

## ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

А.С. Аметов<sup>1</sup>, Н.К. Кулиджанян<sup>1</sup>, И.В. Шурупова<sup>2</sup>,  
Т.А. Трифонова<sup>2</sup>, М.Б. Анциферов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Кафедра эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО "Российская медицинская академия последиplomного образования" Росздрава, Москва

<sup>2</sup> ГБУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева, Москва

<sup>3</sup> Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы

В связи с широкой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) большое внимание уделяется кардиопротективным особенностям сахароснижающих препаратов. В статье представлены данные о влиянии инновационного препарата вилдаглиптина, относящегося к инкретинонаправленной терапии, на функциональное состояние миокарда у больных СД2 в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Терапия вилдаглиптином сопровождается лучшим гликемическим контролем, снижением уровня гликозилированного гемоглобина, способствует повышению толерантности к физической нагрузке, повышению ее пороговой мощности, уменьшению суммарного времени ишемии миокарда, уменьшению площади и выраженности дефекта перфузии миокарда левого желудочка.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа (СД2), вилдаглиптин, сократительная функция миокарда

Given the high prevalence of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2), much attention is paid to the cardioprotective characteristics of glucose-lowering drugs. The article presents data for the effect of new drug vildagliptin, one of the incretin targeted therapies, on the functional state of myocardium in DM2 patients with coronary artery disease (CAD). Treatment with vildagliptin is accompanied by better glycemic control, reduction of glycosylated hemoglobin levels, improvement of exercise tolerance, increase of its threshold power, reduction of total time of ischemia, reduction of the size and severity of disorders of left ventricular myocardial perfusion.

**Key words:** type 2 diabetes, vildagliptin, contractive function of a myocardium

Сахарный диабет (СД) является одной из серьезнейших медико-социальных проблем в связи с высокой распространенностью, стремительным ростом заболеваемости, высокой частотой инвалидизации и сохраняющейся высокой летальностью. В 2010 г. в мире насчитывалось 284 млн больных СД, и на основании нынешних темпов заболеваемости предполагается, что к 2030 г. это число возрастет до 440 млн. Ежегодно в мире регистрируется 7 млн новых случаев СД (IDF Diabetes Atlas, 2010).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — одна из ведущих причин смерти во всех странах мира. Несмотря на снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которое было достигнуто благодаря активной первичной и вторичной профилактике факторов риска, смертность от ССЗ среди больных СД существенно выше, чем в остальной популяции: в 2 раза — среди мужчин и в 4–5 — среди женщин [1, 2]. Клиническая практи-

ка последних десятилетий свидетельствует, что СД 2 типа (СД2) является одной из ведущих причин развития ССЗ [3–5].

Американская диабетическая ассоциация (ADA) опубликовала данные, согласно которым более чем в 60 % случаев продолжительность жизни больных СД2 сокращается в связи с ранним развитием ИБС, а согласно рекомендациям АТР III (Adult Treatment Panel III, 2001), СД является эквивалентом ИБС.

Хорошо известна прямая зависимость между уровнем гликемии, ее колебаниями и риском развития диабетических осложнений, подтвержденная в многочисленных широко-масштабных исследованиях (DCCT, UKPDS, DECODE). Поэтому достижение и поддержание адекватного гликемического контроля являются приоритетным направлением в лечении СД2.

В последние годы арсенал медикаментозных средств лечения СД2

пополнился новыми препаратами, относящимися к группе инкретиномиметиков, — ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Механизмом их действия является увеличение длительности действия эндогенных инкретинов (глюкагоноподобного пептида-1 [ГПП-1]), т. е. мобилизация собственных резервов организма для борьбы с гипергликемией [6]. Одним из ингибиторов ДПП-4 является вилдаглиптин. В многочисленных исследованиях показаны выраженный сахароснижающий эффект этого препарата, ассоциирующийся с низким риском гипогликемий [7–11], способность влиять на липидный обмен [12, 13], снижать уровень артериального давления [14], позитивно воздействовать на эндотелиальную дисфункцию [15]. В экспериментальных исследованиях на животных установлена способность ингибиторов ДПП-4 (опосредованно — через повышение ГПП-1) повышать сердечный выброс, уменьшать размер инфаркта миокарда, влиять на

NO-зависимую вазодилатацию коронарных сосудов и как следствие – улучшать кровоснабжение сердечной мышцы [16, 17].

