

СХІДНОЄВРОПЕЙСЬКИЙ ЖУРНАЛ ВНУТРІШНЬОЇ ТА СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

ВОСТОЧНОЕВРОПЕЙСКИЙ ЖУРНАЛ
ВНУТРЕННЕЙ И СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

Засновники

Харківська медична академія післядипломної освіти,
Харківська обласна організація «Асоціація лікарів
загальної практики — сімейної медицини»

Рекомендовано до друку

Вченою радою
Харківської медичної академії післядипломної освіти
(Протокол №2 від 28.02.2020 р.)

Заснований у 2014 року

Виходить 2 рази на рік

Свідоцтво про державну реєстрацію

друкованого засобу масової інформації
серія KB 322107-12007117 від 25.03.2016 р.

Науково-практичний журнал з дистанційної освіти

Журнал внесено в міжнародні наукометричні системи: Cross Ref, Index Copernicus, Academic Resource Index, WorldCat, Scientific Indexing Services, DRJI, ROAD, Citefactor, Open Academic Journals Index, Global Impact Factor, ESCI, Universal Impact Factor, Science Index, Google Scholar, база даних «Наукова періодика України».

Відповідальний секретар Двояшкіна Ю.І., Ю.К. Сікало

Заст. відповідального секретаря

Хоменко Л.О., Журавльова А.К., Н.А. Лопіна

Розробники та модератори сайту журналу

Н.А. Лопіна, Т.А. Рогачова

Дизайн обкладинки В.В. Кулик

Комп'ютерна верстка О.А. Ільїна

Ум. друк. арк. 12,00.

Електронна адреса журналу:

<http://www.internalmed-journal.in.ua/>

Для кореспонденції: teraprevm@med.edu.ua

ФАКТ

Видавництво «ФАКТ»

61166, Харків, вул. Бакуліна, 11, оф. 2-26

Тел./факс: (057) 760-47-16, 756-43-75

E-mail: publish_fakt@ukr.net

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3172 від 22.04.2008.

Виготовлено у ФОП В. Є. Гудзинський

Україна, 61072, м. Харків, вул. 23-го Серпня, 27.

Тел./факс: (057)340-52-26.

THE EAST EUROPE JOURNAL OF INTERNAL AND FAMILY MEDICINE

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань
України з медичних наук Додаток 1 до наказу N 409
від 17.03.2020 р.

Керівник проекту

Хвисяк О.М.

Шеф-редактор

Корж О.М.

Головний редактор

Опарін О.А.

Заступники головного редактора

Журавльова Л.В., Лаврова Н.В.

Редколегія:

Алієв Д.А. (Азербайджан), Бабак О.Я., Біловол О.М.
Білоусова О.Ю., Благовещенська А.В., Бойко В.В.,
Болотна Л.А., Георгіянц М.А., Долуда С. М.,
Железнякова Н.М., Звягінцева Т.Д., Касьянова О.М.,
Корж М.О., Кочужева М.М., Кочуев Г.І., Краснокутський С.В.,
Марченко В.Г., Михайлов Б.В., Опарін А.Г.,
Пасієшвілі Л.М., Робак І.Ю., Скрипник І.М., Сосін І.К.,
Фадєєнко Г.Д., Фролова Т.В., Харченко Н.В., Хвисяк М.І.,
Яременко О.Б.

Редакційна рада:

Абдулаєв Р.Я. (Харків), Алієв А.Д. (Азербайджан),
Березняков І.Г. (Харків), Більченко О.В. (Харків),
Бодня К.І. (Харків), Бука С. (Латвія), Волосовець О.П.
(Київ), Волошина О.Б. (Одеса), Гарюк Г.І. (Харків),
Гірка В.Д. (Харків), Грищенко О.В. (Харків), Жаловага А.С.
(Польща), Імонов М.С. (Таджикістан), Калда Р. (Естонія),
Козідубова В.М. (Харків), Кокко С. (Фінляндія),
Лабаш П. (Словаччина), Літовченко Т.А. (Харків),
Майкова Т.В. (Дніпропетровськ), Матюха Л.М. (Київ),
Немец Ю. (Словаччина), Ніколенко Є.Я. (Харків),
Орновський М. (Польща), Орловський В.Ф. (Суми),
Пархоменко Л.К. (Харків), Сабіров Д.М. (Узбекістан),
Сенаторова Г.С. (Харків), Сергієнко О.І. (Харків),
Свінціцький А.С. (Київ), Сидорчук Л.П. (Чернівці),
Хіміон Л.В. (Київ), Шадманов А.К. (Узбекістан), Шамсієв А.М.
(Узбекістан), Швець О.В. (Київ), Шекера О. Г. (Київ)

