сульфонилмочевины является гиперинсулинемия, что реализуется стимуляцией секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и снижением печеночного клиренса [4]. Данные об их применении при ХСН довольно противоречивы, что обусловлено отсутствием контролируемых исследований в этом направлении [5].

В соответствии с результатами неконтролируемых исследований считается, что тиазолиндии усиливают задержку жидкости и симптомы сердечной недостаточности [6]. Так, пиоглитазон демонстрирует 6 % увеличение риска госпитализаций вследствие усиления/ появления симптомов ХСН [7].

Частое возникновение желудочно-кишечных побочных эффектов может служить ограничением в применении ингибитора альфаглюкозидазы – акарбозы. Данные о сердечно-сосудистой безопасности этого препарата у пациентов с ХСН отсутствуют [8].

Перспективными для лечения диабета при сердечной недостаточности могут быть аналоги ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4, однако об их позитивных эффектах при ХСН свидетельствуют единичные экспериментальные и клинические исследования [9].

Аналоги ГПП-1 являются пептидами, стимулирующими постпрандиальную секрецию инсулина и ингибирующими высвобождение глюкагона [10]. Учитывая особенности патогенеза ХСН при диабете, заключающиеся в развитии инсулинрезистентности миокарда(!), предполагается, что ГПП-1, улучшают чувствительность к инсулину, и, вероятно, могут сти-

мулировать сократимость и хронотропность [11]. К тому же, агонисты рецепторов ГПП-1 замедляют эвакуацию желудочного содержимого, снижают аппетит и уменьшают массу тела, что весьма важно для данной категории больных.

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (НГЛТ-2) (глифлозины) являются единственным классом препаратов с независимым от инсулина механизмом действия [4]. Они препятствуют реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек, вызывая / усиливая глюкозурию и стимулируя натрийурез. За счет этого достигается уменьшение объема циркулирующей крови (снижение преднагрузки), а снижение артериального давления, дополнительно уменьшает постнагрузку [12]. Ингибирование НГЛТ-2 может привести к снижению активности симпатической вегетативной нервной системы, гиперактивность которой является центральным звеном патогенеза как ХСН, так и безболевой ишемии миокарда, диабетической кардиомиопатии и артериальной гипертензии. Для ингибиторов НГЛТ-2 характерно снижение концентрации мочевой кислоты (в среднем на 5,9–17,8 %), которое зависит от степени выраженности глюкозурии [13]. Это открывает новые возможности их применения у диабетических больных бессимптомной гиперурикемией и подагрой. Вопрос о возможности применения при нефропатии остается по-прежнему спорным. В первые 1–3 недели применения глифлозинов возможно транзитное снижение скорости клубочковой фильтрации с последующим ее восстановлением и стабилизацией. Следует учесть, что у больных со значительным снижением почечной функции выше риск развития нежелательных эффектов (повышения концентрации креатинина, фосфора, паратиреоидного гормона, гиповолемии), что является важным моментом именно у больных застойной сердечной недостаточностью [14]. Крайне важной является способность глифлозинов влиять на баланс между тонусом приносящей и выносящей артериол клубочка, что способствует снижению внутриклубочкового давления.

Наиболее рациональные комбинации сахароснижающих препаратов в отношении углеводного обмена: метформин + препарат сульфонилмочевины; метформин + ингибитор ДПП-4; метформин + аналог ГПП-1 [15].

В отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий и/или кардиоваскулярной смерти таковыми комбинациями считаются сочетание метформина с агонистами ГПП-1 (эксенатид и лираглутид) и с селективными ингибиторами НГЛТ-2 / глифлозинами (эмпаглифлозин и канаглифлозин) [16–17].

Ингибиторы НГЛТ-2 показали значимые преимущества у пациентов с застойной ХСН, в том числе на фоне ИБС. Однако в этом случае они повышают риск развития гиповолемии и ортостатической гипотонии, из-за чего лицам с исходной гипотензией их следует применять с осторожностью.

Выводы

1. Диагностическая ценность NT-proBNP у больных СД 2-го типа значительно меньше, чем у лиц с застойной сердечной недостаточностью иной этиологии, что обусловлено особенностями патогенеза формирования ХСН именно у данной категории больных.

2. Стандартная терапия метформином и гликлазидом, а также метформином и агонистами ГПП-1 негативно влияют на величину NT-proBNP, что свидетельствует о нарастающих проявлениях сердечной недостаточности и всецело негативно влияет на прогноз.

3. Наиболее оптимальной комбинацией сахароснижающих препаратов в плане кардиопротективного действия является метформин с ингибиторами НГЛТ-2. Применение данной комбинации у данной категории больных позволило получить дополнительный кардиопротективный эффект, проявляющийся в торможении процессов миокардиального ремоделирования левого предсердия.

