

Сердечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: влияние антидиабетической терапии

© Галстян Г.Р.^{1,2}, Гиляров М.Ю.²

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Исследования по сердечно-сосудистой безопасности новых антидиабетических препаратов возбудили большой интерес к проблеме сердечной недостаточности (СН) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Связано это с тем, что были получены противоречивые данные по показателю частоты госпитализаций, связанных с СН в группе пациентов, получающих лечение препаратами из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) по сравнению с плацебо. СН до недавнего времени не входила даже в перечень так называемых сосудистых или хронических осложнений СД. Хотя известно, что пациенты с СД2 в целом подвержены более высокому риску развития СН, да и риск летальности при наличии СН при диабете значительно выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Вместе с этим имеет место и обратная зависимость: среди пациентов с СН значительно чаще, чем в популяции, выявляется гипергликемия, требующая назначения антидиабетической терапии. В связи с этим представляется важным рассмотрение этой проблемы как с точки зрения патогенетических аспектов развития СН при СД2, влияния контроля гликемии и его динамики, так и способов его достижения, в том числе выбора тех или иных видов антидиабетических препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; ингибиторы ДПП-4; сердечная недостаточность

Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycemic drug therapy

Gagik R. Galstyan¹, Mikhail Y. Gilyarov²

¹Endocrinology research centre, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Studies on the cardiovascular safety of new anti-diabetic drugs have drawn attention to the problem of heart failure (HF) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). This has included one controversial study about hospitalization associated with HF in patients treated with dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors (I-DPP4) compared with placebo. Until recently, HF was not considered to be a vascular or chronic complication of diabetes. It is well known that patients with T2DM generally have a higher risk of developing HF. In addition, the mortality risk of patients with HF and diabetes is significantly higher than that among patients with HF without carbohydrate metabolism disorders. Among patients with HF, hyperglycaemia requiring anti-diabetic therapy is much more common than among patients without HF. Therefore, it is important to address this issue in terms of the pathogenesis of HF in patients with T2DM, the influence and dynamics of glycaemic control and methods to achieve glycaemic control, including the selection of various types of anti-diabetic drugs.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; DPP-4 inhibitors; heart failure

Б урный рост числа пациентов с СД, который можно охарактеризовать как пандемию, представляет одну из самых больших угроз современному здравоохранению. По данным IDF (International Diabetes Federation), более 415 млн человек в мире страдают сахарным диабетом [1], из них свыше 90% — это пациенты с СД2. Продолжительность жизни пациентов с СД2, у которых заболевание было выявлено в 40 лет, на 6–7 лет меньше по сравнению с лицами без диабета, а основными причинами летальности являются сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [2]. Риск сердечно-сосудистых заболеваний с учетом поправки на другие кардиоваскулярные факторы риска более чем в 2 раза выше у лиц с нарушением углеводного

обмена [2]. Основной задачей лечения пациентов с СД является снижение риска развития и прогрессирования хронических осложнений. Сердечная недостаточность (СН) удивительным образом была обойдена вниманием как с точки зрения включения в перечень сосудистых осложнений СД2, так и как одной из важнейших конечных точек крупных интервенционных исследований по оценке влияния контроля гликемии на сердечно-сосудистые и микрососудистые исходы [3]. При этом относительно ранние эпидемиологические исследования уже свидетельствовали о том, что СД ассоциирован у мужчин с 2-кратным, а у женщин — с 5-кратным повышением риска развития СН [4]. В исследовании UKPDS частота госпитализаций, ассоциированных с СН, была сравнима

с частотой госпитализаций по поводу нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и нефатального инсульта, а прогноз по летальности в 2 раза превысил популяционные показатели [5]. Это, возможно, связано с недооценкой роли СН как важнейшего фактора, влияющего на смертность пациентов. Между тем, у пациентов с III–IV функциональными классами СН летальность сопоставима с онкологическими больными [6].

Патогенез сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа

Среди важнейших патогенетических факторов, определяющих развитие СН при СД2, выделяют так называемую кардиотоксическую тетраду: поражение коронарных артерий, артериальную гипертонию, диабетическую кардиомиопатию и накопление экстрацеллюлярной жидкости [7]. Характерными особенностями коронарной болезни сердца при СД является преимущественно дистальное многососудистое поражение коронарных артерий в более раннем возрасте [8]. Наряду с этим для пациентов с СД характерно также менее выраженное по сравнению с лицами с нормальным углеводным обменом формирование коллатералей в ответ на развитие ишемии, что, скорее всего, связано с нарушением продукции факторов роста ангиогенеза [9]. Таким образом, в сочетании с худшей выживаемостью пациенты с СД имеют в 2–3 раза более высокую вероятность развития СН после перенесенного инфаркта миокарда [10].

