

## Surunkali Yurak Yetishmovchiligining Qandli Diabet 2 Turi Fonida Kechishi

*Vafoyev Sh. F<sup>1</sup>, Shagzatova B. X<sup>2</sup>*

**Annotatsiya:** Maqolada surunkali yurak etishmovchiligi (SYY) va 2 tur qandli diabet (QD) ning ushbu komorbid patologiyasi bo'lgan bemorlarda ularning kechishi va prognoziga o'zaro salbiy ta'sirining patogenetik mexanizmlari muhokama qilinadi. Qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda chap qorincha qon otib berish fraksiyasi kamaygan va SYY davolashda ishlatiladigan yetakchi dorilar guruhlarini muhokama qilinadi. SYY va qandli diabet bilan og'rigan bemorlarni davolashda muhim yo'nalish yurak patologiyasiga ijobiy ta'sir ko'rsatadigan va bunday bemorlarda prognozni o'zgartirishi mumkin bo'lgan gipoglikemik dorilarni qo'llashdir. Maqolada gipoglikemik dorilarning zamonaviy sinflarining kardioprotektiv ta'sirini baholovchi bir qator randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlar natijalari ko'rib chiqiladi: dipeptidil peptidaza-4 ingibitorlari (DPP-4 ingibitorlari), glyukagonga o'xshash peptid-1 retseptorlari agonistlari (GO'P-1 retseptorlari agonistlari), natriy-glyukoza kotransporter-2 ingibitorlari (iNGLT-2). Taqdim etilgan tadqiqotlarga ko'ra, DPP-4 va GLP-1 aterosklerotik kelib chiqadigan yurak-qon tomir kasalliklari va ularning rivojlanishi uchun xavf omillari bo'lgan bemorlarning prognoziga neytral yoki ijobiy ta'sir ko'rsatadi. Hozirgi davrda qandli diabet va SYY bilan og'rigan bemorlarda prognoziga ijobiy ta'sir ko'rsatish nuqtai nazaridan eng muhimi iNGLT-2 guruhidagi dorilardir. Maqolada ushbu guruh vakillarini SYY va qandli diabet bilan kasallangan odamlarda qo'llash bo'yicha klinik tadqiqotlar natijalari batafsil ko'rib chiqiladi va ushbu dorilarning kardioprotektiv ta'sirini aniqlaydigan farmakodinamik mexanizmlar muhokama qilinadi.

**Kalit so'zlar:** surunkali yurak yetishmovchiligi; 2 tur qandli diabet; natriy-glyukoza kotransporter-2 ingibitorlari, dipeptidil peptidaza-4 ingibitorlari.

### Kirish

Surunkali yurak etishmovchiligi (SYY) va qandli diabet (QD) ning birga kelishi zamonaviy tibbiyotning o'ta dolzarb muammosidir. Dunyo bo'ylab taxminan 64 million kishi SYY [1]dan aziyat chekmoqda, Rossiya Federatsiyasida - 12,35 million [2]. Dunyoda qandli diabet bilan og'rigan bemorlar soni 425 millionga etadi (ularning 91 foizi 2-tur qandli diabet). Xalqaro diabet federatsiyasi prognoziga ko'ra, 2030 yilga borib ushbu ko'rsatkich 643 mln, 2045 yilda esa 783 mln kishiga yetishi mumkin. O'zbekistonda 2022 yil davomida jami 48 711 kishi (ularning 616 nafari bolalar, 151 nafari o'smirlar)da qandli diabet aniqlangan. 2023 yilning yarim yili davomida bemorlar soni 17 970 kishiga ko'payib, jami 363 585 nafar (O'zbekiston aholisining 0,99 foizi)ga yetgan; ularning 3206 nafari bolalar, 1175 nafari esa o'smirlardir. Butun 2022 yil davomida O'zbekistonda 10 778 kishi qandli diabet asoratlaridan vafot etgan. SYY I-II funktsional sinfi (FS) bo'lgan bemorlarning o'rtacha umr ko'rish davomiyligi 7,8 yil (maksimal - 15,1 yil), III IV FS - 4,8 yil (maksimal - 10,1 yil). SYY va 2 tur QDning kombinatsiyasi bilan kasalxonaga yotqizish va yurak-qon tomir kasalliklaridan o'limning ko'payishi bilan bog'liq va shuning uchun tadqiqotchilarning e'tibori so'nggi paytlarda SYY va QD bilan kasallangan bemorlar muammosiga qaratilmoqda [3].

