

Возможности нового представителя агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 семаглутида в улучшении диастолической функции левого желудочка у пациентки с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2-го типа

М.Р. Азимова[✉], Ю.В. Жернакова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Появление новых классов сахароснижающих препаратов, позволяющих добиться дополнительного снижения сердечно-сосудистого риска (ССР), кардинально изменило подходы к ведению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Наиболее значимые изменения коснулись стратегии выбора сахароснижающей терапии со сменой приоритетов с уровня гликемии на уровень ССР, которому отведена ведущая роль при выборе класса антидиабетических препаратов. Вместе с тем механизмы, посредством которых снижается ССР, во многом остаются неизученными. Изучение возможностей влияния нового представителя агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 семаглутида на доклиническую стадию диастолической дисфункции представляет несомненный интерес. Статья посвящена описанию клинического случая использования семаглутида у пациентки с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, антидиабетические препараты, семаглутид

Для цитирования: Азимова М.Р., Жернакова Ю.В. Возможности нового представителя агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 семаглутида в улучшении диастолической функции левого желудочка у пациентки с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертензии. 2021;18(4):186–192. DOI: 10.26442/2075082X.2021.4.201305

CASE REPORT

Possibilities of a new glucagon-like peptide-1 receptor agonist Semaglutide in improving left ventricular diastolic function in a patient with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus

Makka R. Azimova[✉], Julia V. Zhernakova

Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

For citation: Azimova MR, Zhernakova JuV. Possibilities of a new glucagon-like peptide-1 receptor agonist Semaglutide in improving left ventricular diastolic function in a patient with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Systemic Hypertension. 2021;18(4):186–192. DOI: 10.26442/2075082X.2021.4.201305

Abstract

The emergence of new classes of glucose-lowering drugs that can further reduce cardiovascular risk (CVR) have fundamentally changed the approach to the management of patients with type 2 diabetes mellitus. The most significant changes concerned the strategy of choosing glucose-lowering therapy with a change in priorities from the glycemia level to CVR, which plays a key role in choosing a class of antidiabetic drugs. At the same time, the mechanisms responsible for lowering CVR remain largely unclear. Of undoubted interest is the study of effects of a new glucagon-like peptide-1 receptor agonist, Semaglutide, on the preclinical stage of diastolic dysfunction. The article presents a clinical case of the use of Semaglutide in a patient with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus, antidiabetic drugs, Semaglutide

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Азимова Макка Ризвановна – врач-кардиолог, аспирант отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: azimovamak@gmail.com

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, научный секретарь Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

[✉]Makka R. Azimova – cardiologist, Graduate Student, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: azimovamak@gmail.com

Julia V. Zhernakova – D. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе у больных сахарным диабетом (СД), остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в развитых странах [1]. В Российской Федерации из 4,5 млн человек, страдающих СД, примерно 90% имеют СД 2-го типа (СД 2) на фоне избыточной массы тела (МТ) или ожирения [2]. Основная причина летальных исходов у 52% пациентов с СД — ССЗ [3].

До недавнего времени основным подходом к снижению сердечно-сосудистого риска (ССР) при СД было достижение целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), артериального давления (АД) и липидов [4]. В этом направлении достигнуты несомненные успехи. Однако очевидно, что потенциал современных антигипертензивных (включая их комбинации) и гиполипидемических препаратов представляется ограниченным. Появление новых классов сахароснижающих препаратов, позволяющих добиться дополнительного снижения ССР, кардинально изменило подходы к ведению пациентов с СД 2. Наиболее значимые изменения коснулись стратегии выбора сахароснижающей терапии со сменой приоритетов с уровня гликемии на уровень ССР, которому отведена ведущая роль при выборе класса антидиабетических препаратов. Для оценки ССР введена модифицированная система стратификации, которая помимо продолжительности СД, возраста больного включает наличие атеросклеротических ССЗ, их факторов риска и поражение органов-мишеней.