Влияние контроля гликемии на частоту развития сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа

Данные по влиянию контроля гликемии на частоту развития СН у пациентов с СД2 носят противоречивый характер. С одной стороны, согласно результатам исследования UKPDS, в группе интенсивного контроля было зарегистрировано положительное влияние контроля гликемии на первичную профилактику СН, снижение частоты развития СН на 16% на каждый 1% гликированного гемоглобина [11]. С другой стороны, в крупных рандомизированных исследованиях ACCORD, ADVANCE, VADT, посвященных оценке влияния интенсивного контроля на показатели сердечно-сосудистых исходов, снижение частоты нефатального ИМ не повлияло на частоту госпитализаций по поводу СН [12]. Ряд ретроспективных исследований показал ухудшение прогноза развития СН у пациентов с СД2 с гликированным гемоглобином менее 7% [13, 14]. Фактор влияния антидиабетической терапии и динамики гликемии, согласно результатам анализа исследовательской базы данных Великобритании, показал, что применение любой антидиабетической терапии ассоциировано с повышением частоты СН на краткосрочной основе. От момента инициации терапии динамика показателей отношения рисков (ОР) составляет 4,75 (95% ДИ 3,57–6,33) в течение первого года от момента назначения антидиабетической терапии, далее 1,21 (0,82–1,78) и снижается до 0,89 (0,70–1,14) в последующий период наблюде-

ния [15]. С одной стороны, это может быть связано с большей частотой назначения лекарственной терапии пациентам с СН, но нельзя исключить и то, что снижение гликемии у этих пациентов, возможно, приводит к усугублению состояния миокарда и прогрессированию СН [15]. Интересная параллель может быть проведена с ранним и преходящим ухудшением состояния глазного дна у пациентов с СД 1 типа в группе интенсивного контроля, отмеченным в исследованиях The Kroc Collaborative Study и DCCT [16, 17]. Таким образом, можно предположить, что само по себе снижение уровня глюкозы плазмы может иметь преходящее негативное влияние на функцию сердца, особенно у пациентов с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями. Следует также принимать в расчет негативное влияние развития гипогликемических состояний на сердечную функцию с учетом активации симпатической нервной системы и повышения частоты сердечных сокращений, а при повторяющихся эпизодах повышения активности свертывающей системы, помимо аритмогенного эффекта, также нарушения процессов ремоделирования левого желудочка [18].

Антидиабетические препараты и их влияние на сердечную недостаточность

Тиазолидиндионы

В отношении конкретных антидиабетических препаратов и их влияния на СН, пожалуй, наиболее очевидным является воздействие агонистов PPAR-γ рецепторов — тиазолидиндионов (ТЗД). Действительно, согласно данным рандомизированных клинических исследований — DREAM, ProACTIVE и GSK211, было отмечено достоверное повышение частоты СН. ОР в упоминаемых исследованиях составило 2,17 (95% ДИ 0,96–4,91), 1,49 (95% ДИ 1,23–1,80) и 7,03 (95% ДИ 1,60–30,96) соответственно [18]. Известно, что ТЗД могут способствовать задержке жидкости и формированию периферических отеков за счет PPAR-γ-опосредованной активации натриевых каналов клеток эпителиальной выстилки собирательных почечных канальцев, стимуляции транспортеров натрия проксимальных отделов тубулярного аппарата [19]. Снижение системной сосудистой сопротивляемости под влиянием PPAR-γ-агонистов способствует повышению перфузионного давления капиллярного кровотока и повышению экстравазации жидкости из сосудистой системы в межтканевое пространство, формированию условий для образования отеков, преимущественно на уровне нижних конечностей из-за воздействия гравитационных сил [20]. Дополнительным фактором, способствующим отеку тканей, является повышение под влиянием ТЗД концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста, способного усилить сосудистую проницаемость [21]. Таким образом, ТЗД имеют явное ограничение для назначения пациентам с признаками СН вне зависимости от степени ее тяжести. При этом существует мнение, что, поскольку

влияние ТЗД на риск развития СН связано с эффектом задержки жидкости, а не желудочковой дисфункцией, соответственно, речь может идти о более благоприятном прогнозе [22].