Зміст

ПИТАННЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ. СИМПОЗІУМ	
<i>Проф. Л.К. Пархоменко, проф. Л.А. Страшок, доц. Е.М. Завеля, доц. М.Ю. Ісакова, доц. А.В. Єщенко</i> Оцінка фізичного та статевого розвитку підлітків в практиці сімейного лікаря.	4
ПИТАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ. СИМПОЗІУМ	
<i>Проф. О.М. Корж, канд. мед. наук. І.В. Корж</i> Діагностика та лікування пацієнта з болем у спині.	13
ПИТАННЯ КАРДІОЛОГІЇ. СИМПОЗІУМ	
<i>Доктор мед. наук Т.М. Тихонова, ас. О.Ю. Бичкова, ас. Т.С. Бутова, А.С. Внукова</i> Міокардіальні м'язові містки коронарних артерій: діагностика і лікування у практиці сімейного лікаря	18
ПИТАННЯ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ. СИМПОЗІУМ	
<i>Проф. Л.В. Журавлева, Н.В. Сокольникова, Т.А. Рогачева</i> Сердечная недостаточность у больных диабетической кардиомиопатией: современные методы лечения.	22
ПИТАННЯ ІСТОРІЇ МЕДИЦИНИ. ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ	
<i>Президент Украинской Академии Истории Медицины, проф. А.А. Опарин</i> Медицинские факультеты Средневековых университетов: История. Система управления. Особенности преподавания.	28
ПИТАННЯ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ	
<i>Доц. Н.М. Кириченко</i> Рівні біомаркерів системного запалення у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням в залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу	43
ПИТАННЯ ІСТОРІЇ МЕДИЦИНИ. ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ	
<i>Доц. Н.Є. Філіпенко</i> Віталій Миколайович Бокаріус — славетний продовжувач великої династії.	48
ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я. ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ	
<i>І.В. Бобина, канд. мед. наук В.И. Кравцова</i> В.П. Бобин — врач-распорядитель бесплатных лечебницы и больницы Харьковского медицинского общества	52
ПИТАННЯ ІСТОРІЇ ТЕРАПІЇ. ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ	
<i>Проф. К.К. Васильев</i> Терапевты — политические эмигранты. (Из истории послеоктябрьского исхода)	58
ПИТАННЯ НЕВРОЛОГІЇ. ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ	
<i>К.м.н. Е.В. Лekomtseva</i> Клинико-параклинические показатели эффективности применения препаратов метаболической группы в комплексной терапии больных с отдаленными последствиями закрытой черепно-мозговой травмы	64

Contents

THE QUESTION OF THE FAMILY MEDICINE. SYMPOSIUM	
<i>Prof. L.K. Parkhomenko, prof. L.A. Strashok, PHD E.M. Zavelya, PHD M.Yu. Isakova, PHD A.V. Yeshchenko</i> Assessment of physical and sexual development of adolescents in the practice of a family doctor.	4
THE QUESTION OF THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS. SYMPOSIUM	
<i>Prof. Korzh O.M., PHD Korzh I.V.</i> Diagnosis and treatment of a patient with back pain.	13
THE QUESTION OF THE CARDIOLOGY. SYMPOSIUM	
<i>PHD T.M. Tykhonova, PHD O.Yu. Bychkova, PHD T.S. Butova, A.S. Vnukova</i> Myocardial muscle coronary arteries: diagnosis and treatment in the practice of a family doctor.	18
THE QUESTION OF THE ENDOCRINOLOGY. SYMPOSIUM	
<i>Prof. L.V. Zhuravlyova, N.V. Sokolnikova, T.A. Rogachova</i> Heart failure in patients with diabetic cardiomyopathy: modern methods of treatment	22
THE QUESTION OF THE HISTORY OF MEDICINE. THE ORIGINAL STUDY	
<i>President of the Ukrainian Academy of Medical History, prof. A.A. Oparin</i> Medical faculties of medieval universities: history, structure, features of tuition	28
THE QUESTIONS OF THE COMORBID PATHOLOGY. THE ORIGINAL STUDY	
<i>PHD N.M. Kyrychenko</i> Biomarker of systemic inflammation in women with arterial hypertension and obesity, depending on the presence of type 2 diabetes.	43
THE QUESTION OF THE HISTORY OF MEDICINE. THE ORIGINAL STUDY	
<i>Nataliia Ye. Filipenko PhD in Law, Docent</i> Vitalii Mykolaiiovych Bokarius is the great dynasty glorious successor	51
THE QUESTION OF THE HEALTH CARE ORGANIZATIONS. THE ORIGINAL STUDY	
<i>I. Bobina, MD, PHD V. Kravtsova</i> V.P. Bobin — managing doctor of the free hospital and hospital of the Kharkov medical society	52
THE QUESTION OF THE HISTORY OF THERAPY. THE ORIGINAL STUDY	
<i>Prof. K.K. Vasyliiev</i> Therapists are political refugees. (From the history of the post-October exodus)	58
THE QUESTION OF THE NEUROLOGY. THE ORIGINAL STUDY	
<i>MD, PhD Y. Lekomtseva</i> Clinical and paraclinical data of the efficacy of metabolic group drugs using in the complex treatment of the patients with long-term consequences after mild closed traumatic brain injury.	64



**Проф. Л.В. Журавлева, Н.В. Сокольникова,
Т.А. Рогачева**

Харьковский национальный медицинский университет
Кафедра внутренней медицины № 3 и эндокринологии

Сердечная недостаточность у больных диабетической кардиомиопатией: современные методы лечения

Общеизвестным фактом является то, что сахарный диабет (СД) является фактором риска формирования и прогрессирования сердечной недостаточности (СН). Риск развития хронической СН (ХСН) у больных СД в 2,5 раза выше, чем у лиц без диабета [34].