Данные крупномасштабных исследований Framingham Study, Health Professionals' Follow-Up Study и The Nurses' Health Study достоверно подтвердили, что ожирение является важнейшим фактором риска развития СД 2. Кроме того, СД 2 ассоциирован с висцеральным типом ожирения и более высоким риском ССЗ. Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) является висцеральным жиром. Известно, что висцеральный жир — это источник провоспалительных и протромботических цитокинов, таких как интерлейкин-1, 6 и фактор некроза опухоли. Также эпикардиальный жир продуцирует антиатерогенные адипокины — адипонектин и адреномодулин; синтез этих биологически активных веществ происходит при местных или системных метаболических изменениях. В норме поддерживается равновесие между синтезом провоспалительных цитокинов и защитных биологически активных веществ, однако при развитии ожирения этот баланс нарушается. Поэтому поражение органов-мишеней у больных с висцеральным типом ожирения и нарушениями углеводного обмена происходит задолго до формирования СД 2 и может присутствовать даже у лиц без артериальной гипертензии (АГ). К сожалению, к моменту постановки диагноза СД многие пациенты уже переносят сердечно-сосудистые катастрофы.

Результаты некоторых исследований показывают, что увеличение объема ЭЖТ на фоне СД 2 ассоциировано с развитием и прогрессированием диастолической дисфункции (ДД) миокарда левого желудочка (ЛЖ). М. Zabalgaitia и соавт. выявили, что среди пациентов с СД 2, сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ и контролируемым АД ДДЛЖ имеет место примерно у 1/2 больных — 47% (у 33% с 1-й степенью ДД и у 14% со 2-й степенью) [5]. Субклиническая ДДЛЖ — независимый предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и основной фактор развития сердечной недостаточности с сохраненной ФВ (СНсФВ) —

широко распространена у больных СД [6, 7]. Своевременное ее выявление и назначение новых антидиабетических препаратов могут предотвратить развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Одними из наиболее изученных и безопасных представителей новых классов антигипергликемических препаратов являются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). Благодаря их высокой антигипергликемической эффективности в сочетании с низким риском гипогликемий, положительному влиянию на МТ, а главное — на сердечно-сосудистые конечные точки эти препараты стали препаратами выбора у больных СД, которые относятся к группе с высоким и очень высоким ССР. В 2019 г. в России зарегистрирован новый препарат этого класса — семаглутид (Оземпик, «Ново Нордиск»). Однако механизмы влияния этих препаратов на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с СД 2 до конца не ясны.

Изучение особенностей поражения органов-мишеней у больных с ожирением и СД 2, а также возможностей их коррекции современными сахароснижающими препаратами представляется крайне актуальной и интересной задачей.

Представляем клинический случай пациентки с АГ и СД 2, получавшей терапию препаратом Оземпик.

Описание клинического случая

Пациентка 55 лет с АГ, ожирением 3-й степени, СД 2 находилась на стационарном лечении в отделении гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

Поступила с жалобами на одышку при минимальной физической активности, снижение толерантности к физическим нагрузкам, повышение АД до 160/100 мм рт. ст., сопровождающееся головной болью.

Из анамнеза известно, что АГ пациентка страдает более 15 лет с максимальным повышением АД до 210/100 мм рт. ст. При обследовании данных в пользу наличия вторичных форм АГ не получено. При поступлении находилась на многокомпонентной антигипертензивной терапии (азилсартана медоксомил 40 мг, хлорталидон 12,5 мг, лерканидипин 10 мг, бисопролол 5 мг), АД в пределах 150–160/90–100 мм рт. ст. СД 2 диагностирован в 2010 г. со стартовой терапией метформином в дозе 500 мг. В качестве антидиабетической терапии пациентка принимала метформин в дозе 2000 мг/сут и эмпаглифлозин 25 мг/сут, на этом фоне уровень гликемии — 12–16 ммоль/л. В 2015 г. по данным биохимического анализа крови у больной выявлена дислипидемия, при дуплексном сканировании экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий — максимальные стенозы обеих внутренних сонных артерий до 25–30%. Назначена гиполипидемическая терапия аторвастатином в дозе 20 мг. Из анамнеза жизни известно, что вредных привычек нет. Отягощена наследственность со стороны матери по ожирению и АГ. Менопауза в 53 года.