Инсулинотерапия

Данные по частоте развития СН при инсулинотерапии (ИТ) носят противоречивый характер. Известно, что ИТ также может приводить к задержке жидкости благодаря повышению активности ряда транспортеров натрия в почечных канальцах и, как следствие, анти-натрийуретическому эффекту [23]. Эта вероятность высока особенно в тех случаях, когда в ответ на длительную и выраженную декомпенсацию углеводного обмена впервые назначается ИТ или значительно повышается суточная доза препаратов инсулина. Комбинация ТЗД и инсулина представляет наибольший риск задержки жидкости и формирования периферических отеков. Так, если частота развития периферических отеков при назначении ТЗД или ИТ составляет около 5%, то при их комбинации отеки регистрируются в 13–16% случаев [24]. При этом, приводит ли это к увеличению риска развития СН, утверждать нельзя из-за недостаточности информации. Ряд наблюдательных исследований регистрируют повышение частоты СН и худший прогноз у пациентов, получающих ИТ [25, 26]. В то же время нельзя не учитывать тот факт, что ИТ назначается на наиболее поздних этапах прогрессирования СД2, пациентам с большей длительностью заболевания и наличием тех или иных сосудистых осложнений, как правило, пациентам старшего или пожилого возраста, имеющим более тяжелое течение сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Препараты сульфонилмочевины

Данные по влиянию лечения препаратами сульфонилмочевины 2-й генерации (ПСМ) на частоту развития СН весьма скудны и представлены всего 3 исследованиями, в каждом из которых речь идет об анализе регистра пациентов с СД2, получающих различные антидиабетические препараты, и отслежена когорта пациентов на той или иной монотерапии антидиабетическими таблетированными препаратами. В первом исследовании в Канаде получены данные по более высокой вероятности госпитализаций, связанных с СН, у пациентов на ПСМ по сравнению с метформином. Однако исследователи отмечают неоднородность выборки, в частности, наличие в большем проценте случаев среди лиц на ПСМ ишемической болезни сердца, меньшем числе случаев применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и/или блокатора рецептора ангиотензина II [27]. В другом исследовании проанализирована база данных клиники в Кливленде, и риск развития СН при сравнении ПСМ, глитазонов и метформина оказался минимальным у пациентов, получающих монотерапию метформином и идентично выше на ПСМ и ТЗД [28]. Наконец, третий анализ регистра базы данных врачей общей практики Великобритании за 1990–2005 гг. представлен данными,

где показано, что риск развития СН у пациентов с СД2, получающих лечение ПСМ, был выше на 30% (HR 1,30, ДИ 95%, 1,22–1,38) по сравнению с группой пациентов на метформине, а с учетом поправки на возраст, длительность диабета, пол более высокая вероятность развития СН на ПСМ составила 18% [28, 29]. Таким образом, во всех трех исследованиях было продемонстрировано сопоставимое с ТЗД превышение риска развития СН на фоне приема ПСМ, по сравнению с метформином. Однако следует отметить, что во всех трех исследованиях речь шла о ретроспективном анализе, что ограничивает возможность однозначного заключения. Систематический обзор наблюдательных исследований, включающих 34 000 пациентов, показал, что при наличии СН и СД2 препаратом первой линии с точки зрения антидиабетической фармакотерапии является метформин [30].

Ингибиторы ДПП-4

Препараты группы иДПП-4 в настоящий момент находятся в фокусе наибольшего внимания, поскольку завершившиеся крупные рандомизированные исследования по оценке их влияния на сердечно-сосудистые исходы продемонстрировали неожиданные результаты в отношении риска развития СН, а именно неоднородности данных по показателю частоты госпитализаций по поводу СН. Во всех трех завершившихся рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях SAVOR, EXAMINE и TECOS к получаемой пациентами антидиабетической терапии в активной группе назначались иДПП-4, а в контрольной группе — к сахароснижающей терапии плацебо. В каждом из вышеупомянутых исследований по основным первичным конечным точкам была продемонстрирована одинаковая частота развития сердечно-сосудистых событий в группах приема иДПП-4 по сравнению с плацебо [31, 32, 33]. Согласно анализу вторичных конечных точек, среди которых была выделена частота госпитализаций по поводу СН, было отмечено достоверное повышение на 27% этого показателя в исследовании SAVOR среди пациентов, принимавших саксаглиптин по сравнению с плацебо, 3,5% против 2,8% (HR 1,27, 95% ДИ 1,07–1,52; 0,007). Ряд факторов достаточно четко был ассоциирован с показателем госпитализаций по поводу СН вне зависимости от предшествующего лечения — это наличие СН в анамнезе, повышенный уровень N-терминального мозгового про-натрийуретического пептида, исходный уровень скорости клубочковой фильтрации 60 мл/мин на 1,73 м² и менее [34]. Важно отметить, что увеличение частоты госпитализаций по поводу СН происходило на раннем этапе после включения пациентов в исследование, в первые 6 и 12 месяцев и далее по убывающей, достигнув одинаковых с плацебо значений к концу исследования: через 6 месяцев частота госпитализаций по поводу СН составила 1,1% против 0,6%; ОР 1,80 (95% ДИ 1,29–2,55; p=0,001), через 12 месяцев — 1,9% против 1,3% ОР 1,46 (95% ДИ 1,15–1,88; p=0,002), к завершению исследования этот же показатель ОР составил 1,11 (p=0,31) и 1,09 (p=0,51) [34].

