

УДК 616.24-007.271-036.12

И.В. Мухин, В.Р. Миминошвили, О.А. Прилуцкая, А.И. Дегонский, Л.А. Васякина, Е.А. Контовский

ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ КЛАССОВ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ТЕМПЫ И МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

ГООВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»,
Республиканский центр профпатологии и реабилитации МЗ ДНР

Резюме. Сахарный диабет занимает 5–6 места среди основных факторов, индуцирующих развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН). Цель исследования заключалась в анализе влияния разных классов противодиабетических препаратов на клинические и лабораторные маркеры прогрессирования ХСН у больных СД 2-го типа. Обследованы пациенты СД 2-го типа в возрасте $43,7 \pm 0,5$ лет с длительностью диабета $4,2 \pm 0,16$ года. Группа контроля состояла из 30 практически здоровых людей аналогичного возраста и пола. Критерии включения: СД 2-го типа с инсулинрезистентностью (индекс НОМА $> 2,77$) и гиперинсулинемией, среднетяжелое течение диабета, недостаточный гипогликемический эффект метформина, метаболический синдром, ХСН вследствие хронических форм ИБС или перенесенного инфаркта миокарда, ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $\geq 50\%$). В группу 1 включено 26 (26,3%) человек, которые получали метформин и гликлазид. В группу 2 вошли 25 (25,3%) пациентов, которые получали метформин+производные глюкогонподобного пептида-1 (ГПП-1). В группу 3 включены 23 (23,2%) пациента, которые получали метформин и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). В группу 4 включено 25 (25,3%) пациентов, которые получали метформин и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2). Базисная терапия включала ингибитор АПФ или сартан, бета-адреноблокатор или ивабрадин, нитрат продленного действия, реже — диуретик (в случае гипертензивного синдрома). Стандартная терапия, традиционно применяемая долгие годы в лечении данной категории больных (метформин+гликлазид), а также метформин+ГПП-1 негативно влияют на величину маркера, отражающего степень выраженности не только сердечной недостаточности, но и дилатации левого предсердия. Наиболее оптимальной комбинацией относительно воздействия на величину NT-proBNP, является комбинация метформина с ингибиторами НГЛТ-2 (глифлозинами). Применений такой комбинации у больных с ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка позволяет получить дополнительный кардиопротективный эффект, проявляющийся в замедлении ремоделирования левого предсердия и, за счет этого, уменьшения сывороточного уровня NT-proBNP.

Ключевые слова. Противодиабетические препараты, прогрессирование хронической сердечной недостаточности, сахарный диабет 2-го типа

Введение. Сахарный диабет (СД) занимает 5–6 места среди основных факторов, инду-

цирующих развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) [5]. Считается, что СД увеличивает риск развития ХСН в 5 раз у женщин и 2,6 раз — у мужчин, а распространенность ХСН среди больных с СД колеблется от 10% до 22% [4]. Основной причиной формирования ХСН у этих пациентов является ИБС (стенокардия, безболевая ишемия миокарда, диабетическая кардиомиопатия, постинфарктный кардиосклероз) [6].

Продолжаются исследования, посвященные особенностям течения и лечения синдрома ХСН у больных СД 2-го типа. Если тактика и принципы ведения больных ХСН и СД по отдельности в целом довольно хорошо изучена [7], то течение сочетанной кардио-диабетической патологии вызывает значительные трудности, касающиеся как диагностики, так и тактики назначения глюкозонормализующих противодиабетических лекарственных средств, наличия и выраженности у них кардиотоксичных реакций, влияние на прогноз [8, 9].

Цель исследования заключалась в анализе влияния разных классов противодиабетических препаратов на клинические и лабораторные маркеры прогрессирования ХСН у больных СД 2-го типа.

Материал и методы исследований. Обследованы пациенты СД 2-го типа в возрасте $43,7 \pm 0,5$ лет с длительностью диабета $4,2 \pm 0,16$ года.

Критерии включения: СД 2-го типа с инсулинрезистентностью (индекс НОМА $> 2,77$) и гиперинсулинемией, среднетяжелое течение диабета, недостаточный гипогликемический эффект метформина, метаболический синдром, ХСН вследствие хронических форм ИБС или перенесенного инфаркта миокарда, ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $\geq 50\%$).