Объективный статус при поступлении. Рост 158 см, вес 100 кг. Площадь поверхности тела 2,09. Индекс МТ (ИМТ) 40 кг/м², окружность талии (ОТ) 110 см, окружность бедер 105 см. Ожирение 3-й степени по абдоминальному типу. При объективном осмотре: кожные покровы обычной окраски, подкожно-жировой слой развит чрезмерно. Костно-суставная система, мышечная система визуально не изменены. Щитовидная железа не увеличена. Дыхание через нос свободное. Аускультативно в легких дыхание

Таблица 1. Динамика антропометрических показателей на фоне терапии
Table 1. Changes of anthropometric indicators on the therapy

Антропометрические показатели	До начала терапии	После 24 нед
МТ, кг	98	86
ИМТ, кг/м ²	39,3	34,4
ОТ, см	110	101
Окружность бедер, см	108	102

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии
Table 2. Changes of laboratory parameters on the therapy

Показатели	До начала терапии	После 24 нед
Глюкоза, ммоль/л	16,7	8,0
HbA _{1c} , %	12	7,9
Общий ХС, ммоль/л	5,9	4,2
ЛПНП, ммоль/л	3,2	2,4
ЛПВП, ммоль/л	0,9	1,0
ТГ, ммоль/л	5,6	1,8
Мочевая кислота, мкмоль/л	658	452
Креатинин, мкмоль/л	95	84
Калий, ммоль/л	3,9	4,0

Таблица 3. Динамика суточной гликемии
Table 3. Changes in blood glucose levels of during the day

Глюкозный профиль	До начала терапии	После 24 нед
08:00	10,0	7,2
12:00	16,2	9,0
16:00	11,4	8,6
20:00	13,6	7,8

Таблица 4. Данные СМАД на фоне терапии
Table 4. Data of ambulatory blood pressure monitoring on the therapy

Показатели	До начала терапии	После 24 нед
Среднее АД (день), мм рт. ст.	148/94	127/83
Среднее АД (ночь), мм рт. ст.	137/88	116/79
Максимальное АД, мм рт. ст.	161/96	140/88
Минимальное АД, мм рт. ст.	127/79	106/64
Индекс времени САД (день), %	57	25
Индекс времени ДАД (день), %	63	20
Индекс времени САД (ночь), %	48	18
Вариабельность ДАД (ночь), %	67	22

везикулярное. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца приглушены. Шумы над магистральными артериями не выслушиваются. Ритм правильный с частотой сердечных сокращений 80 уд/мин. АД на правой руке – 140/94 мм рт. ст., на левой – 146/94 мм рт. ст. Пульсация периферических сосудов хорошая. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Мочеиспускание свободное. Почки не пальпируются. Дизурии нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

За время госпитализации пациентке проведено комплексное обследование. По данным лабораторных анализов крови выявлено повышение уровня HbA_{1c} до 12% (при целевом уровне до 7,5%), что свидетельствует о неудовлетворительном гликемическом контроле на фоне текущей сахароснижающей терапии. Для оценки суточного профиля гликемии проведен забор крови: натощак в 08:00 – 10,0 ммоль/л; после еды в 12:00 – 16,2 ммоль/л; в 16:00 – 11,4 ммоль/л и в 20:00 – 13,6 ммоль/л. При определении липидного профиля выявлена дислипидемия: общий холестерин (ХС) – 5,9 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – 3,2 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – 0,9 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 5,6 ммоль/л. При оценке функции почек в биохимическом анализе мочи выявлена микроальбуминурия – 10 мг/л. Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ, составила 79 мл/мин/1,73 м², что свидетельствует о II стадии хронической болезни почек.