Таблица 1

Риск событий по данным post-hoc-анализа, в зависимости от анамнеза по сердечной недостаточности [35]

Показатель	Все пациенты		Пациенты с сердечной недостаточностью в анамнезе исходно		Пациенты исходно без сердечной недостаточности	
	Алоглиптин (n=2701)	Плацебо (n=2679)	Алоглиптин (n=771)	Плацебо (n=762)	Алоглиптин (n=1930)	Плацебо (n=1917)
Сердечно-сосудистая смерть и госпитализация из-за сердечной недостаточности, n (%)	201 (7,4)	201 (7,5)	107 (13,9)	120 (15,7)	94 (4,9)	81 (4,2)
Отношение рисков (95% ДИ)	1,00 (0,82–1,21)		0,90 (0,70–1,17)		1,14 (0,85–1,54)	
Уровень p	0,976		0,446		0,337	
P сопряженности для вида терапии и анамнеза по сердечной недостаточности			0,221			
Сердечно-сосудистая смерть*, n (%)	112 (4,1)	130 (4,9)	55 (7,1)	69 (9,1)	57 (3,0)	61 (3,2)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,85 (0,66–1,10)		0,77 (0,54–1,09)		0,92 (0,64–1,32)	
Уровень p	0,212		0,141		0,643	
P сопряженности для вида терапии и анамнеза по сердечной недостаточности			0,508			
Госпитализация из-за сердечной недостаточности, n (%)	106 (3,9)	89 (3,3)	63 (8,2)	65 (8,5)	43 (2,2)	24 (1,3)
Отношение рисков (95% ДИ)	1,19 (0,90–1,58)		1,00 (0,71–1,42)		1,76 (1,07–2,90)	
Уровень p	0,220		0,996		0,026	
P сопряженности для вида терапии и анамнеза по сердечной недостаточности			0,068			

*В анализ включены все случаи сердечно-сосудистой смерти, включая случаи смерти вследствие сердечной недостаточности, которые не были включены в анализ комбинированной конечной точки.

В исследование EXAMINE включались пациенты с очень высоким риском развития новых сердечно-сосудистых событий, это были лица, недавно перенесшие острый коронарный синдром, и препаратом интереса являлся алоглиптин. Так же, как в исследованиях SAVOR и EXAMINE, по первичным конечным точкам (смерть от сердечно-сосудистых событий; нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) группы пациентов были полностью сопоставимы: частота событий составила 11,3% на алоглиптине против 11,8% на плацебо [32].

Post-hoc оценивали две комбинированные конечные точки: смерть от всех причин и госпитализацию по поводу СН и сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН.

Post-hoc-анализ проводился по подгруппам в зависимости от анамнеза по СН исходно, включая анамнез по хронической СН до развития острого коронарного синдрома или СН, развившейся после острого коронарного синдрома, но до рандомизации, и в соответствии с квартилем исходного уровня BNP.

Примерно у 60% пациентов исходно с СН в анамнезе была СН до развития острого коронарного синдрома.

По данным post-hoc-анализа, риск развития комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти и госпитализации из-за СН был сопоставим на фоне терапии алоглиптином и плацебо как для всей когорты, так и для группы пациентов с СН в анамнезе на момент включения (табл. 1, рис. 1), несмотря на более высокую частоту событий у пациентов с СН в анамнезе. Риск повторной госпитализации по поводу СН был сопоставим в группе терапии алоглиптином и плацебо (ОР 1,05, 95% ДИ 0,82–1,34, $p=0,707$). При проведении post-hoc-анализа частоты смертности от всех причин и госпитализации по поводу СН были получены результаты, согласующиеся с данными по сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу СН (для пациентов с СН в анамнезе до рандомизации ОР 0,91, 95% ДИ 0,71–1,16, $p=0,445$; для пациентов без СН до рандомизации ОР 1,07, ДИ 0,82–1,39, $p=0,641$).

Таким образом, в исследовании EXAMINE было показано, что терапия иДПП-4 алоглиптином оказывает сходное с плацебо влияние на исходы по СН у пациентов с СД2, недавно перенесших острый коронарный синдром. В данной работе было продемонстрировано, что терапия алоглиптином не приводит ни к увеличению