С учетом высокой распространенности ССЗ у больных СД2 в настоящее время большое внимание уделяется кардиопротективным эффектам сахароснижающих препаратов. С этой точки зрения значительный интерес представляет дальнейшее изучение влияния ДПП-4, в частности вилдаглиптина, на состояние сердечно-сосудистой системы, а именно на показатели сократительной функции миокарда у больных СД2 в сочетании с ИБС, и целесообразности их использования данной категорией пациентов.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния вилдаглиптина на сократительную функцию миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных СД2 в сочетании с ИБС.

### Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов с СД2 в сочетании с ИБС, в т. ч. 44 (73,4 %) женщины (средний возраст – 63,0 [61,5; 65,5] года) и 16 (26,6 %) мужчин (средний возраст – 63,5 [60; 71,5] года). Все больные имели избыточную массу тела (индекс массы тела [ИМТ] – 33,0 более 25 кг/м<sup>2</sup>).

В зависимости от назначенной сахароснижающей терапии больные были разделены на 3 равные группы по 20 человек: 1-я группа – пациенты с впервые выявленным СД2 в возрасте от 60

до 69 лет, которым был назначен вилдаглиптин (Галвус, Новартис) в дозе 100 мг/сут; 2-я – пациенты с СД2 (медиана длительности заболевания – 2 года) в возрасте от 59 до 73 лет, которым к терапии метформином был добавлен вилдаглиптин в дозе 100 мг/сут (препарат Галвус Мет, Новартис); 3-я группа – пациенты с впервые выявленным СД2 в возрасте от 61 до 73 лет, которым был назначен метформин в дозе от 1000 до 2550 мг/сут. Длительность наблюдения составила 24 недели. Как следует из *табл. 1*, группы больных были достаточно однородны и достоверно не различались по профилю ССЗ.

Диагноз ИБС ставился на основании анамнеза, наличия стенокардии напряжения и/или покоя и результатов дополнительных методов исследования (ЭКГ, ЭХО-КГ, стресс-ЭХО-КГ, холтеровское мониторирование). Функциональный класс (ФК) стенокардии определен по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Исходно и через 24 недели терапии пациентам проводилось общеклиническое обследование, в частности определены показатели углеводного (гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, гликозилированный гемоглобин [HbA<sub>1c</sub>]) и липидного обмена.

Пациентам было выполнено инструментальное обследование до и после назначения сахароснижающей терапии: ЭКГ; суточное мониторирование, с помощью которого оценивали количество эпизодов ишемии миокар-

да (болевых и безболевых); среднюю продолжительность одного эпизода ишемии и общее время ишемии за сутки. ЭХО-КГ проведена на аппарате Logiq ТМ-400 (США) с использованием трансторакальных датчиков с частотой импульсов 3,5/2,7 МГц и глубиной эхолокации 7 см. Проба с дозированной физической нагрузкой выполнена на велоэргометре “Meditronic” (Hellige, Германия) и “Sicard” (Siemens, Германия). Пробу начали с предварительной регистрации ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Во время пробы ЭКГ регистрировали после каждой ступени нагрузки, сразу после ее окончания и в восстановительном периоде. Нагрузку увеличивали на 25 Вт каждые 3 минуты (исходная нагрузка составила 25–50 Вт). В зависимости от максимальной нагрузки оценивали толерантность к физической нагрузке: ≤ 50 Вт – низкая, 75–125 Вт – средняя, ≥ 150 Вт – высокая. Пробу считали положительной при возникновении приступа стенокардии и/или появлении горизонтальной или косонисходящей депрессии или подъема сегмента ST на 1,5 мм и более длительностью не менее 0,08 секунды от точки J.

Пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе для оценки перфузии ЛЖ назначали один из современных радионуклидных методов исследования миокарда: однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) с <sup>99m</sup>Tc-технетрилом. Исследование выполнялось на дву-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных групп пациентов

Параметр	1-я группа (Галвус)	2-я группа (Галвус Мет)	3-я группа (метформин)
Возраст, годы	65 (62; 68)	64 (59; 66,5)	64 (62,5; 69,5)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31 (29; 34,6)	32,6 (29; 34)	33 (30,2; 34,75)
HbA <sub>1c</sub> , %	7,2 (7,1; 7,6)	7,5 (7,1; 7,6)	7,0 (6,9; 7,7)
Длительность ИБС, годы	8,6 (6,5; 10,1)	9,3 (7,4; 10,8)	8,1 (6,3; 9,7)
Стенокардия напряжения, п (%):			
II ФК	14 (70)	13 (65)	13 (65)
III ФК	4 (20)	4 (20)	5 (25)
Безболевая ишемия миокарда, п (%)	2 (10)	3 (15)	2 (10)
Инфаркт миокарда:			
- с зубцом Q	3 (15)	3 (15)	2 (10)
- без зубца Q	2 (10)	1 (5)	2 (10)
АКШ и КАГ со стентированием	1 (5)	2 (10)	1 (5)
Артериальная гипертензия:			
- I ст. (%)	7 (35)	11(55)	8(40)
- II ст. (%)	12 (60)	11(55)	11(55)
ХСН:			
- II ст.	3 (15)	2 (10)	2 (10)
- III ст.	1 (5)	1 (5)	1 (5)