При суточном мониторингировании АД (СМАД): среднее АД в дневное время – 148/94 мм рт. ст., среднее АД в ночные часы – 137/88 мм рт. ст., среднее АД за сутки – 142/92 мм рт. ст. Индекс времени в дневные часы для систолического АД (САД) – 57%, для диастолического АД (ДАД) – 63%, индекс времени в ночные часы для САД – 48%, для ДАД – 67%. Максимальное АД – 161/96 мм рт. ст., минимальное – 127/79 мм рт. ст.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) структурной патологии сердца не выявлено. Камеры сердца не дилатированы. Глобальная сократимость ЛЖ удовлетворительная. Признаков легочной гипертензии нет. Незначительная гипертрофия ЛЖ. Нарушена диастолическая функция (ДФ) ЛЖ по 1-му типу: E=84 м/с, E/A=0,68 м/с; Eml – 7 м/с, Ems – 6 м/с, E/Em=11,2. Толщина эпикардального жира в систолу составила 0,87 см, в диастолу – 0,4 см.

При ультразвуковом исследовании почек отмечалось небольшое расширение чашечно-лоханочной системы обеих почек.

При мультиспиральной компьютерной томографии брюшной полости объемной патологии надпочечников и парааортального пространства не выявлено, при компьютерной томографии визуализировались признаки жировой инфильтрации печени.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий позволило определить наличие атеросклеротических бляшек с максимальным стенозом 35–40% в устье левой и правой внутренних сонных артерий.

Таблица 5. Данные ЭхоКГ на фоне терапии

Table 5. Echocardiographic parameters on the therapy

Показатели	До начала терапии	После 24 нед
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	5,0	4,9
Конечно-систолический размер ЛЖ, см	2,8	2,8
Переднезадний размер левого предсердия, см	4,0	3,8
Объем левого предсердия, мл	75	68
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,1	1,1
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,0	1,0
Относительная толщина стенок, см	0,42	0,42
Индекс массы миокарда ЛЖ, г	207	200
Индекс массы миокарда по массе миокарда и росту, г/м	131	126
Индекс массы миокарда по массе миокарда, г/м ²	99	106,8
E, см/с	84	78
E/A	0,68	0,97
E/Em	11,2	10,4
Eml, м/с	7	8
Ems, м/с	6	8
Толщина эпикардального жира в систолу, мм	8,7	7
Толщина эпикардального жира в диастолу, мм	4	3
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	26	22
ФВ ЛЖ, %	60	60

Учитывая наличие у пациентки болевого синдрома в грудной клетке, факторов риска ишемической болезни сердца (дислипидемия, СД, АГ), проведена нагрузочная проба – стресс-ЭхоКГ с велоэргометрией для выявления скрытой коронарной недостаточности – проба отрицательная.

Заключительный диагноз. Гипертоническая болезнь III стадии, АГ 2-й степени. Риск сердечно-сосудистых осложнений – 4 (очень высокий).

Сопутствующие заболевания:

1. Дислипидемия.
2. Гиперурикемия.
3. СД 2, стадия декомпенсации.
4. Ожирение 3-й степени.
5. Атеросклероз аорты, экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий.

С пациенткой проведена беседа о необходимости соблюдения сбалансированного питания с умеренным дефицитом калорий, ведения здорового и активного образа жизни. По итогам обследования скорректирована терапия: в связи с недостижением целевых уровней АД увеличена доза азилсартана до 80 мг/сут, в связи с высокими значениями ХС ЛПНП увеличена доза аторвастатина до 40 мг. Антигипергликемическая терапия усилена аГПП-1 семаглутидом (Оземпик) для подкожного введения 1 раз в 7 дней, в начальной дозировке 0,25 мг (4 нед). Предполагалось, что добавление семаглутида у пациентки с плохо контролируемой гликемией, ожирением 3-й степени поможет улучшить глюкозный профиль без риска развития гипог-

ликемии, снизит уровень HbA_{1c}, а также МТ. Семаглутид введен, как и планировалось, поэтапно: 0,25 мг в 1 нед в течение 4 нед, затем доза была увеличена до 0,5 мг в 1 нед и еще через 4 нед – до 1,0 мг. В фазе титрования пациентка сообщала о желудочно-кишечных расстройствах, в основном умеренной тошноте, не потребовавшей лечения и не препятствующей увеличению терапевтической дозы до 1,0 мг. При дальнейшем лечении переносимость терапии была удовлетворительной, побочные явления нивелировались.