### QD 2 turning SYY prognoziga ta'siri

QD 2 tur turli xil SYY bilan kasallangan odamlarning prognoziga sezilarli salbiy ta'sir ko'rsatadi. Katta meta-tahlillarga ko'ra, u past chap qorincha qon otib berish fraksiyasi (ChQQOBF) bo'lgan SYuYda o'lim uchun muhim mustaqil xavf omili sifatida ko'rib chiqiladi. SYY past ChQQOBF va QD 2 tur

<sup>1</sup> Toshkent Tibbiyot Akademiyasi, O'zbekiston



bilan og'rigan odamlarda dekompensatsiyalangan yurak etishmovchiligi (DYY) xavfi diabetizm SYY bo'lgan bemorlarga qaraganda taxminan 2 baravar yuqori. Ushbu ikki holatning kombinatsiyasiga ega bo'lgan shaxslar, shuningdek, SYY uchun kasalxonaga qayta yotqizishning yuqori darajasi va hayot sifatining pastligini ko'rsatadi. QD 2 tur, shuningdek, saqlangan ChQQODF bilan SYY ga salbiy ta'sir qiladi, bu dekompensatsiya va o'lim xavfini oshiradi. Random nazoratidagi tahlillar CHARM I va I-PRESERVE [4, 5] shuni ko'rsatadiki, yuqoridagi salbiy ta'sirlar SYY va QD 2 turi bor bemorlarda ChQQOBF past bo'lgan SYY bo'lgan bemorlarga qaraganda ancha yaqqolroq ifodalangan.

QD 2turda SYY rivojlanishida asosiy rol ni diabetga xos bo'lgan o'zgarishlar, shu jumladan insulinrezistentlik, giperinsulinemiya, giperglikemiya va faol glikirlangan yakuniy mahsulotlarning to'planishi o'ynaydi [6, 7]. Ushbu omillarning ta'siri uchta asosiy patofiziologik mexanizmning shakllanishini aniqlaydi: (1) koronar arteriyalarning faol aterosklerotik shikastlanishi (tomir devorining silliq mushak hujayralarining ko'payishi, yallig'lanishni, trombozni, endotelial disfunktsiyani qo'zg'atish, qon tomirlarining shakllanishi tufayli). dislipidemiyaning yuqori aterogen varianti) miokard ishemiyasi xavfi ortishi (aterosklerotik blyashkalarining zaifligi tufayli), infarkt rivojlanishi, infarktdan keyingi chap qorincha remodelyatsiyasi, keyinchalik sistolik va diastolik disfunktsiyaga olib keladigan kasalliklar (ChQ disfunktsiyasi). Ushbu kasalliklar majmuasi "ishemik kardiomiopatiya" deb ataladigan kasallikni tashkil qiladi; (2) ChQ gipertrofiyasi rivojlanishiga moyillikning kuchayishi va uning miokard fibrozining kuchayishi, bu miokardning qattiqligining kuchayishiga, bo'shashish jarayonlarining buzilishiga va ChQ diastolik buzilishlarining kuchayishiga olib keladi; ChQ diastolik disfunktsiyasining rivojlanishida kalsiy gomeostazasining buzilishi va miokardiotsitlar ichidagi sarkoplazmatik retikulumning disfunktsiyasi, shuningdek mahalliy renin-angiotensin-aldosteron tizimining (RAAT) giperglikemiyasi ta'sirida faollashishi muhim rol o'ynaydi. Angiotensin II va aldosteronning yuqori ishlab chiqarilishi bilan, bu o'z navbatida miokard gipertrofiyasi va fibrozining rivojlanishini qo'shimcha ravishda rag'batlantiradi; (3) glyukoza va erkin yog' kislotalaridan foydalanishdagi nuqsonlar, miokardiotsitlarda lipidlarning to'planishi, lipotoksiklikning shakllanishi, miokardiotsit apoptozining kuchayishi va oxir-oqibat, miokardiotsitning energiya balansini buzish uchun sharoit yaratadi. QD 2turda ChQ sistolik hajm buzilishlarning shakllanishiga yordam beradigan muhim omillar qatoriga, shuningdek, miokardiotsit mitoxondriyalarida reaktiv kislorod radikallari hosil bo'lishining ko'payishi (mitoxondriyal disfunktsiya), hujayra ichidagi kalsiy muvozanatining buzilishi, yallig'lanish va apoptoz jarayonlarining kuchayishi kiradi.