Критериями исключения из исследования были: гипертензивное сердце, другие причины развития ХСН (микседематозный, воспалительный, анемический, медикаментозно индуцированный, токсический и пр.), 2–5-я стадии хронической болезни почек (диабети-

ческой нефропатии), тяжелая ХСН (функциональный класс IV по NYHA), ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка, беременность, вторичные причины варианты диабета (стероидный, на фоне панкреонекроза, склероза поджелудочной железы и пр.).

Верификацию диагноза СД2-го типа проводили в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ по СД (1999 г.), Американской ассоциации диабета и Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению диабета [1, 10–11].

Методом случайной выборки пациенты были распределены в 4 группы наблюдения, которые были статистически гомогенными 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 ($\chi^2=2,8$, $p=0,16$), тяжести ХСН ($\chi^2=0,1$, $p=0,92$), однако различающиеся по противодиабетической терапии. В группу 1 включено 26 (26,3%) человек, которые получали метформин и гликлазид. В группу 2 вошли 25 (25,3%) пациентов, которые получали метформин+производные глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1). В группу 3 включены 23 (23,2%) пациента, которые получали метформин и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). В группу 4 включено 25 (25,3%) пациентов, которые получали метформин и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2). Базисная терапия включала ингибитор АПФ или сартан, бета-адреноблокатор или ивабрадин, нитрат продленного действия, реже — диуретик (в случае гипертензивного синдрома). Группа контроля состояла из 30 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста.

В исследовании не использовали глибенкламид из-за известных кардиотоксичных проявлений и способности вызывать гипогликемические состояния. Учитывая имеющуюся информацию о способности задерживать жидкость, препараты группы тиазолиндионову данной категории больных также не применялись.

Инсулинрезистентность устанавливали с помощью гомеостатической модели НОМА (НОМА-IR, ед.) по формуле: инсулин натощак (мЕД/мл) \times глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5. При индексе НОМА $>2,77$ пациентов считали инсулинрезистентными [3].

Функциональную способность β -клеток оценивали по содержанию в крови инсулина и С-пептида методом хемилюминесценции на анализаторе «Immulite 2000» с использованием наборов DRG-C-peptide и DRG-insulin (DRG International, США).

Сонографическое исследование сердца проводили при помощи универсального соно-

графа «Sonoscape S22», фирмы «Sonoscape Co», Китай по стандартной методике из трансторакального доступа.

Для оценки влияния терапии на функциональную способность организма, использован тест с заданной скоростью ходьбы — SWT (Shuttle Walk Test). Перед началом исследования каждого больного инструктировали. В начале SWT пациент должен был находиться в покое в течение 15 минут. Фиксировали величину давления крови, частоту сердечных сокращений, сатурацию кислорода и оценивали одышку по шкале Борга (1982 г.). Тест проводили в два этапа. На первом этапе определяли максимальную нагрузку путем растущего темпа скорости ходьбы ISWT (Incremental Shuttle Walk Test). После расчета стабильного темпа на основе ISWT проводили второй этап с постоянным темпом скорости ходьбы ESWT (Essential Shuttle Walk Test).

ISWT проводился для определения скорости ходьбы методом проведения теста с возрастающим темпом скорости в помещении с обозначенным отрезком пути (шаттлом) длиной 10 метров. В ходе проведения ISWT больной руководствовался только звуковым сигналом аудиозаписи. Испытуемый должен пройти бодрым шагом от одного конца отрезка пути к другому в соответствии со звуковым сигналом до тех пор, пока не почувствует чрезмерную одышку, которая препятствует продолжению выполнения теста. Дистанцию отмечали двумя красными конусами с расстоянием между ними 9 метров. Пациент должен обходить эти конусы. Пройденный путь от одного конуса к другому составлял 10 метров.