Примечание. АКШ – аортокоронарное шунтирование, КАГ – коронарная ангиография, ХСН – хроническая сердечная недостаточность; p1-3 и p2-3 > 0,05.

Таблица 2. Динамика результатов ВЭМ-пробы у больных СД2 на фоне проводимой сахароснижающей терапии, n (%)

Группа больных	Исходно		Через 24 недели терапии	
	“+” тест	“-” тест	“+” тест	“-” тест
1-я (вилдаглиптин)	19 (100)	0	13 (68,4)	6 (31,6)
2-я (вилдаглиптин + метформин)	18 (100)	0	13 (72,2)	5 (27,8)
3-я (метформин)	18 (100)	0	17 (94,5)	1 (5,55)

детекторной гамма-камере VERTEX фирмы ADAC (США) по стандартному однодневному протоколу нагрузка–покой.  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрил вводился внутривенно, болюсно на пике физической (фармакологической) нагрузки (активностью 8–10 мКи) и повторно в покое (20–25 мКи) с интервалом 3–4 часа. Полученные данные были оценены визуально (по срезам) и полуколичественно с использованием 20-сегментных полярных диаграмм. Миокардиальный сегмент расценивался как гипоперфузируемый, если поглощение радиофармацевтического препарата (РФП) в нем отличалось более чем на 2 стандартных отклонения от “базы нормы”.

Сегменты ЛЖ с низким накоплением РФП на фоне нагрузки и полной или частичной нормализацией накопления в покое рассматривались как обратимые или частично обратимые дефекты перфузии (ДП) и соответствовали зонам ишемии миокарда. Сегменты с необратимыми ДП (в равной степени сниженное включение РФП при нагрузке и в покое) соответствовали зонам очагово-рубцового поражения миокарда. При анализе использовались и такие величины, как площадь ДП (процентная доля от общей площади ЛЖ) и суммарная выраженность ДП, рассчитанная как сумма значений стандартных отклонений во всех гипоперфузируемых сегментах.

Статистический анализ проводился с использованием программы Biostatica. Математический анализ полученных данных был выполнен с применением непараметрических статистических критериев. Достоверность различий между двумя группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, изменение признака во времени – критерия Вилкоксона. Данные в тексте и таблицах представлены в виде Me (25; 75), где Me – медиана 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили. Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы составил  $\leq 0,05$ .

## Результаты

На фоне терапии во всех группах отмечено сопоставимое достоверное улучшение гликемического контроля. Так в 1-й группе (вилдаглиптин) в конце наблюдения уровень  $\text{HbA}_{1c}$  снизился на 0,9 % и составил 6,3 % (6,2; 6,7) ( $p < 0,02$ ), во 2-й группе (вилдаглиптин + метформин) уровень  $\text{HbA}_{1c}$  упал до 6,7 % (6,1; 7,1) (уменьшился на 0,8 %;  $p < 0,018$ ), в 3-й группе (метформин) содержание  $\text{HbA}_{1c}$  снизилось на 0,7 %, достигнув 6,3 % (6,2; 6,75) ( $p < 0,016$ ). При анализе показателей тощакового и постпрандиального уровней гликемии также было выявлено сопоставимое достоверное снижение данных параметров.

Анализ липидного профиля показал, что у большинства пациентов показатели не достигали целевых значений: только у 18 (30 %) больных уровень холестерина (ХС) был ниже 4,5 ммоль/л, у 36,7 % пациентов уровень триглицеридов превышал норму. В 1-й группе (вилдаглиптин) к концу наблюдения отмечено достоверное снижение только уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в среднем на 19,7 % ( $p < 0,05$ ), во 2-й группе (вилдаглиптин + метформин) выявлено достоверное снижение уровня ХС ЛПНП на 12,8 % ( $p < 0,05$ ), в 3-й группе (метформин) наблюдали достоверное снижение концентрации триглицеридов на 40 % и повышение уровня ХС липопротеидов высокой плотности на 26,7 % ( $p < 0,05$ ).