Список литературы

1. Пашенцева, А. В. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике / А. В. Пашенцева, А. Ф. Вербовой, Л. А. Шаронова // *Ожирение и метаболизм*. – 2017. – № 14 (2). – С. 9–17.
2. Мкртумян, А. М. Метформин – общепризнанный препарат первого выбора у больных сахарным диабетом 2-го типа / А. М. Мкртумян // *Медицинский совет*. – 2018. – № 4. – С. 20–27.
3. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes / L. J. Boonman-de Winter [et al.] // *Diabetologia*. – 2012. – № 55. – С. 2154–2162.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 9-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ. – 2019.
5. Коваленко, В. Л. Диагноз и причины смерти при сахарном диабете / В. Л. Коваленко, О. В. Подобед // *Архив патологии*. – 2012. – № 6. – С. 53–56.
6. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И. И. Дедов [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2018. – № 21 (3). – С. 144–159.
7. Сердечно-сосудистые риски при сахарном диабете / А. С. Аметов [и др.] // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. – 2013. – № 2. – С. 17–26.
8. Hippisley-Cox, J. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all-cause mortality: cohort study in primary care / J. Hippisley-Cox, C. Coupland // *Brit. Medical Journal*. – 2016. – Vol. 354. – P. 3477–3479.
9. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored / McMurray J. J. V. [et al.] // *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. – 2014. – Vol. 2 (10). – P. 843–851.
10. Riehle, C. Insulin Signaling and Heart Failure / C. Riehle, E. D. Abel // *Circulation Research*. – 2016. – № 18 (7). – P. 1151–1169.
11. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / S. P. Marso [et al.] // *N. Eng. J. Med.* – 2016. – Vol. 275 (4). – P. 311–322.
12. Национальные Рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // *Сердечная недостаточность*. – 2013. – № 81 (7). – С. 379–472.
13. Risk Factors for Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Stage 4 Chronic Kidney Disease Treated With Bardoxolone Methyl / M. Chin [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2014. – Vol. 20. – P. 953–958.
14. Rosano, G. M. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus / G. M. Rosano, C. Vitale, P. Seferovic // *Cardiac Failure Review*. – 2017. – Vol. 03 (01). – P. 52–55.
15. Tahrani, A. A. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus / A. A. Tahrani, A. H. Barnett, C. J. Bailey // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2016. – Vol. 12 (10). – P. 566–592.
16. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort / M. Nowakowska [et al.] // *BMC Medicine*. – 2019. – № 17. – P. 145.
17. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people / A. D. Shah [et al.] // *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. – 2015. – Vol. 3 (2). – P. 105–113.

29.04.2021

MUKHIN I. V.¹, MIMINOSHVILI V. R.¹, PRISYAZHNYUK M. V.²¹ STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION
«M. GORKY DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY»² DONETSK CLINICAL TERRITORIAL MEDICAL ASSOCIATION**CHRONIC HEART INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: THE INFLUENCE OF ORAL ANTIDIABETIC DRUGS****SUMMARY. Objective** - to study the effect of oral glucose-lowering drugs of different classes on the course of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus.**Materials and methods.** The study included patients with type 2 diabetes mellitus whose mean age was 43.7±0.5 years, and the duration of diabetes was 5.2±0.16 years. Group 1 included 26 patients who received metformin and gliclazide. Group 2 consisted of 25 people who received metformin and derivatives of glucagon-like peptide-1. Group 3 included 23 patients who were treated with metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. Patients in group 4 (25 people) received metformin and type 2 sodium-glucose counter-transporter inhibitors. Basic therapy for heart failure in-

cluded an angiotensin-converting enzyme inhibitor or sartan, a beta-blocker (ivabradine), patients with coronary heart disease – additionally extended-acting nitrates. Diuretics were prescribed additionally in patients with hypertensive syndrome.

Results. Based on the obtained data, the most optimal combination was the combination of metformin with glyflazines, which indicates an independent cardioprotective property of this class, which manifested itself in the form of inhibition of remodeling of the left atrial cavity and a decrease in the serum level of the brain natriuretic peptide precursor.

Conclusions. The diagnostic value of the brain natriuretic peptide precursor in patients with type 2 diabetes mellitus is significantly less than in those with congestive heart failure of a different etiology, which is due to the peculiarities of the formation of chronic heart failure in this particular category of patients. Standard therapy with metformin and gliclazide, as well as metformin and GLP-1 agonists, negatively affects the value of the brain natriuretic peptide precursor, which indicates an increasing manifestation of heart failure and completely negatively affects the prognosis. The most optimal combination of antihyperglycemic drugs in terms of cardioprotective action is metformin with NGLT-2 inhibitors. The use of this combination in this category of patients made it possible to obtain an additional cardioprotective effect, manifested in the inhibition of the processes of myocardial remodeling of the left atrium.

Keywords. Chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, oral antidiabetic drugs.