После начала теста ассистент отмечал каждый пройденный отрезок 10 метров, фиксировал время ходьбы, каждые 2 минуты у пациента оценивалась степень одышки по модифицированной шкале Борга. При этом обследуемый не прекращал ходьбу. Все время проведения теста оценивали ЧСС и сатурацию кислорода. Тест включал 12 уровней темпа ходьбы, продолжительность каждого уровня — 1 минута. Темп ходьбы определяли звуковым сигналом магнитофона. С каждой пройденной минутой скорость возрастала. Так, на 1-ом уровне она равнялась 1,8 км/час, а на 12-м — 8,53 км/час. 1-й уровень ходьбы включал 3 шаттла (30 м), 2-й — 4 шаттла (40 м), третий — 5 шаттлов (50 м) и т.д. Подсчитывали количество пройденных шаттлов и общую дистанцию в метрах. Пациент получал команды и сигналы к началу и повышению темпа ходьбы. Если пациент не успевал пройти должное расстояние более 0,5 метра, то инструктор

рекомендовал повысить темп ходьбы. Если же пациент не успевал пройти отрезок с отставанием более чем на 0,5 метра два раза подряд, то это определяли в качестве критерия прекращения теста. Другими критериями прекращения теста с 6-ти минутной ходьбой были: указания пациента на чрезмерно интенсивную одышку, достижение пациентом 85% частоты сердечных сокращений (ЧСС) от максимально допустимой (ее рассчитывали исходя из уравнения $ЧСС=210-0,65 \times \text{возраст}$), появление болей в прекардиальной области, потеря координации, судороги ног, интенсивная слабость мышц ног, снижение сатурация кислорода менее 85%.

По окончании теста проводили повторное определение степени одышки по шкале Борга. Конкретизировали причину прекращения теста. Через 15 минут измеряли артериальное давление (АД) и ЧСС. Вычисляли по таблицам уровень ходьбы ESWT, для дальнейших тестов с постоянной скоростью ходьбы, который отражает темп, при котором сатурация кислорода снижалась бы на 10% меньше, чем при ISWT. Следующие оценки следует проводить в рассчитанном на предыдущем этапе стабильном темпе — ESWT. Все процедуры в отношении пациента не отличались от предыдущих. Критерием оценки изменения толерантности к физической нагрузке является в первую очередь — продолжительность ходьбы. Так же имеет значение оценка частоты сердечных сокращений, артериального давления, сатурация кислорода, степень одышки по шкале Борга.

Для определения концентрации сывороточного амиготерминального фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) использовали анализатор «Cobas H232» фирмы «Roche» (Германия) и наборы

фирмы «BIOMEDICA» (Австрия). Забор крови для этого проводился в вакутайнеры с антикоагулянтом этилендиаминтетрауксусным диальдегидом. Для предотвращения протеолиза, центрифугирование крови с целью получения плазмы проводилось сразу после ее забора или транспортировки в лабораторию при 3000 оборотах центрифуги в течение 15 минут. К полученной плазме добавлялся препарат «Гордокс», из расчета 50 мкл на 1 мл плазмы.

Все изучаемые показатели оценивались до начала лечения, через 3 месяца (период подбора и оптимизации дозировок 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 Колмогоров-Смирнова. Достоверность различий одноименных межгрупповых количественных показателей оценивалось при помощи парного t-критерия. Для оценивания различий качественных показателей использовали непараметрический критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Динамика теста с 6-ти минутной ходьбой в группе 1 проявлялась в виде статистически значимого уменьшения пройденного расстояния между этапом 1 и 2—5,6 метров, между этапом 2 и 3—13,2 метра (табл. 1). В группе 2 достоверная разница между аналогичными этапами равнялась 4,5 и 12,6 метров соответственно. В группе 3 она составила 3,7 и 2,7 соответственно. В группе 4 различия между этапами равнялась 1,2 и 2,1 метра соответственно. Наибольшее снижение метража, проходимого больными, имело место в группе 1 и 2. Наименьшее — в группах 3 и 4.

Таблица 1. Средние значения теста с 6-ти минутной ходьбой на этапах исследования, а также у здоровых

| Этапы исследования | Группы больных | | | | Здоровые |
|--------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|------------|
| | 1-я (метформин+гликлазид) | 2-я (метформин+ГПП-1) | 3-я (метформин+ДПП-4) | 4-я (метформин+НГЛТ-2) | |
| 1 | 387,9±2,18 ¹ | 387,5±2,47 ¹ | 388,7±2,14 ¹ | 388,3±2,23 ¹ | 470,5±2,23 |
| 2 | 382,3±2,30 ¹ | 383,0±2,11 ¹ | 385,0±2,39 ¹ | 387,1±2,17 ¹³⁵ | |
| 3 | 369,1±2,19 ¹ | 370,4±2,08 ¹ | 382,3±2,49 ¹²³⁴ | 385,0±2,90 ¹³⁵⁶ | |

Примечания (в таблице 1 и 2).