Развитие ХСН у больных СД лишь частично объясняется увеличенным риском атеросклеротических и сердечно-сосудистых осложнений. Отягчающее действие СД 2 типа (СД-2) на развитие и прогноз ХСН обусловлено рядом тесно связанных между собой механизмов, среди которых модуляция сигнальных путей инсулина и митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, накопление конечных продуктов избыточного гликолиза и липидов, активация провоспалительного звена иммунитета [35, 36].

Ситуацию значительно осложняет частое присутствие избыточной массы тела у таких пациентов, что с геометрической прогрессией ускоряет формирование сердечно-сосудистых заболеваний, и, в первую очередь, развитие самостоятельного специфического диабетического поражения миокарда — диабетической кардиомиопатии (ДКМП).

В 1972 году Shirley Rubler и коллегами отчетливо выраженная, не зависящая от атеросклероза и гипертонии, кардиомиопатия была определена как ДКМП. В последнее время более распространенным фенотипом ДКМП стал так называемый рестриктивный тип — с наличием диастолической дисфункции миокарда левого желудочка (ДД), с СН с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

За прошедшие 50 лет с момента первого описания ДКМП предпринимались неоднократные попытки разработать методы борьбы с фиброзом миокарда

при СД-2. Связь фиброза миокарда с плохим гликемическим контролем и давностью диабета уже давно стала очевидной для медицинского научного сообщества. Были разработаны и внедрены современные методы диагностики СД-2, введено в практику раннее назначение противодиабетической терапии.

Неожиданным для научного мира стало то, что жесткий контроль гликемии с помощью инсулина и препаратов сульфонилмочевины не приводит к ожидаемому снижению риска тяжелой СН и сердечно-сосудистой смерти при СД-2. Была выявлена проблема инсулинорезистентности (ИР) и дефицита энергии в миокарде, однако улучшение чувствительности к инсулину и доставки субстратов энергии с помощью агонистов PPAR-γ (глитазонов) не принесло ожидаемой пользы. Эффективным и безопасным средством ранней профилактики и длительного лечения СН при СД-2 оказался метформин. Однако применение одного метформина лишь незначительно снизило распространенность тяжелой СН при СД-2. Также в течение последнего десятилетия была исследована и внедрена в практику новая группа препаратов, которая борется с гипергликемией и перегрузкой клеток натрием и кальцием — агонисты натриевого глюкозотранспортера SGLT2, однако их роль в снижении риска тяжелой СН все еще требует дальнейшего изучения [4, 5, 7].

Влияние противодиабетических препаратов на риск развития сердечно-сосудистых осложнений изучается во все большем количестве клинических исследований СД-2. Некоторые из этих лекарств имеют полезные сердечно-сосудистые эффекты независимо от снижения уровня глюкозы крови. Следовательно, представляет интерес возможность использования противодиабетических препаратов для

лечения СН. Здесь мы суммируем основные вопросы, предоставляя обзор доступных данных.

Метформин

Метформин ингибирует глюконеогенез в гепатоцитах, одновременно улучшая использование глюкозы в качестве источника энергии. Параллельно снижается синтез липидов и холестерина в печени, и, таким образом, метформин борется с неалкогольной жировой болезнью печени и дислипидемией. Известно, что триггером глюконеогенеза и липидогенеза в печени является высокий уровень аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в клетках печени. Метформин же снижает выработку АТФ в гепатоцитах и за счет этого угнетает синтез глюкозы и липидов гепатоцитами. Очевидно, что метформин снижает риск перегрузки миокарда глюкозой и свободными жирными кислотами (СЖК) [12].

Таким образом, умеренные дозы метформина полезны, а излишне высокие могут оказать негативный эффект на миокард за счет снижения выработки энергетических субстратов (АТФ) [12].