ЭХО-КГ в покое была проведена всем больным. Нами проанализированы основные параметры сократительной способности миокарда ЛЖ. У 70,7 % пациентов выявлена картина гипертрофии миокарда. Назначение различных сахароснижающих режимов не привело к достоверным изменениям основных структурно-функциональных параметров миокарда, отмечена тенденция к уменьшению конечно-диастолических и конечно-систолических объемов и размеров ЛЖ

во всех группах. К концу исследования фракция выброса ЛЖ достоверно не изменилась, ее медиана составила 56 % (53,5; 56,5) ( $p > 0,05$ ).

Поскольку одной из основных функций миокарда является сократительная, обеспечивающая нагнетание крови в сосудистое русло, было проведено изучение данной функции при помощи стресс-ЭХО-КГ с велоэргометрией (ВЭМ). Последняя была проведена 19 (95 %) больным в 1-й группе, 18 (90 %) – во 2-й и 18 (90 %) – в 3-й. Остальным пациентам проба не выполнялась из-за исходной тяжести состояния (постинфарктная аневризма ЛЖ, низкая фракция выброса, желудочковые аритмии высокой градации). Безболевого ишемия, подтвержденная ВЭМ, выявлена у 2 больных 1-й группы, у 3 – 2-й и у 2 больных 3-й.

Исходно у пациентов 1-й группы до начала лечения ВЭМ-проба была положительной в 19 (100 %) случаях. Через 24 недели терапии в 13 (68,4%) случаях проба оставалась положительной и в 6 (31,6%) она трактовалась как отрицательная. Во 2-й и 3-й группах исходно ВЭМ-проба также была положительной у всех больных. Через 24 недели наблюдения она становилась отрицательной у 5 (27,8 %) и 1 (5,55 %) пациента соответственно. Таким образом, в группах, в которых пациенты принимали вилдаглиптин (1-я и 2-я) в монотерапии или в комбинации с метформином были выявлены более значимые изменения в конечных результатах ВЭМ-пробы (табл. 2).

При оценке порога толерантности к физической нагрузке было выявлено его повышение в 1-й и 2-й группах. Так, в 1-й группе к концу наблюдения медиана мощности физической нагрузки увеличился на 33 % по отношению к исходному уровню, составив 100 (75; 100) Вт. Во 2-й группе произошли аналогичные изменения: прирост уровня пороговой мощности физической активности составил 33 %, что соответствует 100 (93,75; 100) Вт.

Рис. 1. Динамика мощности физической нагрузки на фоне проводимой терапии

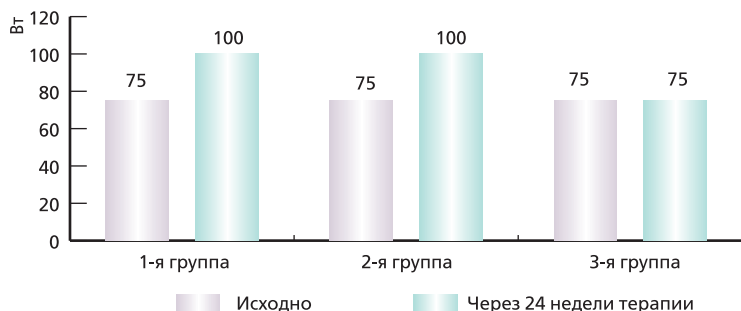
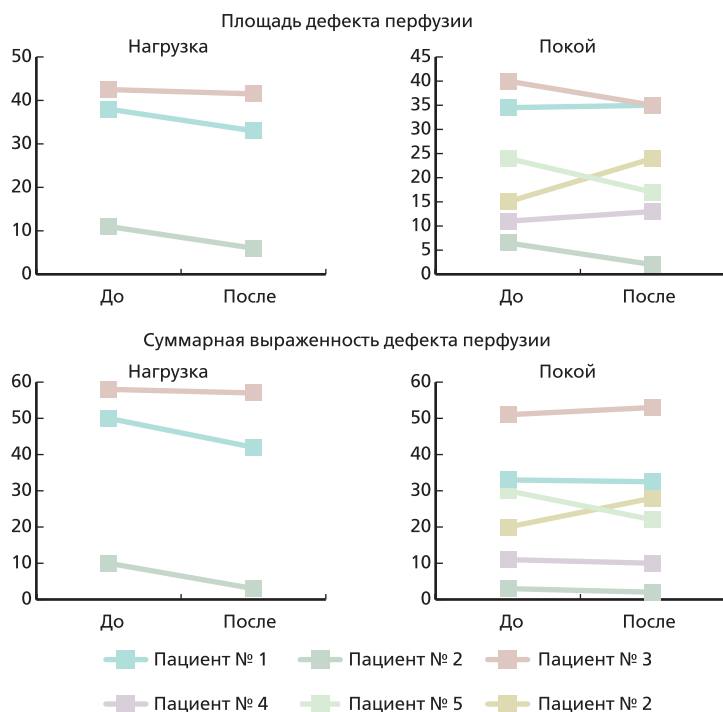