1. Этапы обследования: 1 — исходно, 2 — через 3 месяца, 3 — через 3 года;

2.¹ — различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны; ² — различия между аналогичными показателями у больных группы 1 и 3 статистически достоверны; ³ — различия между аналогичными показателями у больных группы 1 и 4 статистически достоверны; ⁴ — различия между аналогичными показателями у больных группы 2 и 3 статистически достоверны; ⁵ — различия между аналогичными показателями у больных группы 2 и 4 статистически достоверны; ⁶ — различия между аналогичными показателями у больных группы 3 и 4 статически достоверны.

Таблица 2. Динамика сывороточной концентрации NT-proBNP у больных СД 2-го типа с ХСН и у здоровых, М±m, pg/ml

| Этапы лечения | Группы больных | | | | Здоровые |
|---------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|------------|
| | 1-я | 2-я | 3-я | 4-я | |
| 1 | 204,2±2,17 ¹ | 205,7±2,09 ¹ | 204,5±2,18 ¹ | 204,2±2,48 ¹ | |
| 2 | 215,1±2,50 ¹ | 214,5±2,11 ¹ | 205,3±2,13 ¹²⁴ | 205,1±2,21 ¹³⁵ | 201,6±2,12 |
| 3 | 223,7±2,34 ¹ | 222,4±2,59 ¹ | 213,2±2,24 ¹²⁴ | 209,0±2,16 ¹³⁵⁶ | |

Исходные концентрации NT-proBNP в группах больных хотя и были статистически достоверно выше, чем в контроле, однако не столь существенно, как это обычно наблюдается у больных ХСН с систолической дисфункцией и обусловлено прогрессирующей дилатацией полостей сердца (табл. 2). При анализе динамики предшественника мозгового натрийуретического пептида на фоне лечения, оказалось, что в группах 1 и 2 его концентрация достоверно увеличивалась от этапа к этапу. При этом, достоверной разницы NT-proBNP между группами 1 и 2 на этапах исследования не было, что свидетельствует об практически идентичном эффекте сахароснижающей терапии по влиянию на анализируемый показатель. В группе 3 между этапами 1 и 2 достоверной разницы не зафиксировано, но она появилась между этапами 2 и 3, однако и на финальном этапе исследования величина NT-proBNP была достоверно ниже, чем в группах 1 и 2. Наименьшая величина NT-proBNP зафиксирована в группе 4, что указывает на наиболее низкие темпы прогрессирования сердечной недостаточности именно у этих пациентов на фоне комбинации метформин и НГЛТ-2.

Следует отметить, что среди всех исследуемых классов лекарственных средств, которые применялись в данном исследовании, на эффективность лечения статистически достоверно воздействовали ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы, метформин (во всех

группах), а также производные ДПП-4 ($p=0,04$) и НГЛТ-2 ($p=0,02$) (табл. 3).

Препаратом первого ряда для лечения диабета при сердечной недостаточности, особенно у лиц с избыточной массой тела, на фоне инсулинрезистентности и гиперинсулинемии является метформин. И хотя механизм его действия до сих пор не известен, он улучшает чувствительность тканей к инсулину, уменьшает производство глюкозы в печени и увеличивает поглощение глюкозы скелетными мышцами [2]. Показано, что метформин способствовал достоверному снижению случаев смерти по кардиоваскулярным причинам, а также частоты возникновения инфаркта миокарда у больных СД 2-го типа с инсулинрезистентностью [3]. Его прием ассоциирован с более низким уровнем смертности, что дает возможность рекомендовать метформин в качестве препарата выбора лечения больных СД 2 типа и ХСН на фоне ИБС и метаболического синдрома [12].

Основным эффектом препаратов из группы сульфонилмочевин является гиперинсулинемия, что реализуется стимуляцией секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и снижением его печеночного клиренса [1]. Данные о их применении при ХСН противоречивы. Контролируемые исследования, посвященные эффектам производных сульфонилмочевин у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с ХСН не проводились [4].