Метформин снижает риск сердечно-сосудистых осложнений при хронической ишемической болезни (ИБС) независимо от наличия диабета. Пациенты, которые длительно принимали метформин, в случае инфаркта миокарда, как правило, имеют меньшие размеры повреждения [20]. Это связано с тем, что метформин улучшает чувствительность к инсулину, а это означает большую активность эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и большую утилизацию глюкозы кардиомиоцитами (при хронической ишемии желателен сдвиг метаболизма миокарда в сторону большего окисления глюкозы и уменьшения окисления СЖК — так как глюкоза требует меньше кислорода для окисления и в условиях дефицита кислорода быстрее окисляется и дает больше АТФ, чем СЖК. СЖК в такой ситуации выигрывают, если нет хронической ишемии, но в условиях ИР с дефицитом синтеза NO и ДД отсутствие ишемии маловероятно [18]. Кроме того, за счет улучшения микроциркуляции, диастолической функции и производства энергии в миокарде метформин замедляет прогрессирование СН, уменьшает развитие фиброза миокарда, таким образом снижая риск жизнеугрожающих аритмий, в том числе еще до развития СД-2, на стадии предиабета [13].

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) Crowley M.J. et al. (2017), метформин снизил смертность и возникновение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД-2, положительные результаты были подтверждены когортными исследованиями и метаанализом [14].

Соответственно, метформин рекомендуется в качестве терапии первой линии для лечения СД-2 у пациентов с СН в соответствии с действующими рекомендациями Европейского Общества Кардиологов (ESC) (класс II а, уровень доказательности С) [15].

Однако не следует применять чрезмерные дозы метформина, так как они замедляют работу митохондрий по окислению субстратов и синтезу АТФ и

повышают поступление глюкозы в клетки. Сочетание снижения окислительной активности митохондрий и повышенного поступления субстрата (глюкозы) может привести к усилению проявлений СН. Безусловно, низкие и умеренные дозы метформина тренируют миокард работать в условиях небольшого дефицита АТФ и позволяют ему более эффективно захватывать глюкозу, что является метаболически более выгодным в условиях хронической ишемии. Таким образом миокард более эффективно приспосабливается к условиям хронической ИБС и СН прогрессирует медленнее, однако большие дозы метформина при выраженной ишемии и в острый период ухудшения кровоснабжения миокарда могут нанести вред по понятным причинам [12, 13].

Глитазоны

Глитазоны противопоказаны для лечения СД-2 у пациентов с СН (класс III, уровень доказательности А) [15].

Глитазоны улучшают чувствительность к инсулину с помощью активации ядерного рецептора PPAR-γ. В небольших дозах данные препараты улучшают обмен глюкозы в кардиомиоцитах. Но в умеренных и высоких дозах за счет преодоления защитной компенсаторной ИР глитазоны могут вызвать перегрузку кардиомиоцитов глюкозой с развитием глюкозотоксичности. По сути, глитазоны приводят к перегрузке субстратом, что вызывает компенсаторное снижение окисления субстратов, накопление токсических продуктов промежуточного обмена, которые вызывают метаболический хаос внутри клеток и могут привести к существенному нарушению функции клеток и даже апоптозу [16—19]. Эти препараты улучшают показатели анализов крови, уменьшая гипергликемию и гиперинсулинемию, однако не всегда улучшают состояние внутренних органов, а скорее усиливают СН и вызывают остеопороз [19, 20].

Основным эффектом глитазонов является смещение утилизации СЖК в сторону жировой ткани и в сторону от других тканей, что вызывает эффект «липидного обкрадывания», который, в свою очередь, улучшает утилизацию глюкозы, однако жизненно важные органы, в первую очередь сердце, почки и мозг, на 70% зависят от СЖК как субстратов энергии, и при СД-2 этот процент увеличивается, таким образом, синдром липидного обкрадывания может быть нежелательным [19, 20].

Мета-анализ исследований глитазонов показал, что розиглитазон обладает повышенным риском острого инфаркта миокарда и СН, с или без повышенного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Частота возникновения СН действительно увеличивалась при использовании розиглитазона, что привело к тому, что Европейское агентство по лекарственным средствам рекомендовало приостановить действие лицензии на препарат в 2010 году [15, 19]. Препарат увеличивал риск эпизодов ухудшения СН, но снижение комбинированной конечной точки сохранялось у всех пациентов с тяжелой СН [20]. В метаанализе пиоглитазон увеличивал риск СН, од-

нако без увеличения общей конечной точки смерти, инфаркта миокарда или мозгового инсульта [18]. Эти данные приводят к концепции, что ухудшение СН является классовым эффектом глитазонов [19]. В этом контексте в Руководстве ESC по СН отмечается, что глитазоны противопоказаны для лечения СД-2 у пациентов с СН (класс III, уровень доказательности A) [15].

Инкретины

Инкретины: агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) представляет собой кишечный гормон, который высвобождается в ответ на прием пищи и воспалительные стимулы [21]. Активация рецепторов ГПП-1 вызывает увеличение выработки инсулина, снижение моторики желудка и уменьшение аппетита, что ведет к недопущению постпрандиальной гипергликемии. Дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) расщепляет ГПП-1 до неактивного метаболита ГПП-1, чтобы не допустить чрезмерное повышение инсулина и замедление моторной активности желудка. У пациентов с СД-2 может наблюдаться недостаточное выделение ГПП-1 после приема пищи, что обуславливает целесообразность применения препаратов группы инкретинов [21].