Yuqorida 2 va 3-bandlarda sanab o'tilgan o'zgarishlar majmuasi "diabetik kardiomiopatiya" umumiy atamasi bilan birlashtirilgan jarayonlarni tashkil qiladi. Bu belgi 1972 yilda taklif qilingan [8]; endi bu QD 2 tur bilan og'rigan bemorda chap qorincha diastolik yoki sistolik disfunktsiyasi borligini bildiradi. Bu kasalliklarning rivojlanishi uchun diabetdan tashqari aniq sabablar, shu jumladan yurak tomirlari kasalligi, arterial gipertenziya va klapan nuqsonlari bo'lishi kerak. Adabiyotda "ishemik kardiomiopatiya" va "diabetik kardiomiopatiya" atamaları ko'pincha klinik tushunchalar emas, balki patofiziologik sifatida ishlatiladi; ular QD 2turda SYY rivojlanish mexanizmlarini aniqroq tushunish uchun foydali deb hisoblanadi [9].

### **SYY farmakoterapiyasi prinsiplari, jumladan 2 tur QD bemorlar.**

Ko'p sonli randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlar sistolik SYY bo'lgan bemorlarda turli toifadagi dori vositalarining samaradorligi va xavfsizligini o'rganishga bag'ishlangan. Shu bilan birga, bir qator dorilar guruhining SYY bilan og'rigan bemorlarda prognozni yaxshilash natijalarini ko'rsatadigani aniqlandi. Ushbu dorilar sinflari quyidagilarni o'z ichiga oladi: angiotenzinga aylantiruvchi ferment ingibitorlari (AAF ingibitor), IA; angiotenzin II retseptorlari blokatorlari (ARB), IV; beta-blokatorlar (BAB), IA; mineralokortikoid retseptorlari antagonistlari (MRA), IA; angiotensin retseptorlari va neprilizin ingibitorlari (ARNI), IB / IIaC [10], IA / IIaB [11] (mos ravishda AAF ingibitor boshlang'ich terapiyaga alternativa sifatida); sinus tugunining If kanallari inhibitori, IIaB/IIaC (beta-blokatorlar bilan birgalikda yoki beta-blokatorlarga nisbatan nomutanosiblikda) [10, 11]. SYY va qandli diabeti bor bo'lgan bemorlar uchun asosiy dori vositalarining ustuvorligini hisobga olgan holda, AAF ingibitorlari va ARBlar diabet rivojlanish xavfini kamaytirishi va diabet bilan og'rigan bemorlarda