Таблица 3. Влияние и достоверность влияния отдельных классов лекарственных средств на скорость прогрессирования ХСН у больных СД 2-го типа при трехлетнем периоде наблюдения

| Классы лекарственных средств | Группы больных | | | |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 1-я | 2-я | 3-я | 4-я |
| иАПФ/сартаны | KW=4,51, $p=0,03$ | KW=4,10, $p=0,04$ | KW=4,50, $p=0,03$ | KW=4,12, $p=0,04$ |
| Диуретики | KW=0,56, $p=0,27$ | KW=0,70, $p=0,19$ | KW=0,30, $p=0,20$ | KW=0,28, $p=0,30$ |
| Бета-адреноблокаторы | KW=5,0, $p=0,02$ | KW=5,3, $p=0,01$ | KW=4,4, $p=0,04$ | KW=4,8, $p=0,03$ |
| Статины | KW=1,1, $p=0,67$ | KW=2,3, $p=0,53$ | KW=1,7, $p=0,54$ | KW=0,9, $p=0,74$ |
| Антиагреганты | KW=0,12, $p=0,97$ | KW=0,09, $p=0,98$ | KW=0,30, $p=0,79$ | KW=0,38, $p=0,65$ |
| Метформин | KW=3,9, $p=0,04$ | KW=4,4, $p=0,03$ | KW=3,8, $p=0,04$ | KW=4,2, $p=0,02$ |
| Гликлазид | KW=1,8, $p=0,37$ | - | - | - |
| ГПП-1 | - | KW=2,4, $p=0,20$ | - | - |
| ДПП-4 | - | - | KW=3,9, $p=0,04$ | - |
| НГЛТ-2 | - | - | - | KW=5,8, $p=0,02$ |

Интернациональные исследования, посвященные безопасности тиазолиндионов не проводились, однако по результатам не контролируемых исследований известно, что они усиливают задержку жидкости и симптомы сердечной недостаточности [8]. Так, пиоглитазон продемонстрировал 6% увеличение риска госпитализаций вследствие ХСН [9].

Ограничением в применении ингибитора альфаглюкозидазы-акарбозы может служить частое возникновение желудочно-кишечных побочных эффектов. Данные о сердечно-сосудистой безопасности этого препарата у пациентов с ХСН отсутствуют [13].

Перспективными для лечения диабета при сердечной недостаточности могут быть аналоги глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), но о их позитивных эффектах при ХСН свидетельствуют единичные экспериментальные и клинические исследования [14].

Аналоги ГПП-1 являются пептидами, стимулирующими постпрандиальную секрецию инсулина и ингибирующими высвобождение глюкагона [16]. Учитывая патогенез ХСН при диабете, заключающийся в развитии инсулинрезистентности миокарда, предполагается, что ГПП-1, улучшают чувствительность к инсулину, возможно, могут стимулировать сократимость и хронотропность [15]. Агонисты рецепторов ГПП-1 замедляют эвакуацию желудочного содержимого, снижают аппетит и уменьшают массу тела.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ2) (глифлозины) являются единственным классом препаратов с независимым от инсулина механизмом действия [1]. Они препятствуют реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек, вызывая/усиливая глюкозурию, натрийурез. За счет этого достигается уменьшение объема циркулирующей крови (снижение преднагрузки), а снижение артериального давления уменьшает постнагрузку [7]. Ингибирование НГЛТ2 может привести к снижению активности симпатической вегетативной нервной системы, гиперактивность которой является центральным звеном патогенеза как ХСН, так и безболевого ишемии миокарда и диабетической кардиомиопатии. Для ингибиторов НГЛТ-2 характерно снижение концентрации мочевой кислоты (в среднем на 5,9–17,8%), которое зависит степени выраженности глюкозурии [17]. В первые 1–3 недели применения глифлозинов возможно транзиторное снижение скорости гломерулярной фильтрации с последующим ее восстановлением и ста-

билизацией. 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 ХСН [18]. Крайне важной является способность глифлозинов влиять на баланс между тонусом приносящей и выносящей артериол клубочка, что способствует снижению внутриклубочкового давления.