Общим эффектом инкретинов является увеличение высвобождения инсулина поджелудочной железой. Это способствует как устранению постпрандиальной гипергликемии, так и улучшению биодоступности оксида азота, поскольку инсулин является известным стимулятором eNOS, кроме того, улучшая обмен глюкозы в кардиомиоцитах, инсулин улучшает работу глюкозозависимого Ca^{2+} насоса. При этом лишний Ca^{2+} вовремя удаляется из цитоплазмы после мышечного сокращения, что улучшает дистролическое расслабление и кровоток в миокарде, снижает риск жизнеугрожающих аритмий; кроме того, за счет улучшения обмена глюкозы и Ca^{2+} улучшается работа митохондрий по выработке АТФ, соответственно, улучшается сократительная способность миокарда и снижается риск апоптоза [21].

Однако увеличение выделения инсулина не всегда идет на пользу миокарду, ведь чрезмерные дозы инсулина могут преодолеть защитную адаптивную ИР миокарда и вызвать внутриклеточную перегрузку глюкозой — внутриклеточную гипергликемию при нормальном уровне глюкозы в крови — и, таким образом, вызвать глюкозотоксичность, которая вызывает гибель не только β -клеток поджелудочной железы, но и апоптоз кардиомиоцитов, фиброз миокарда [22]. Несмотря на нормализацию уровня глюкозы в крови и улучшение чувствительности к инсулину, мы будем наблюдать такой же эффект, как при гипергликемии: развитие дилатационного типа ДКМП со снижением сократительной функции миокарда. Таким образом, ИР может быть защитной, компенсаторной, и не всегда следует слишком активно бороться с ней. В исследованиях FIGHT и LIVE у пациентов с СН со сниженной сократимостью левого

желудочка с СД-2 или без него лираглутид усиливал неблагоприятные сердечно-сосудистые события по сравнению с плацебо [24, 25].

В условиях умеренной хронической ишемии миокарда у стабильных больных аГПП-1 лираглутид и эксенатид улучшают поглощение глюкозы миокардом, а ведь она является энергетически и метаболически более выгодным субстратом в условиях хронической ишемии, так как требует на 14% меньше кислорода для полноценного окисления и в условиях гипоксии дает больше АТФ, чем СЖК. Плюс аГПП-1 улучшают микрососудистую и диастолическую функцию за счет улучшения инсулин-опосредованной работы eNOS и улучшения работы глюкозозависимого кальциевого насоса соответственно. Однако при СН со сниженной фракцией выброса лучше не применять инкретины, так как они преодолевают защитную адаптивную ИР и вызывают перегрузку миокарда глюкозой с развитием высокого риска апоптоза, фиброза, неэффективного синтеза АТФ с развитием энергетического голода [24—26].

В отличие от аГПП-1, иДПП-4 не показали результатов в виде улучшения микрососудистой и диастолической функции миокарда при СН, несмотря на то, что иДПП-4, особенно ситаглиптин, эффективно снижали уровень глюкозы за счет увеличения уровня инсулина. Мета-анализы РКИ показали повышение риска СН на 14%, и Управление Продовольствия и Медикаментов США (FDA) добавил предупреждение о возможном ухудшении риска СН на фоне приема этих препаратов [15, 23].

Увеличение уровня инсулина не обладает положительным эффектом, если вызывает перегрузку клеток глюкозой, преодолевая защитную ИР. Возможно, снижение секреции инсулина после приема пищи до определенной степени является защитным механизмом и не всегда стоит преодолевать его стимулирующими препаратами по типу препаратов сульфонилмочевины и стимуляторов ГПП-1. Можно предполагать, что улучшение чувствительности к небольшому изменению уровня инсулина является наиболее оптимальным выходом и метформин по-прежнему остается самым главным не-инсулиновым препаратом для борьбы с диабетом и его осложнениями [10].

Ингибиторы натриевого глюкозотранспортера 2

Натриевый глюкозотранспортер (SGLT) 2 находится в проксимальном канальце почки и обеспечивает 90% реабсорбции глюкозы. Оставшаяся глюкоза из первичной мочи реабсорбируется с помощью SGLT1, который также экспрессируется в кишечнике и сердце. Ингибирование SGLT2 эмпаглифлозином, дапаглифлозином, или канаглифлозином увеличивает экскрецию глюкозы с мочой, тем самым увеличивая объем мочи. Концепция ингибирования SGLT2 отличается от других стратегий снижения глюкозы, так как лишняя глюкоза удаляется из «системы», тем самым снижая общую токсичность глюкозы для организма и клеток независимо от инсулина [26, 27].