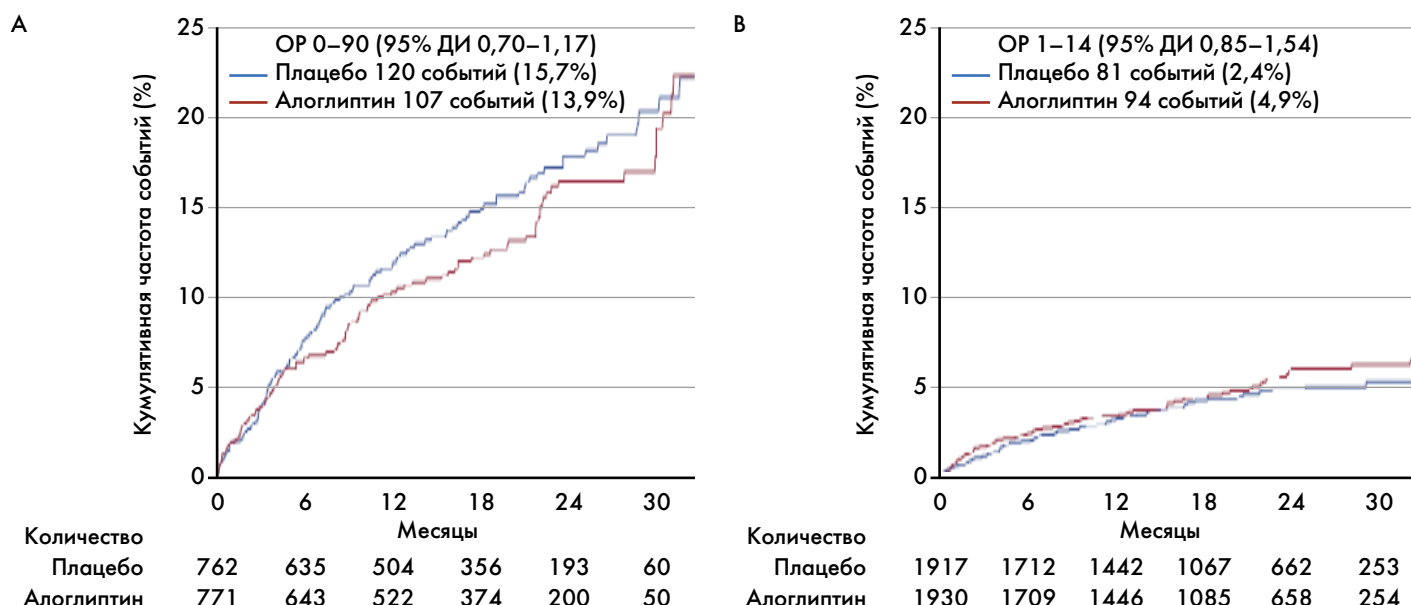


Рис. 1 Кривые Каплана-Майера для комбинированных конечных точек post-hoc-анализа [35].

(А) Пациенты с сердечной недостаточностью в анамнезе исходно – риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации из-за сердечной недостаточности. (В) Пациенты без сердечной недостаточности в анамнезе исходно – риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации из-за сердечной недостаточности. ОР = отношение рисков

сердечно-сосудистой заболеваемости или смертности, ни к ухудшению исходов по СН – эти результаты являются обнадеживающими для пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском, включая пациентов, недавно перенесших острый коронарный синдром или пациентов с СН [35].

В исследовании TECOS, где препаратом сравнения был ситаглиптин, также не было получено различий по частоте госпитализаций по поводу СН в группе ситаглиптина по сравнению с плацебо [33].

Следует упомянуть еще одно исследование, полностью посвященное вопросу влияния иДПП-4 на риск развития и прогрессирования СН, – это исследование VIVID (Vildagliptin In VentrIcular Dysfunction Diabetes). В исследование включались пациенты с симптоматической систолической СН с фракцией выброса менее 35%, 128 пациентов с СД2, получающих лечение вилдаглиптином, и 125 человек с СД2 на плацебо. По частоте развития новых сердечно-сосудистых событий была продемонстрирована полная идентичность у 18% на вилдаглиптине и 17,6% на плацебо. Не было отмечено различий по первичной конечной точке – показателю фракции выброса левого желудочка, отмечено снижение уровня мозгового натрийуретического пептида в обеих группах, причем в большей степени в группе на вилдаглиптине, при этом отмечено повышение диастолического и систолического объема левого желудочка в группе на вилдаглиптине по сравнению с плацебо [36]. К большому сожалению, результаты этого исследования были лишь представлены, но не опубликованы, что затрудняет более детальное рассмотрение причинно-следственных факторов и интерпретацию данных.