Рациональными комбинациями сахароснижающих препаратов в отношении углеводного обмена считаются: метформин + препарат сульфонилмочевины; метформин + ингибитор ДПП-4; метформин + аналог ГПП-1 [19].

В отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий и/или кардиоваскулярной смерти таковыми комбинациями являются: сочетание метформина с агонистами ГПП-1 (экзенатид и лираглутид), а также с селективными ингибиторами НГЛТ-2/глифлозинами (эмпаглифлозин и канаглифлозин) [20–21].

Ингибиторы НГЛТ-2 показали значимые преимущества у пациентов с ХСН, в том числе на фоне ИБС. У лиц пожилого возраста требуется осторожность, поскольку данные препараты увеличивают риск развития гиповолемии и ортостатической гипотонии.

Инсулин у пациентов с СД 2-го типа изменяет обмен натрия в почках и участвует в снижении натрийуреза, что при ХСН может привести к дополнительной задержке жидкости.

Выводы. Несмотря на то, что морфологическим субстратом формирования ХСН с сохранной систолической функцией сердца при СД 2-го типа как правило являются хронические формы ИБС (атеросклеротический кардиосклероз, безболевого ишемии миокарда, классическая стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз), маркером ее присутствия и прогрессирования является предшественник мозгового натрийуретического пептида.

NT-proBNP у больных с сохранной систолической функцией левого желудочка, в отличие от систолической дисфункции, является маркером вторичной дилатации левого предсердия и отражает степень выраженности утраты левым желудочком способности осуществлять полноценную диастолу вследствие избыточной жесткости и утраты податливости. Второй потенциальной причиной формирования левосторонней атриодилатации является плохой или неконтролируемая артериальная гипертензия, которая усугубляя перегрузку левого желудочка, интенсифицирует процессы диастолических нарушений.

Важность полученных результатов отражает степень влияния сахароснижающей терапии на морфофункциональное состояние левого желудочка в контексте миокардиального ремоделирования (левосторонняя атриодилатация, диастолическая дисфункция, гипертрофия левого желудочка) преимущественно левых отделов сердца.

Стандартная терапия, традиционно применяемая долгие годы в лечении данной категории больных (метформин+гликлазид), а также метформин+ГПП-1 негативно влияют на величину маркера, отражающего степень выраженности не только сердечной недостаточности, но и дилатации левого предсердия.

Наиболее оптимальной комбинацией относительно воздействия на величину NT-proBNP, является комбинация метформина с ингибиторами НГЛТ-2 (глифлазинами). Применений такой комбинации у больных с ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка позволяет получить дополнительный кардиопротективный эффект, проявляющийся в торможении ремоделирования левого предсердия и, за счет этого, уменьшения сывороточного уровня NT-proBNP. Авторы надеются, что представленный механизм позволит снизить темпы увеличения левого предсердия и его ушка, что клинически проявится в виде снижения частоты возникновения у такой категории больных фибрилляции предсердий и обусловленных ею тромботических событий.

I.V. Mukhin, V.R. Miminoshvili, O.A. Prilutskaya, A.I. Degonsky, L.A. Vasyakina, E.A. Kontovsky

INFLUENCE OF DIFFERENT CLASSES OF ANTI-DIABETIC DRUGS ON RATES AND MARKERS OF CHRONIC HEART FAILURE PROGRESSION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Summary. Diabetes mellitus ranks 5–6 among the main factors inducing the development of chronic heart failure (CHF). The aim of the study was to analyze the effect of different classes of antidiabetic drugs on clinical and laboratory markers of CHF progression in patients with type 2 diabetes. We examined patients with type 2 diabetes at the age of 43.7 ± 0.5 years with a diabetes duration of 4.2 ± 0.16 years. The control group consisted of 30 apparently healthy people of the same age and gender. Inclusion criteria: type 2 diabetes with insulin resistance (HOMA index > 2.77) and hyperinsulinemia, moderate diabetes, insufficient hypoglycemic effect of metformin, metabolic syndrome, CHF due to chronic forms of ischemic heart disease or myocardial infarction, CHF with preserved systolic function of the left ventricle (left ventricular ejection fraction $\geq 50\%$). Group 1 included 26 (26.3%) people who received metformin and gliclazide. Group 2 included 25 (25.3%) patients who received metformin+derivatives of glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Group 3 included 23 (23.2%) patients who received metformin and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. Group 4 included 25 (25.3%) patients who received metformin and type 2 sodium glucose cotransporter inhibitors