За счет уменьшения перегрузки субстратом эмпаглифлозин улучшает функцию митохондрий: снижает внутриклеточную перегрузку Na^+ в кардиомиоцитах путем ингибирования Na^+/H^+ -обменника и увеличивает содержание Ca^{2+} в митохондриях за счет замедления работы $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника [28]. Одновременно уменьшается перегрузка цитоплазмы кальцием и за счет этого улучшается диастолическая релаксация миокарда, уменьшается его жесткость, снижается риск аритмий [29]. В митохондриях оптимальное содержание Ca^{2+} необходимо для обеспечения соответствия синтеза АТФ потребностям миокарда и для регенерации антиоксидантной способности посредством активации цикла Кребса – и, таким образом, для предотвращения воспалительного стресса. Если Ca^{2+} выходит из митохондрий в цитоплазму, возникает дефицит синтеза АТФ в сочетании с нарушением диастолической релаксации и повышенным риском аритмий [9]. При сочетании СД-2 и СН возникает типичное метаболическое нарушение – внутриклеточный Na^+ повышается и вызывает энергетическое несоответствие потребностям миокарда и окислительный стресс [8]. Таким образом, эмпаглифлозин может оказывать благоприятное воздействие, предотвращая энергетическое несоответствие и окислительный стресс в кардиомиоцитах, снижая внутриклеточный Na^+ («натриевая концепция»), что также может иметь последствия для предотвращения аритмий и прогрессирования СН [28].

В почке эмпаглифлозин уменьшает внутригломерулярное давление, тем самым снижая альбуминурию и обеспечивая почечную защиту. Диуретический эффект вызывает уменьшение артериального давления, а за счет этого частоту сердечного ритма и потребление O_2 миокардом, разгружая тем самым сердце. Кроме того, уменьшение перегрузки субстратом (глюкозой) уменьшает жесткость миокарда и артерий, гипертрофию миокарда и сосудистой стенки, обладает противовоспалительным и антифиброзным эффектом [30, 33].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME эмпаглифлозин снизил риск госпитализации по поводу СН на 35–40% у пациентов с диабетической нефропатией и снижением скорости клубочковой фильтрации до 30–60 мл/мин/1,73 м². Эмпаглифлозин также замедлял прогрессирование диабетической нефропатии, что включало в себя снижение альбуминурии и замедление скорости падения скорости клубочковой фильтрации [33]. Улучшение клинического течения СН может рассматриваться как классовый эффект ингибиторов SGLT2. В настоящее время успешно завершилась III фаза исследования эффективности дапаглифлозина у пациентов с СНуФВ — DAPA-HF. Препарат был признан эффективным и достаточно безопасным средством лечения СН с ФВ ниже 40%, как при СД-2, так и при его отсутствии. Эти данные были доложены на Европейском и Всемирном Конгрессе Кардиологов, который проходил в начале сентября 2019 года в Париже [31].

DAPA-HF — это международное многоцентровое параллельное групповое рандомизированное двой-

ное слепое исследование у пациентов с СН и сниженной фракцией выброса ($\text{LVEF} \leq 40\%$), с и без СД-2, целью которого была оценка эффекта дапаглифлозина 10 мг по сравнению с плацебо, при назначении один раз в день в дополнение к стандартному лечению. В качестве первичной комплексной конечной точки использовалась ситуация ухудшения СН (плановая или ургентная госпитализация по поводу декомпенсации СН) или сердечно-сосудистая смерть. Дапаглифлозин в настоящее время одобрен для лечения пациентов с СД-2 [32].

Результаты исследования DAPA-HF, объявленные в августе 2019 года, показали, что дапаглифлозин снизил совокупный риск сердечно-сосудистой смерти или ухудшения СН на 26% ($p < 0,0001$). При анализе каждого из компонентов первичной составной конечной точки было выявлено снижение риска возникновения первого эпизода обострения СН на 30% ($p < 0,0001$) и снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 18% ($p = 0,0294$). Подробные результаты исследования, представленные на Конгрессе ESC 2019 г. в Париже, Франция, показали, что дапаглифлозин хорошо зарекомендовал себя в лечении СД-2, и эти впечатляющие новые результаты дают клинически значимое представление о потенциале лекарств для снижения бремени СН у пациентов с и без СД-2. Масштаб выгод — сокращение совокупной конечной точки на 26%, уменьшение случаев СН на 30% и снижение смертности на 18% как для сердечно-сосудистых, так и для всех причин смерти. Обнадеживает, что дапаглифлозин был так же эффективен у пациентов с СН без СД-2, как и у пациентов с СН и СД-2 [31].

Профиль безопасности дапаглифлозина в испытании DAPA-HF соответствовал устоявшемуся профилю безопасности препарата. Доля пациентов с гиповодемией (7,5% против 6,8%) и почечными нежелательными явлениями (6,5% против 7,2%), которые обычно вызывают беспокойство при лечении СН, были сопоставимы с плацебо. Основные гипогликемические события (0,2% против 0,2%) были редкими в обеих группах лечения. В настоящее время дапаглифлозин также изучается у пациентов с СН с сохраненной ФВ в исследованиях DELIVER и DETERMINE [32].