Данные крупных регистров, основанных на анализе частоты развития сердечно-сосудистых событий и СН при лечении пациентов с СД2 иДПП-4 в сравнении

с другими антидиабетическими препаратами, показали сопоставимую частоту развития сердечно-сосудистых событий и госпитализаций, связанных с СН [37]. Таким образом, вопрос о влиянии иДПП-4 на развитие или течение СН на основании имеющихся данных остается открытым. Тем не менее, имеющиеся разноречивые данные стали поводом для выдвижения различных гипотез или причин, которые могли бы быть объяснением данным явлениям или стали бы предметом дальнейшего, более тщательного изучения. Очевидно, что во всех трех крупных рандомизированных исследованиях частота госпитализаций по поводу СН не являлась первично предопределенной точкой оценки. Соответственно, могла быть определенная неоднородность между группами в отношении симптоматических форм СН уже на исходном этапе, что и определило различия по необходимости госпитализаций в разных группах. В исследовании SAVOR было зарегистрировано небольшое, но достоверное превышение по частоте гипогликемий в группе добавления к антидиабетической терапии саксаглиптина по сравнению с группой плацебо. Последствия гипогликемии, как известно, могут влиять на течение СН, появление симптомов СН и, следовательно, необходимость госпитализации. В частности, это может быть связано с активацией симпатической и ангиотензин-альдостероновой системы, особенно в тех случаях, когда речь идет о повторяющихся эпизодах у пациентов группы высокого риска [38]. Следует, однако, отметить, что повышение частоты гипогликемий было отмечено только в группе комбинированного приема саксаглиптина и ПСМ, при этом субанализ именно этой подгруппы пациентов не показал различий по частоте госпитализаций по поводу СН [31]. Еще одним возможным фактором, влияющим на возможный эффект иДПП-4 на течение СН, может являться их нивелирующее влияние на действие

ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. В этом плане интерес представляет исследование, в котором назначение ситаглиптина в комбинации с большими дозами эналаприла (20 мг) пациентам с метаболическим синдромом приводило к парадоксальному повышению артериального давления, увеличению частоты сердечных сокращений и концентрации норадреналина [39]. Предполагаемые механизмы, объясняющие данный феномен, могут быть связаны с нарушением деградации субстанции Р или нейропептида Y, которые являются субстратами для ДПП-4. Это приводит к опосредованному симпатической нервной системой повышению сосудистого тонуса и сосудосуживающему эффекту [39]. Стоит отметить, что результаты исследования TECOS не подтвердили данный феномен; на достаточно крупной выборке пациентов была показана полная нейтральность ситаглиптина как в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий, частоты госпитализаций по поводу СН, так и показателям динамики артериального давления и частоты сердечных сокращений, в том числе в группе пациентов, получающих относительно высокие дозы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [33].

Агонисты рецепторов ГПП-1

Что касается агонистов рецептора глюкагонподобного пептида 1 (ГПП-1), то, согласно результатам первого завершившегося крупного рандомизированного исследования ELIXA, где предметом интереса являлся препарат ликсесенатид, была показана сопоставимая частота развития сердечно-сосудистых событий, так же, как не было отмечено различий по показателям частоты госпитализаций по поводу СН в группе на ликсесенатиде по сравнению с плацебо [40].

Ингибиторы котранспортеров натрия-глюкозы 2 (SGLT-2)

В отношении еще одного нового класса антидиабетических препаратов ингибиторов котранспортеров натрия-глюкозы 2 (SGLT-2) имеются интересные предварительные данные относительно более низкой частоты госпитализаций по поводу СН по сравнению с другими антидиабетическими препаратами, в частности данные исследований 2/3 фазы препарата дапаглифлозин показали снижение этого показателя на 64% (ОР 0,36, 95% ДИ 0,16–0,84) [41]. Есть механистическое объяснение данному явлению, и связано оно с тем, что применение ингибиторов натрий-глюкозных транспортеров 2 типа приводит к сокращению объема циркулирующей жидкости, за счет диуретического действия, как следствие — повышению уровня гематокрита примерно на 3%, а также умеренному снижению артериального давления. Это могло бы рассматриваться с точки зрения определенного преимущества именно с точки зрения влияния на динамику течения СН. В случае с ингибиторами SGLT-2 важна высокая селективность данных препаратов именно в отношении SGLT-2, так как для обеспечения энергетических потребностей миокарда достаточно важ-

ную роль играют транспортеры глюкозы GLUT1, GLUT4 и SGLT-1. Причем показано, что экспрессия SGLT1 на кардиомиоцитах достаточно развита [42], а в условиях ишемии она возрастает 2–3 раза [43]. Таким образом, ингибирование транспортного белка SGLT-1 крайне нежелательно и может негативно сказаться на энергетическом обеспечении кардиомиоцитов глюкозой, соответственно, большинство современных субстанций, лежащих в основе препаратов группы SGLT-2, должны соответствовать требованиям селективности в отношении SGLT-2. Предстоящие результаты крупных рандомизированных клинических исследований препаратов группы ингибиторов SGLT-2 ожидаются с большим интересом не только в аспекте данных по сердечно-сосудистым исходам, но и в отношении динамики состояния СН у пациентов с СД2, получающих лечение ингибиторами SGLT-2 по сравнению с плацебо.