Рис. 2. Площадь и выраженность дефекта перфузии миокарда ЛЖ по данным ОФЭКТ с <sup>99m</sup>Tc-технетрилом до и после лечения



В 3-й группе медиана пороговой мощности физической активности осталась без изменений – 75 (75; 100) Вт (рис. 1).

Двумерная ЭХО-КГ является адекватным методом предсказания локализации нарушений проходимости коронарных артерий по визуализируемым участкам нарушения сократимости миокарда. Проведение нагрузочных проб способствует лучшей оценке степени поражения артерий. Качественный анализ сегментарной сократимости по данным стресс-ЭХО-КГ показал, что в совокупности количество асинергичных сегментов в 1-й

группе составило 87 (25,4 %), во 2-й – 87 (26,9 %) и в 3-й – 82 (25,3 %). Через 24 недели терапии было зафиксировано снижение числа асинергичных сегментов с нарушенной сократимостью уменьшилось на 18 ( $p < 0,05$ ), во 2-й – на 15 ( $p < 0,05$ ) и в 3-й – на 4 ( $p > 0,05$ ), что произошло за счет участков, находившихся в состоянии гипокинеза.

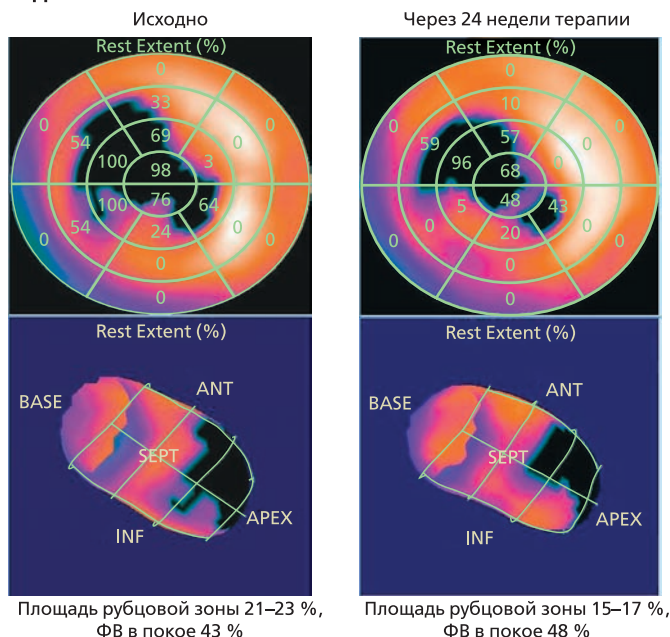
В результате количество сегментов с нарушенной сократимостью у одного больного достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшилось в 1-й и 2-й группах на 20 %,

составив 4 (3; 6) и 4 (3; 4,5) соответственно, тогда как в 3-й группе медиана числа таких сегментов достоверно не изменилась, составив 5 (4; 5,75). Соответственно, у пациентов 1-й и 2-й групп достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшился показатель суммы баллов сократимости: до 20 (18,5; 22) и 9,5 (19; 21) ЕД. У больных 3-й группы не было выявлено достоверных изменений суммы баллов сократимости, к концу исследования составившей 21 (20,5; 21,75) ЕД.

С целью выявления эпизодов ишемии всем пациентам до и после терапии проводился суточный мониторинг ЭКГ. При первичном проведении исследования, по данным холтеровского мониторирования, ишемические изменения миокарда (депрессия ST > 1 мм) были констатированы у 8 (40 %), 6 (30 %) и 9 (45 %) больных 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно. Эпизоды ишемии носили характер как болевых, так и безболевых. Назначение вилдаглиптина пациентам 1-й и 2-й групп привело к статистически значимому уменьшению длительности ишемических эпизодов и времени суммарной ишемии (ВСИ) миокарда. У пациентов 1-й группы к концу наблюдения ВСИ снизилось на 32,3 % и составило 4,2 (2,6; 5,67) мин/сут ( $p < 0,05$ ). У пациентов 2-й группы ВСИ упало до 3,29 (2,24; 5,2) мин/сут, что было ниже исходного значения на 26,1 % ( $p < 0,05$ ). Медиана ВСИ у пациентов 3-й группы уменьшилась только на 7,1 % – до 4,55 (2,5; 6,3) мин/сут, не достигнув статистической достоверности ( $p > 0,05$ ).