Через 24 нед на фоне назначенной терапии семаглутидом больной проведено повторное обследование. Динамика антропометрических показателей на фоне терапии представлена в табл. 1. Объективно отмечено снижение МТ до 86 кг и, соответственно, снижение ожирения до 1-й степени – ИМТ 34 кг/м². На фоне лечения отмечается снижение выраженности абдоминального ожирения в виде уменьшения ОТ на 8 см.

По данным лабораторных показателей: существенное снижение уровня HbA_{1c} до 7,9%, показателей суточной гликемии (табл. 2, 3). Кроме того, отмечено улучшение липидного профиля в виде снижения общего ХС до 4,2 ммоль/л, ЛПНП – до 2,4 ммоль/л, ТГ – до 1,8 ммоль/л, мочевой кислоты – до 452 мкмоль/л.

По данным повторного СМАД отмечено достижение целевых значений всех среднесуточных показателей АД (табл. 4).

По результатам ЭхоКГ: при транскатральной доплерографии отмечено увеличение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (E) по отношению к

Рис. 1. ДФЛЖ по данным трансмитрального потока (а) и тканевого миокардиального доплера (b) до и после лечения семаглутидом.

Fig. 1. Diastolic dysfunction of left ventricular according to transmitral flow (a) and tissue myocardial Doppler (b) before and after semaglutide.

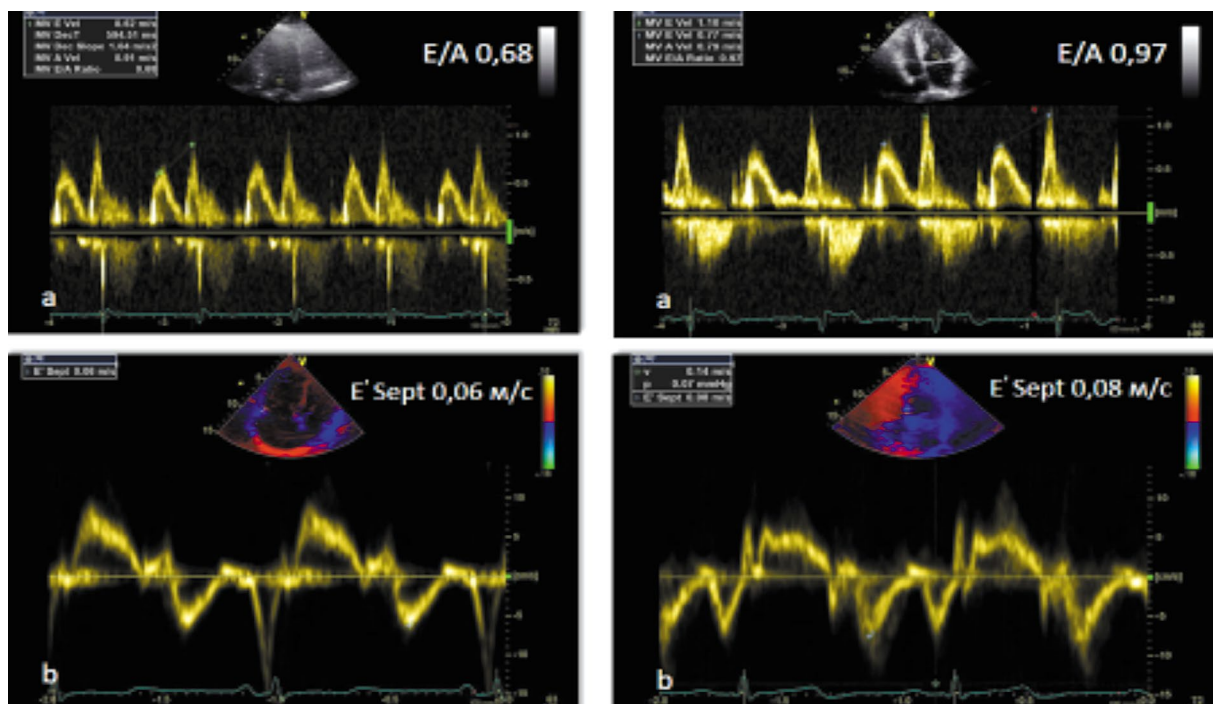
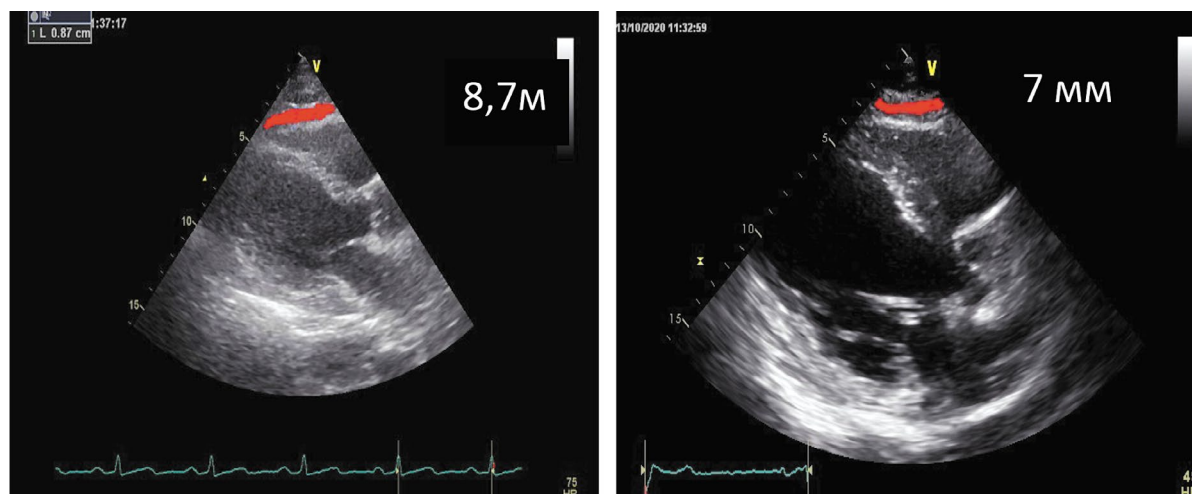