Заключение

Таким образом, при курсовом применении небольших доз сахароснижающих препаратов у стабильных больных без выраженной декомпенсации можно добиться некоторого улучшения обмена веществ в миокарде. Применение больших доз сахароснижающих препаратов в течение длительного времени у декомпенсированных и нестабильных больных может привести к катастрофе. Препараты, рекомендованные международными протоколами для лечения СН, играют огромную роль в профилактике и лечении тяжелой СН при СД-2, и они являются намного более безопасными для лечения СН, чем сахароснижающие препараты без кардиопротективного действия.

Применение метформина связано со снижением риска смертности у диабетиков с СН. Ингибиторы SGLT2 и агонисты рецепторов ГПП-1 имеют положительные эффекты на сердечно-сосудистые ис-

ходы при СД-2. В то же время ингибиторы ДПП-4 и агонисты PPAR повышают риск СН у пациентов с СД-2 или высоким риском его развития.

Список использованной литературы

- Farmakis D., Stafylas P., Giamouzis G. et al. The medical and socioeconomic burden of heart failure: a comparative delineation with cancer // *Int J Cardiol.* — 2016. Vol. 203. — P. 279—281.
- Becher P., Fluschnik N., Blankenberg S. et al. Challenging aspects of treatment strategies in heart failure with preserved ejection fraction: “Why did recent clinical trials fail?” // *World J Cardiol.* — 2015. — Vol. 7. — P. 544.
- Lombardi C., Spigoni V., Gorga E. et al. Novel insight into the dangerous connection between diabetes and heart failure // *Herz.* — 2016. — Vol. 41. — P. 201—207.
- Kristensen S., Mogensen U., Jhund P. et al. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction) // *Circulation.* — 2017. — Vol. 135. — P. 724—735.
- Dei C., Fonarow G., Gheorghiade M. et al. Concomitant diabetes mellitus and heart failure // *Curr Probl Cardiol.* — 2015. — Vol. 40. — P. 7—43.
- Seferovic P., Paulus W. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes // *Eur Heart J.* — 2015. — Vol. 36. — P. 1718—1727.
- Russo I., Frangogiannis N. Diabetes-associated cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. // *J Mol Cell Cardiol.* — 2016. — Vol. 90. — P. 84—93.
- Lambert R., Srodulski S., Peng X. et al. Intracellular Na⁺ concentration is elevated in diabetic hearts due to enhanced Na⁺-glucose cotransport // *J Am Heart Assoc.* — 2015. — Vol. 4.
- Pereira L., Ruiz-Hurtado G., Rueda A. et al. Calcium signaling in diabetic cardiomyocytes // *Cell Calcium.* — 2014. — Vol. 56. — P. 372—380.
- Taegtmeyer H., Beauloye C., Harmancey R. et al. Insulin resistance protects the heart from fuel overload in dysregulated metabolic states // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2013. — Vol. 305. — P. 1693—1697.
- Eriksson L., Nystrom T. Antidiabetic agents and endothelial dysfunction—beyond glucose control // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* — 2015. — Vol. 117. — P. 15—25.
- Rena G., Pearson E., Sakamoto K. et al. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? // *Diabetologia.* — 2013. — Vol. 56. — P. 1898—1906.
- Cameron A., Morrison V., Levin D. et al. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status. *Circ Res.* — 2016. — Vol. 119. — P. 652—665.
- Crowley M., Diamantidis C., McDuffie J. et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med.* — 2017. — Vol. 166. — P. 191—200.
- Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* — 2016. — Vol. 18. — P. 891—975.
- Goltsman I., Khoury E., Winaver J. et al. Does Thiazolidinedione therapy exacerbate fluid retention in congestive heart failure? *Pharmacol Ther.* — 2016. — Vol. 168. — P. 75—97.
- Zhang Z., Zhang X., Korantzopoulos P. et al. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* — 2017. — Vol. 17. — P. 96.
- Hernandez A., Usmani A., Rajamanickam A. et al. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* — 2011. — Vol. 11. — P. 115—128.
- Benbow A., Stewart M., Yeoman G. Thiazolidinediones for type 2 diabetes. All glitazones may exacerbate heart failure. *BMJ.* — 2001. — Vol. 322. — P. 236.
- Erdmann E., Charbonnel B., Wilcox R. et al. PROactive Investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — P. 2773—2778.
- Marso S., Daniels G., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* — 2016. — Vol. 375. — P. 311—322.
- Ussher J., Baggio L., Campbell J. et al. Inactivation of the cardiomyocyte glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) unmasks cardiomyocyte-independent GLP-1R-mediated cardioprotection. *Mol Metab.* — 2014. — Vol. 3. — P. 507—517.
- Green J., Bethel M., Armstrong P. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* — 2015. — Vol. 373. — P. 232—242.
- Jorsal A., Kistorp C., Holmager P. et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* — 2017. — Vol. 19. — P. 69—77.
- Margulies K., Hernandez A., Redfield M. et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* — 2016. — Vol. 316. — P. 500—508.
- Heerspink H., Perkins B., Fitchett D. et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation.* — 2016. — Vol. 134. — P. 752—772.
- Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S. et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest.* — 2014. — Vol. 124. — P. 499—508.
- Baartscheer A., Schumacher C., Wust R. et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia.* — 2017. — Vol. 60. — P. 568—573.
- Clancy C., Chen-Izu Y., Bers D. et al. Deranged sodium to sudden death. *J Physiol.* — 2015. — Vol. 593. — P. 1331—1345.