(NGLT-2). Basic therapy included an ACE inhibitor or sartan, a beta-blocker or ivabradine, prolonged-acting nitrate, less often a diuretic (in the case of hypertensive syndrome). Standard therapy, traditionally used for many years in the treatment of this category of patients (metformin+gliclazide), as well as metformin+GLP-1, negatively affect the value of the marker, which reflects the severity of not only heart failure, but also left atrial dilatation. The most optimal combination with regard to the effect on the NT-proBNP value is the combination of metformin with NGLT-2 inhibitors (glyflazines). The use of such a combination in patients with CHF with preserved left ventricular systolic function allows obtaining an additional cardioprotective effect, manifested in the inhibition of left atrial remodeling and, due to this, a decrease in the serum level of NT-proBNP. The authors hope that the presented mechanism will reduce the rate of enlargement of the left atrium and its appendage, which will clinically manifest itself in the form of a decrease in the incidence of atrial fibrillation in this category of patients and the thrombotic events caused by it.

Keywords. Antidiabetic drugs, progression of chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Друк И. В. Метформин в терапии сахарного диабета второго типа: бестселлер, не прочитанный до конца / И. В. Друк // Лечащий врач. – 2011. – №5. – С. 79–84.
3. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов / С. А. Бойцов, И. Д. Стражеско, Д. У. Акашева и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – №12 (4). – 91–94.
4. Коваленко В. Л. Диагноз и причины смерти при сахарном диабете / В. Л. Коваленко, О. В. Подобед // Архив патологии. – 2012. – №6. – С. 53–56.
5. Литяева Т. Ю. Лечение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 в клинической практике Т. Ю. Литяева // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 4. – С. 119–122.
6. Мамедов М.Н. Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом: диагностика, лечение, профилактика / М. Н. Мамедов, Б. У. Марданов, Е. Н. Дудинская // М.: Фонд «Кардиопрогресс», 2015. – 106 с.
7. Национальные Рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2013. – №81 (7). – С.379–472.
8. 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, М. В. Шестакова, О. К. Викулова, А. В. Железнякова, М. А. Исаков // Сах. диабет. – 2018. – №21 (3). – С. 144–159.
9. Сердечно-сосудистые риски при сахарном диабете / А. С. Аметов, Е. А. Парнес, Н. А. Черникова, Е. А. Ермакова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2013. – № 2. – С. 17–26.
10. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / Diabetes Care. – 2018. – Vol.41. – P.2669–26701.
11. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes – 2018 / Diabetes Care. – 2018. – №41(Suppl. 1). – S73–S85.

12. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes / L. J. Boonman-de Winter, F. H. Rutten, M. J. Cramer et al. // *Diabetologia*. – 2012. – №55. – С. 2154–2162.
13. 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 // *BMJ*. – 2016. – Vol.354. – P.3477.
14. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored / J. J. V. McMurray, H. C. Gerstein, R. R. Holman, M. A. Pfeffer // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2014. – Vol.2(10). – P.843–851.
15. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / S. P. Marso, G. H. Daniels, V. Brown-Fradsen et al. // *N. Eng. J. Med.* – 2016. – Vol.275 (4). – P. 311–322.
16. Riehle C. Insulin Signaling and Heart Failure / C. Riehle, E. D. Abel // *Circulation Research*. – 2016. – №18(7). – P.1151–1169.
17. Risk Factors for Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Stage 4 Chronic Kidney Disease Treated With Bardoxolone Methyl / M. Chin, D. Wroldstad, G. L. Bakris et al. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2014. – Vol. 20. – P. 953–958.
18. 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.
19. 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.
20. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort / M. Nowakowska, S. S. Zghebi, D. M. Aschcroft et al. // *BMC Medicine*. – 2019. – №17. – P.145.
21. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people / A. D. Shah, C. Langenberg, E. Rapsomaniki et al. // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2015. – Vol.3(2). – P.105–113.