Заключение

На современном этапе развития диабетологии изменились приоритеты в планировании и проведении масштабных рандомизированных исследований. Результаты исторических исследований UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT и пр. показали важную роль достижения контроля гликемии в предупреждении развития и прогрессирования хронических осложнений СД2. Вместе с этим, гипогликемии и прибавка массы тела, а также сложные патофизиологические механизмы развития и прогрессирования СД2, ограничивающие возможность оптимального долгосрочного лечения, привели к созданию новых антидиабетических препаратов патогенетической направленности. Возник вопрос о безопасности, и прежде всего кардиоваскулярной, новых антидиабетических препаратов. Американским агентством по безопасности лекарственных препаратов и продуктов питания FDA были определены требования к фармпроизводителям, согласно которым, антидиабетический препарат может быть зарегистрирован для применения в реальной клинической практике на основании данных не только о достаточном сахароснижающем потенциале (динамика HbA_{1c} не менее 0,6%), но и при условии сердечно-сосудистой и общей безопасности. Были обозначены основные конечные точки, связанные с сердечно-сосудистыми исходами, так называемые MACE (major cardiovascular events): это частота летальных исходов, связанных с сердечно-сосудистыми событиями, нефатальным ИМ и нефатальным инсультом. К сожалению, в перечень MACE не были включены конечные точки по СН, что привело к тому, что в большинстве крупных рандомизированных клинических исследований СН включали в качестве вторичного критерия оценки исходов или комбинированной вторичной конечной точки. Таким образом, на основании данных, полученных в ходе этих исследований, не представляется возможным получение полноценной информации, а следовательно, нет оснований для формулировки однозначных выводов. Полученные данные

лишь свидетельствуют о высокой актуальности исследований в области изучения взаимосвязи между течением СД2 и СН, а также дифференцированном подходе в выборе антидиабетической терапии с учетом наличия высокого риска развития СН у пациентов с СД2.

Дополнительная информация

Сокращения названий исследований

DCCT – Diabetes Control and Complications Trial

ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular Disease

VADT – Veterans Affairs Diabetes Trial

KROC – The Kroc Collaborative Study Group. Diabetic retinopathy after two years of intensified insulin treatment.

DREAM – Diabetes Reduction Assessment With Ramipril and Rosiglitazone Medication

ProACTIVE – PROspective Pioglitazone Clinical Trial In MacroVascular Events

GSK211 – A 52-week double-blind study of the effect of rosiglitazone on cardiovascular structure and function in subjects with type 2 diabetes mellitus and congestive heart failure

SAVOR-TIMI 53 – Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53

EXAMINE – EXAmination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care

TECOS – Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin

ELIXA – Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With Lixisenatide

VIVID – Vildagliptin In Ventricular Dysfunction Diabetes

Информация о финансировании

Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена на личные средства авторов.

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы | References

- International Diabetes Federation. 7th edition Diabetes Atlas. 2015. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- Seshasai SR, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa1008862
- Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1514-1523. doi: 10.1056/NEJMoa1310799
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974;34(1):29-34. doi: 10.1016/0002-9149(74)90089-7
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837-853. doi: 10.1016/s0140-6736(98)07019-6
- MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1377-1385. doi: 10.1093/eurheartj/ehn153
- Bell DSH. Heart Failure: The frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2433-2441. doi: 10.2337/diacare.26.8.2433
- Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100(10):1134-1146. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1134
- Chou E. Decreased Cardiac Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors in Insulin-Resistant and Diabetic States: A Possible Explanation for Impaired Collateral Formation in Cardiac Tissue. *Circulation*. 2002;105(3):373-379. doi: 10.1161/hc0302.102143
- Stone PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(1):49-57. doi: 10.1016/0735-1097(89)90053-3
- Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405
- Control G, Turnbull FM, Abraira C, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2288-2298. doi: 10.1007/s00125-009-1470-0
- Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *Am Heart J*. 2006;151(1):91. doi: 10.1016/j.ahj.2005.10.008
- Tomova GS, Nimbal V, Horwich TB. Relation between hemoglobin a(1c) and outcomes in heart failure patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2012;109(12):1767-1773. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.02.022
- Maru S, Koch GG, Stender M, et al. Antidiabetic Drugs and Heart Failure Risk in Patients With Type 2 Diabetes in the U.K. Primary Care Setting. *Diabetes Care*. 2004;28(1):20-26. doi: 10.2337/diacare.28.1.20
- Diabetic Retinopathy After Two Years of Intensified Insulin Treatment. *JAMA*. 1988;260(1):37. doi: 10.1001/jama.1988.03410010045032
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986. doi: 10.1056/NEJM199309303291401
- Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *The Lancet*. 2015;385(9982):2107-2117. doi: 10.1016/s0140-6736(14)61402-1
- Guan Y, Hao C, Cha DR, et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med*. 2005;11(8):861-866. doi: 10.1038/nm1278
- Karalliedde J, Buckingham RE. Thiazolidinediones and their Fluid-Related Adverse Effects. *Drug Saf*. 2007;30(9):741-753. doi: 10.2165/00002018-200730090-00002
- Emoto M, Fukuda N, Nakamori Y, et al. Plasma concentrations of vascular endothelial growth factor are associated with peripheral oedema in patients treated with thiazolidinedione. *Diabetologia*. 2006;49(9):2217-2218. doi: 10.1007/s00125-006-0313-5
- Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *The Lancet*. 2007;370(9593):1129-1136. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61514-1
- Horita S, Seki G, Yamada H, et al. Insulin resistance, obesity, hypertension, and renal sodium transport. *Int J Hypertens*. 2011;2011:391762. doi: 10.4061/2011/391762
- Raskin P, Rendell M, Riddle MC, et al. A Randomized Trial of Rosiglitazone Therapy in Patients With Inadequately Controlled Insulin-Treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1226-1232. doi: 10.2337/diacare.24.7.1226
- Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(1):65-75. doi: 10.1093/eurheartj/ehi555
- Mangiavacchi M, Gasparini M, Genovese S, et al. Insulin-treated type 2 diabetes is associated with a decreased survival in heart failure patients after cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(11):1425-1432. doi: 10.1111/j.1540-8159.2008.01206.x
- McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(7):703-708. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.05.013
- Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type