30. Chilton R., Tikkanen I., Cannon C. et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* — 2015. — Vol. 17. — P. 1180—1193.
31. Bavry A., Bhatt D. Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction — DAPA-HF // *American College of Cardiology.* — 2019
32. McMurray J. DAPA HF — The Dapagliflozin And Prevention Of Adverse-outcomes In Heart Failure Trial // *European Society of Cardiology Congress 2019.* — 2019.
33. Singh J., Fathi A., Vickneson K. et al. Research into the effect Of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design. *Cardiovasc Diabetol.* — 2016. — Vol. 15. — P. 97.
34. van Melle J., Bot M., P. de Jonge et al. Diabetes, glycemic control, and new — onset heart failure in patients with stable coronary artery disease // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 33 (9). — P. 2084—2089
35. Беловол А.Н., Князькова И.И. Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет // *Диабетология. Тиреодология. Метаболические расстройства.* — 2013. — № 3/4. — С. 30—32
36. Журавлёва Л.В., Сокольникова Н.В., Филоненко М.В., Рогачёва Т.А. Интерлейкин-1 β и интерлейкин-6 новые маркеры метаболических нарушений при сахарном диабете 2 типа // *Georgian Medical News.* — 2019. — №2. — С. 82—86.

Серцева недостатність у хворих на діабетичну кардіоміопатію: сучасні методи лікування

Проф. Л.В. Журавльова, Н.В. Сокольникова, Т.А. Рогачова

Харківський національний медичний університет

В даний час в усьому світі цукровий діабет 2 типу й обумовлена ним серцева недостатність переростають в епідемію. Вперше діабетична кардіоміопатія в якості самостійної діагностичної одиниці була описана в 1972 році Shirley Rubler і колегами. В даний час найбільш поширеним фенотипом кардіоміопатії при діабеті є рестриктивний тип, який характеризується наявністю діастолічної дисфункції міокарду лівого шлуночка та серцевою недостатністю зі збереженою систолічною функцією міокарду лівого шлуночка. Несподіваним для наукового світу стало те, що жорсткий контроль глікемії за допомогою інсуліну і препаратів сульфонілсечовини не призводить до очікуваного зниження ризику важкої серцевої недостатності та серцево-судинної смерті при цукровому діабеті 2 типу. Вплив протидіабетичних препаратів на ризик розвитку серцево-судинних ускладнень вивчається у все більшій кількості клінічних досліджень. В цьому огляді ми спробуємо підсумувати основні питання сучасного лікування діабету 2 типу та вплив цукровознижувальних препаратів на розвиток серцевої недостатності.

Ключові слова: цукровий діабет, серцева недостатність, діабетична кардіоміопатія, метформін, глітазони, інкретини, інгібітори натрієвого глюкозотранспортера 2.

Heart failure in patients with diabetic cardiomyopathy: modern methods of treatment

Prof. L.V. Zhuravlyova, N.V. Sokolnikova, T.A. Rogachova

Kharkiv National Medical University

Currently, all over the world, type 2 diabetes mellitus and the heart failure are developing into an epidemic. For the first time, diabetic cardiomyopathy as an independent diagnostic unit was described in 1972 by Shirley Rubler and colleagues. Currently, the most common phenotype of cardiomyopathy in diabetes is the restrictive type, which is characterized by the presence of diastolic left ventricular myocardial dysfunction and heart failure with preserved systolic function of the left ventricular myocardium. It was unexpected for the scientific world that tight glycemic control with insulin and sulfonylureas did not lead to the expected reduction in the risk of severe heart failure and cardiovascular death in type 2 diabetes mellitus. The effect of antidiabetic drugs on the risk of developing cardiovascular complications is being studied in an increasing number of clinical studies. In this review, we will try to summarize the main issues of the modern treatment of type 2 diabetes and the effect of sugar-lowering drugs on the development of heart failure.

Key Words: diabetes mellitus, heart failure, diabetic cardiomyopathy, Metformin, glitazones, incretins, sodium glucose transporter inhibitors 2.

Контактна інформація: Журавльова Лариса Володимирівна — зав. кафедрою внутрішньої медицини №3 та ендокринології ХНМУ, доктор медичних наук, професор. Харків, 61022, пр. Науки 4, ХНМУ, кафедра внутрішньої медицини №3. Факс (057) 705-66-59, телефон +38(050)400-21-95, e-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 17.01.2020 р.