Из 6 пациентов, которым проведена перфузионная ОФЭКТ, 3 были обследованы в покое и при нагрузке, 3 – только в покое в связи с тяжестью состояния (ХСН, физическая детренированность, отказ пациента). Исходно у всех 6 больных отмечены нарушения перфузии в покое, причем размер ДП колебался от 7 до 40 % площади ЛЖ, суммарная выраженность ДП составила от 5 до 51,6. В условиях нагрузки у 1 из 3 пациентов отмечены признаки стресс-индуцированной ишемии миокарда. В двух других случаях выявлены стабильные, преимущественно выраженные ДП, без значимого нарастания перфузионных нарушений при стресс-

Рис. 3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда пациентки Д. 70 лет



При исследовании пациентки Д. 70 лет в покое исходно отмечен дефект перфузии в области верхушки и передней стенки ЛЖ. При контрольном исследовании прослеживается уменьшение объема и выраженности зоны гипоперфузии миокарда.

се. В обоих случаях отмечены высокие показатели суммарной выраженности ДП (34 и 35). Данные изменения расценены как обширные трансмуральные постинфарктные повреждения миокарда.

Через 24 недели после начала терапии нарушения перфузии в покое сохранились у 5 пациентов: слабopоложительная динамика в плане уменьшения площади и выраженности ДП отмечена у 1 больного, отрицательная динамика — у 1, у 3 пациентов имелась тенденция к улучшению перфузии в покое (рис. 2). У одного больного прослеживалась практически полная нормализация миокардиального кровотока в покое и уменьшение ДП на нагрузке с 11 до 6 % площади ЛЖ. Следует отметить, что у этого единственного пациента со значимой положительной динамикой в покое и при нагрузке исходно отмечены минимальные отклонения от нормы по данным ОФЭКТ. Еще у 2 пациентов, выполнивших нагрузочные пробы, прослежена слабopоложительная динамика показателей ОФЭКТ: площадь ДП нагрузки уменьшилась в одном случае с 38 до 33 %, в другом — с 43 до 42 % (рис. 2).

Только у одного пациента из шести было выявлено нарастание перфузионных нарушений. Увеличение ДП в покое с 15 до 23 % площади ЛЖ сопровождалось обострением течения ИБС у больной с множественными поражениями коронарного русла и расценено как повторное рубцовое повреждение миокарда (рис. 3).

Оценка перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии до и после лечения вилдаглиптином (рис. 3). При исследовании пациентки Д. 70 лет в покое исходно отмечен дефект перфузии в области верхушки и передней стенки левого желудочка. При контрольном исследовании прослеживается уменьшение объема и выраженности зоны гипоперфузии миокарда.

Для более точной оценки самочувствия пациентов в данной работе использован опросник качества жизни SF-36v2, который включает шкалы, анализирующие физическое и ментальное здоровье больных. Полученные результаты показали, что у обследованных больных всех групп до лечения наблюдалось достоверное снижение показателей качества жизни по большинству шкал. Снижение показателей физиче-

ского здоровья было более выраженным, чем ментального. Терапия вилдаглиптином (1-я и 2-я группы) привела к достоверному улучшению ( $p < 0,05$ ) показателей качества жизни по шкалам PF (физическое функционирование), Р (болевая шкала), GH (общее состояние здоровья), VT (жизнеспособность) более существенно, чем терапия метформином.

### Обсуждение результатов

В 2011 г. Совет экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) разработал новый (5-й) выпуск алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом с положениями о сахароснижающей терапии СД2 типа, где препаратами первого ряда для старта терапии наряду с метформином являются ингибиторы ДПП-4. Данная позиция обоснована огромной доказательной базой по безопасности и эффективности применения данных лекарственных средств.

Сахароснижающий эффект как метформина, так и ингибиторов ДПП-4 был подтвержден многочисленными исследованиями. В то же время наличие у ингибиторов ДПП-4 ряда плейотропных свойств, в частности кардиопротективных эффектов, является крайне привлекательным для их применения пациентами с сопутствующей ИБС.