Рис. 2. Толщина ЭЖТ в систолу ЛЖ до и после лечения семаглутидом.

Fig. 2. Epicardial fatty tissue thickness in left ventricular systole before and after Semaglutide.



максимальной скорости наполнения ЛЖ в систолу предсердия (A), что говорит об улучшении релаксационных свойств миокарда. Кроме того, по данным тканевой миокардиальной доплерографии, являющейся наиболее чувствительным методом диагностики ранней ДД, отмечено улучшение показателей ДФЛЖ – увеличение скоростных показателей движения фиброзного кольца от латеральной (Em1) и септальной (Em2) стенок ЛЖ, что, в свою очередь, привело к снижению давления наполнения ЛЖ в виде уменьшения показателя E/A (табл. 5, рис. 1).

Также важно отметить уменьшение толщины ЭЖТ как в систолу (до 7 мм), так и в диастолу (до 3 мм); рис. 2.

Обсуждение

В настоящее время хорошо известными и доказанными эффектами семаглутида являются устойчивое воздействие на уровень HbA_{1c} , достоверное снижение МТ по сравнению с другими антидиабетическими препаратами. Кроме того, результатами многоцентровых исследований продемонстрирована не только безопасность агПП-1 в отношении ССЗ, но и возможности улучшения сердечно-сосудистых исходов [8–12].

Изучение механизмов влияния нового класса антигипергликемических препаратов на ССР представляет несомненный интерес. Известно, что СД 2 с сопутствующей

АГ или без нее независимо связан с замедлением процессов релаксации миокарда (Е/А) с последующим повышением давления наполнения ЛЖ (Е/Е_т) [13]. При этом бессимптомная стадия ДД может продолжаться в течение многих лет или десятилетий и сопровождаться прогрессирующим нарушением процессов релаксации миокарда, что неизбежно приведет к компенсаторному повышению давления наполнения ЛЖ и появлению симптомов СНсФВ. Таким образом, ранняя бессимптомная стадия ДД представляется окном возможностей для того, чтобы обратить вспять или отсрочить прогрессирование ДД [14]. Антидиабетический препарат, обладающий возможностью улучшать процессы релаксации ЛЖ за счет снижения напряжения стенок ЛЖ, уменьшения диффузного кардиального фиброза и гипертрофии ЛЖ, будет иметь большое клиническое значение у пациентов с высоким риском развития СНсФВ. Кроме того, аГПП-1, по-видимому, снижают давление наполнения ЛЖ, что является многообещающей перспективой с учетом того, что повышенное давление наполнения независимо предсказывает прогрессирование СНсФВ у пациентов с СД 2 [15].