- 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol.* 2009;46(2):145-154. doi: 10.1007/s00592-008-0090-3
29. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ.* 2009;339:b4731. doi: 10.1136/bmj.b4731
30. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):395-402. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162
31. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317-1326. doi: 10.1056/NEJMoa1307684
32. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327-1335. doi: 10.1056/NEJMoa1305889
33. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232-242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352
34. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation.* 2014;130(18):1579-1588. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389
35. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet.* 2015;385(9982):2067-2076. doi: 10.1016/s0140-6736(14)62225-x
36. McMurray J. The vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes trial (VIVID). Proceedings of the European Heart Failure Congress. Lisbon, Portugal; 2013.
37. Yu OHY, Filion KB, Azoulay L, et al. Incretin-Based Drugs and the Risk of Congestive Heart Failure. *Diabetes Care.* 2015;38(2):277-284. doi: 10.2337/dc14-1459
38. Robert P. Hoffman BSP. Sympathetic Mechanisms of Hypoglycemic Counterregulation. *Curr Diabetes Rev.* 2007;3(3):185-193. doi: 10.2174/157339907781368995.
39. Marney A, Kunchakarra S, Byrne L, Brown NJ. Interactive hemodynamic effects of dipeptidyl peptidase-IV inhibition and angiotensin-converting enzyme inhibition in humans. *Hypertension.* 2010;56(4):728-733. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156554
40. Pfeffer MA, et al. The evaluation of lixisenatide in acute coronary syndrome—the results of the ELIXA trial. Symposium at the 75th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; Boston, MA; June 8, 2015.
41. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. Dapagliflozin BMS-512148. Dec 12, 2013. Available from: <http://www.fda.gov/downloads>.
42. Zhou L, Cryan EV, D'Andrea MR, et al. Human cardiomyocytes express high level of Na⁺/glucose cotransporter 1 (SGLT1). *J Cell Biochem.* 2003;90(2):339-346. doi: 10.1002/jcb.10631
43. Banerjee SK, McGaffin KR, Pastor-Soler NM, Ahmad F. SGLT1 is a novel cardiac glucose transporter that is perturbed in disease states. *Cardiovasc Res.* 2009;84(1):111-118. doi: 10.1093/cvr/cvp190

Информация об авторах [Authors Info]

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036, Moscow, Russia]; eLibrary SPIN: 9815-7509; ORCID: 0000-0001-6581-4521; E-mail: galstyangagik964@gmail.com.

Гиляров Михаил Юрьевич, д.м.н., доцент [Mikhail Y. Gilyarov, MD, PhD, assistant professor]; eLibrary SPIN: 7713-6726; ORCID: 0000-0002-2779-4416.

Цитировать:

Галстян Г.Р., Гиляров М.Ю. Сердечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: влияние антидиабетической терапии // Сахарный диабет. — 2016. — Т. 19. — №3. — С. 229-236. doi: 10.14341/DM2003451-57

To cite this article:

Galstyan GR, Gilyarov MY. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycemic drug therapy. *Diabetes mellitus.* 2016;19(3):229-236. doi: 10.14341/DM2003451-57