В нормальных физиологических условиях утилизация жирных кислот и углеводов кардиомиоцитами абсолютно сбалансирована и зависит от доступности каждого из этих субстратов. Поэтому поломки на каком-либо этапе этой последовательной цепи приводят к метаболическим нарушениям со стороны миокарда. Считается, что при СД нарушения захвата и утилизации глюкозы кардиомиоцитами являются начальным событием в патогенезе диабетической кардиомиопатии [18], связанной с низкой скоростью транспорта субстрата через саркоплазматическую мембрану в результате уменьшения запасов клеточных транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4 [19], а также вследствие сниженной скорости фосфорилирования глюкозы внутри клетки [20]. С другой стороны, нарушение энергетического обмена обуслов-

лены инсулиновой недостаточностью. В условиях этого дефекта усиливается липолиз жировой ткани, в результате чего огромный пул свободных жирных кислот поступает в миокард и подвергается  $\beta$ -окислению. По сути этот процесс становится основным источником энергии в кардиомиоцитах, что ведет к кислородозатратному типу энергообмена, приводя к дефициту кислорода.

В условиях ограничения поступления кислорода в миокард (гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий) снижается поступление жирных кислот, но при этом резко увеличивается захват клетками глюкозы из крови и ее образование из гликогена [21, 22]. Анаэробный гликолиз, при котором используются запасы гликогена, может обеспечить некоторое количество АТФ в составе пула, который может использоваться клеткой, однако снижение утилизации глюкозы клеткой при СД2 приводит к уменьшению продукции АТФ, а значит – к энергетическим нарушениям со стороны кардиомиоцита.

Опираясь на экспериментальные исследования, проведенные на животных, в которых было выявлено, что ГПП-1 и его метаболиты способны улучшать сократительную функцию миокарда после транзиторной окклюзии коронарной артерии путем усиления поглощения глюкозы кардиомиоцитами, уменьшать размер инфаркта, вызывать NO-зависимую вазодилатацию коронарных сосудов и как следствие – улучшать кровоснабжение сердечной мышцы [16, 23], мы можем предположить аналогичное влияние вилдаглиптина на сердечную мышцу, опосредованное повышением уровня ГПП-1. Данный препарат улучшает поглощение глюкозы кардиомиоцитами, вследствие чего усиливается синтез АТФ, улучшается энергетический метаболизм миокарда, что приводит к улучшению сократительной активности его ЛЖ [24–26].

Полученные в работе результаты не расходятся с мировыми данными. Так, назначение вилдаглиптина в моноте-

рапии или в сочетании в метформином способствовало уменьшению длительности ишемических эпизодов и времени суммарной ишемии миокарда (по данным суточного мониторирования ЭКГ), снижению количества сегментов с нарушением сократимости и показателя степени расстройств локальной сократимости, повышению порога и толерантности к физической нагрузке (по данным стресс-ЭХО-КГ).

Улучшение сократительной функции миокарда при применении вилдаглиптина связано, с одной стороны, с улучшением углеводного обмена, с другой – объясняется улучшением метаболизма кардиомиоцита за счет повышения утилизации глюкозы. Еще одним возможным механизмом является повышение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы [17]. Образующийся при этом NO усиливает коронарный кровоток и доставку кислорода к миокарду. Выдвигается гипотеза о натрийуретическом или диуретическом действии ГПП-1 [17], которое приводит к уменьшению преднагрузки на сердце. Таким образом, увеличение уровня ГПП-1 способствует уменьшению объема циркулирующей крови, конечно-диастолического объема ЛЖ, диастолического стресса на эндокард ЛЖ. В результате уменьшается отек кардиомиоцитов и улучшается коллатеральный кровоток.

На фоне применения вилдаглиптина наметилась тенденция к уменьшению выраженности ДП как в покое, так и при нагрузке (по данным сцинтиграфии миокарда), а также площади ДП (у 3 из 6 пациентов). Однако обнаружить значимую динамику изменений перфузии по данным ОФЭКТ на фоне обширных очагово-рубцовых изменений гораздо сложнее, чем у пациентов с небольшими нарушениями перфузии, что хорошо прослеживалось в нашей группе больных. Поэтому для более глубокой оценки состояния перфузии миокарда при применении вилдаглиптина необходима большая выборка пациентов с менее выраженными нарушениями перфузии.

Таким образом, включение вилдаглиптина в основную сахароснижающую схему больных СД2 в сочетании с ИБС будет способствовать улучшению течения коронарной болезни и повышению качества жизни пациентов.