Известно, что потеря МТ улучшает процессы релаксации ЛЖ, отражающиеся в увеличении соотношения Е/А, вероятно, в результате снижения массы миокарда ЛЖ, поскольку давление наполнения ЛЖ остается неизменным [16]. Другой важный сердечно-сосудистый эффект – это уменьшение толщины ЭЖТ у пациентов на фоне снижения МТ. В многочисленных исследованиях с использованием пошагового регрессионного анализа показано, что ЭЖТ является независимым предиктором развития ДД и фиброза миокарда [17–19]. J. Koska и соавт. предположили, что аГПП-1 обладают вазодилатирующими свойствами [20], которые и приводят к снижению давления наполнения за счет уменьшения преднагрузки на ЛЖ. L. Vaggio и соавт. предложили гипотезу о прямом воздействии рецепторов ГПП-1 на миокард в виде улучшения сердечного энергетического метаболизма и сердечной функции. Хотя рецепторы ГПП-1 экспрессируются в кардиомиоцитах, в настоящее время неясно, какова их точная функция у человека [21]. В исследованиях T. Gaspari и соавт. показано, что аГПП-1 оказывают благоприятное влияние на эндотелий сосудов: так, например, лираглутид улучшает активность синтазы оксида азота, а также ослабляет действие вазоконстрикторов (ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, молекулы сосудистой адгезии эндотелия сосудов), предотвращая развитие эндотелиальной дисфункции [22, 23]. По-видимому, аГПП-1 также оказывают кардиопротективное действие, замедляя прогрессирование атеросклероза и ишемии миокарда. Так, дополнительная терапия эксенатидом

в течение 6 мес после первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST была связана с уменьшением размера инфаркта и улучшением субклинической функции ЛЖ в виде более низкого значения Е/Е_т с улучшением параметров деформации ЛЖ, определенных с помощью технологии спекл-трекинга [24, 25].

Оценка регрессии ДД с помощью магнитно-резонансной томографии сердца в исследовании MAGNA VICTORIA представляла собой одноцентровое исследование с участием 49 пациентов с СД 2 без ССЗ, рандомизированных для лечения лираглутидом (1,8 мг 1 раз в день) или плацебо [26]. Лечение лираглутидом в течение 6 мес улучшило ДФ, что проявлялось в улучшении процессов релаксации и податливости ЛЖ – увеличение Е_т и конечно-диастолического объема ЛЖ. Аналогичным образом в небольшом обсервационном исследовании 37 пациентов с СД 2 без острого коронарного заболевания в анамнезе лечение лираглутидом в течение 6 мес (1,8 мг 1 раз в день) также улучшило ДФ, о чем свидетельствовало увеличение Е_т и соотношения Е_т/А_т, а также уменьшение соотношения Е/Е_т. Улучшение ДФ/ЛЖ происходило независимо от изменений параметров систолической функции [27]. Кроме того, у 11 пациентов с СД 2, получавших эксенатид (10 мкг 2 раза в день) в течение 3 мес, зарегистрировано снижение как скорости пульсовой волны, так и отношения Е/Е_т, что свидетельствует об уменьшении артериальной жесткости и улучшении ДФ [28].