## Выводы

1. Назначение вилдаглиптина больным СД2 в сочетании с ИБС, по данным стресс ЭхоКГ с ВЭМ, приводит к повышению толерантности к физическим нагрузкам, достоверно увеличивая пороговую мощность нагрузки.
2. Назначение вилдаглиптина не приводит к ухудшению перфузии миокарда, по данным ОФЭКТ, у больных СД2. У отдельных больных отмечается тенденция к уменьшению площади и выраженности дефекта перфузии, более выраженная в отсутствие трансмуральных рубцовых изменений миокарда ЛЖ.
3. Применение вилдаглиптина, по данным холтеровского мониторирования, приводит к статистически достоверному снижению времени суммарной ишемии миокарда за счет уменьшения общего количества эпизодов ишемии и их средней продолжительности.
4. Терапия пациентов с СД2 вилдаглиптином, метформином и их комбинацией сопровождается достоверным и сопоставимым улучшением тощаковой, постпрандиальной гликемии и уровня HbA<sub>1c</sub> (гликозилированного гемоглобина).
5. Гиполипидемический эффект вилдаглиптина проявляется достоверным снижением ХС ЛПНП, а метформина – снижением уровня триглицеридов и повышением ХС ЛНВП. Комбинация вилдаглиптина и метформина способствует многогранному влиянию на липидный обмен у больных СД2.
6. Назначение вилдаглиптина больным СД2 в сочетании с ИБС приводит к достоверному улучшению показателей качества жизни по шкалам PF, P, GN, VT.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.А. Сахарный диабет: болезнь “взрывающихся” бляшек // *Consilium medici-*

*um* 2001. Т. 3. № 10. С. 464–68.

2. Аметов А.С., Демидова Т.Ю. Принципы

терапии сахарного диабета 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией. Учебное

- руководство. М., 2001. 203 с.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193–203.
  4. Le CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:855–60.
  5. Becker A, Bos G, de Vegt F, et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J* 2003;24:1406–13.
  6. Herman GA, Stevens C, Van Dyck K. Pharmacokinetic and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase-IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:675–88.
  7. Ahren B. Vildagliptin: an inhibitor of dipeptidyl peptidase-IV with antidiabetic properties. *Exp Opin Invest Drugs* 2006;15:431–42.
  8. Ahren B. DPP-4 inhibitors. *Best Pract Res. Clin Endocrinol Metab* 2007;21(4):517–33.
  9. Pi-Sunyer FX, Schweier A, Mills D, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:132–38.
  10. Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2078–84.
  11. Foley JE, Jordan J. Weight neutrality with the DPP-4 inhibitor, vildagliptin: mechanistic basis and clinical experience. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:541–48.
  12. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.
  13. McIntosh CH. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors and diabetes therapy. *Front Biosci* 2008;13:1753–73.
  14. Kuritzky L. Managing type 2 diabetes in the primary care setting: beyond glucocentricity. *Am J Med Sci* 2010;340(2):133–43.
  15. Van Poppel PC, Netea MG, Smits P, Tack CJ. Vildagliptin Improves Endothelium-Dependent Vasodilatation in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2011. Jul 25.
  16. Ban K, Hoefler J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Mechanisms underlying cardioprotective effects of glucagon-like peptide-1 in ischemia-reperfusion injury. *Canadian Cardiovascular Congress. Quebec City, October 20–24, 2007.*
  17. Sokos GG, et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:694–99.
  18. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998;180:53–7.
  19. Garvey WT, Hardin D, Juhaszova M, Domingues JH. Effects of diabetes on myocardial glucose transport system in rats: implications for diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1993; 264:H837–44.
  20. Meszaros J. Effect of palmitoylecithine on the passive electrical properties of isolated guinea pig ventricular myocytes. *Eur J Pharmacol* 1991;194:107–10.
  21. Opie L. Glycolytic rates control cell viability in ischemia. *J Appl Cardiol* 1999;3:407–14.
  22. Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. New York: Marcel Dekker, INC, 1993:129–30.
  23. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004;109:962–65.
  24. Sokos GG, Bolukoglu H, German J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007;100:824–29.
  25. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:694–99.
  26. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004;109:962–65.

#### Информация об авторах:

**Аметов Александр Сергеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Росздрава;

**Кулиджаян Нуне Колевна**, аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Росздрава.

Тел. 8 (499) 152-10-52, e-mail: nune-anush@rambler.ru;

**Шурупова Ирина Владимировна** — доктор медицинских наук, ГБУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН;

**Трифоновна Татьяна Аркадьевна** — кандидат медицинских наук, ГБУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН;

**Анциферов Михаил Борисович** — доктор медицинских наук, профессор, главный врач Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения г. Москвы