Заключение

Улучшения показателей ДФ/ЛЖ, зарегистрированные у нашей пациентки, подтверждают данные исследований в отношении возможного положительного влияния аГПП-1 на ДФ. Появление препарата семаглутид из класса аГПП-1 значительно расширяет возможности врачей для подбора гибкой и эффективной антигипергликемической терапии, значимо влияющей на сердечно-сосудистый прогноз. Препарат, обладающий высокой антидиабетической эффективностью вкупе с низким риском гипогликемии, различными плейотропными эффектами, значительно повышает приверженность пациентов лечению. Кроме того, он позволяет не только достигнуть компенсации нарушений углеводного обмена, но и достоверно снизить риски сердечно-сосудистых осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Kassebaum NJ, Arora M, Barber RM, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1603–58. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31460-X
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4–14 [Boitsov SA, Balanova YuA, Shal'nova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCO. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
- Morris NJ, Wang SL, Stevens LK, et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(Suppl. 2):14–21. DOI:10.1007/pl00002934
- Rydén L, Grant P, Anker S, et al. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. *Российский кардиологический журнал*. 2014;3:7–61 [Rydén L, Grant P, Anker S, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;3:7–61 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-3-7-61
- Zabaloitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2001;87(3):320–3. DOI:10.1016/S0002-9149(00)01366-7
- Bouthoorn S, Valstar GB, Gohar A, et al. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15:477–93. DOI:10.1177/1479164118787415
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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 Heart J*. 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
8. Åhrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): A 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):341-54. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30092-X
 9. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:251-60. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30013-X
 10. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): A 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):258-66. DOI:10.2337/dc17-0417
 11. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): A randomised, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:2291-301. DOI:10.1210/je.2018-00070
 12. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44. DOI:10.1056/NEJMoa1607141
 13. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1943-49. DOI:10.1016/S0735-1097(01)01230-X
 14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.019
 15. From AM, Scott CG, Chen HH. Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time. *Am J Cardiol*. 2009;103:1463-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.01.358
 16. Hammer S, Snel M, Lamb HJ, et al. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases myocardial triglyceride content and improves myocardial function. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(12):1006-12. DOI:10.1016/j.jacc.2008.04.068
 17. Çetin M, Kocaman SA, Durakoglugil ME, et al. Effect of epicardial adipose tissue on diastolic functions and left atrial dimension in untreated hypertensive patients with normal systolic function. *J Cardiol*. 2013;61(5):359-64. DOI:10.1016/j.jcc.2012.12.015
 18. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(10):536-43. DOI:10.1038/ncpcardio0319
 19. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J*. 2007;153(6):907-17. DOI:10.1016/j.ahj.2007.03.019
 20. Koska J, Sands M, Burciu C, et al. Exenatide protects against glucose- and lipid-induced endothelial dysfunction: evidence for direct vasodilation effect of GLP-1 receptor agonists in humans. *Diabetes*. 2015;64:2624-35. DOI:10.2337/db14-0976
 21. Baggio LL, Yusta B, Mulvihill EE, et al. GLP-1 receptor expression within the human heart. *Endocrinology*. 2018;159:1570-84. DOI:10.1210/en.2018-00004
 22. Gaspari T, Liu H, Welungoda I, et al. A GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and vascular adhesion molecule expression in an ApoE^{-/-} mouse model. *Diab Vasc Dis Res*. 2011;8(2):117-24. DOI:10.1177/1479164111404257
 23. Del Olmo-Garcia MI, Merino-Torres JF. GLP-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2018;2018:4020492. DOI:10.1155/2018/4020492
 24. Lonborg J, Vejlsstrup N, Kelbæk H, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1491-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehr309
 25. Woo JS, Kim W, Ha SJ, et al. Cardioprotective effects of exenatide in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results of exenatide myocardial protection in revascularization study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(9):2252-60. DOI:10.1161/ATVBAHA.113.301586
 26. Bizino MB, Jazet IM, Westenberg JJM, et al. Effect of liraglutide on cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus: randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:55. DOI:10.1186/s12933-019-0905-2
 27. Saponaro F, Sonaglioni A, Rossi A, et al. Improved diastolic function in type 2 diabetes after a six month liraglutide treatment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;118:21-8. DOI:10.1016/j.diabres.2016.04.046
 28. Scalzo RL, Moreau KL, Ozemek C, et al. Exenatide improves diastolic function and attenuates arterial stiffness but does not alter exercise capacity in individuals with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat*. 2017;31:449-55. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2016.10.003



Статья поступила в редакцию / The article received: 02.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021