SYT rivojlanish ehtimolini kamaytirishi mumkinligini ta'kidlash kerak. Beta-blokatorlarning turli vakillari diabet va yurak yetishmovchiligining kechishiga ijobiy ta'sir ko'rsatishi mumkin: vazodilatatsion xususiyatlarga ega bo'lgan karvedilol insulin qarshiligini kamaytiradi, diabetning rivojlanish xavfini va allaqachon rivojlangan yurak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarda diabetning yangi holatlarining paydo bo'lishini kamaytiradi; nebivolol insulin qarshiligining rivojlanishiga va diabetning yangi holatlariga to'sqinlik qilishi mumkin; bisoprolol to'qimalarning insulinga sezgiriligini buzmaydi. ARNI glyukozalangan gemoglobin darajasini va qo'shimcha insulin va boshqa glyukoza tushiruvchi dorilarga bo'lgan ehtiyojni nazorat qilishda AAF ingibitorlari va ARBlarga nisbatan afzalliklarga ega [10, 11]. Amaliy jihatdan muhimi, SYT bilan og'riqan bemorlarda diuretiklarni (IC [10], IB / IIaB [11]), yurak glikozidlarini (IIaC / IIbB, atrial fibrilatsiya yoki sinus ritmi va boshqa terapiyaning samarasizligi uchun) qo'llash; antikoagulyantlar (IA/IIaC, mos ravishda atriya fibrilatsiya yoki tromboz uchun) [10, 11].

Qandli diabet, SYT, AYQK larning rivojlanishi uchun xavf omillari bo'lgan bemorlarda prognozga ijobiy ta'sir ko'rsatish nuqtai nazaridan eng yaxshi ta'sir iNGLT-2 guruhidagi dorilar edi. SYT uchun kasalxonaga yotqizish xavfini statistik jihatdan sezilarli darajada kamaytirishni qayd etgan RCT EMPA-REG OUTCOME [12] edi. SYT kursini yaxshilashdan tashqari, empagliflozin (Jardins, Boehringer Ingelheim, Germaniya) platsebo bilan solishtirganda yurak-qon tomir kasalliklari xavfini kamaytirishga sezilarli ta'sir ko'rsatdi ( $p < 0,05-0,001$ ):

- asosiy kombinatsiyalangan yakuniy nuqta (yurak-qon tomir o'limi, o'limga olib kelmaydigan yurak xuruji va o'limga olib kelmaydigan insult) 14% ga,
- yurak etishmovchiligi bo'yicha kasalxonaga yotqizilganlar soni 35% ga;
- yurak yetishmovchiligi yoki yurak-qon tomir o'limi uchun kasalxonaga yotqizilganlar soni, o'limga olib keladigan insult bundan mustasno 34% ga;
- yurak-qon tomir kasalliklaridan o'lim 38% ga;
- har qanday sababdan o'lim 32% ga

GO'P-1 va DPP-4 ingibitorlari bilan solishtirganda SYT rivojlanishining oldini olishda iNGLT-2 ning yetakchi roli Zheng S. va boshqalar tomonidan meta-tahlillarda ko'rsatilgan. (2018) va Zelniker T. va boshqalar. (2019), bunda iNGLT-2 vakillarining yurak etishmovchiligi uchun kasalxonaga yotqizish xavfini kamaytirishga umumiy ta'siri sezilarliroq edi [13, 14].

ChQQOB past bo'lgan SYT bilan og'riqan bemorlarni davolashning zamonaviy tamoyillari QD 2 tur bilan og'riqan odamlar yetarli darajada namoyon bo'lgan eng yirik RCT ma'lumotlariga asoslanadi. Bu qandli diabet bilan og'riqan odamlar uchun past ChQQOB bilan SYTni davolashda standart yondashuvlar qanchalik qo'llanilishini aniqlashga imkon berdi. RAAT blokatorlari, shu jumladan angiotenzinga aylantiruvchi ferment ingibitorlari (AAF), sartanlar va mineralokortikoid retseptorlari antagonistlari (MRA), shuningdek, b-blokatorlar (b-blokatorlar) sinus tugunlari If kanal blokatori ivabradin bilan o'tkazilgan ko'plab RCTlarni tahlil qilishda implantatsiya qilinadigan kardioverter-defibrilatorlar va yurak resinxronizatsiya qurilmalari bilan quyidagilar ko'rsatildi: (1) ushbu RCTlarda SYT bilan kasallangan odamlar orasida QD 2 tur bilan og'riqan bemorlarning ulushi 20-40% ni tashkil etdi, bu esa yuqori ishonchli natijalarni olish imkonini berdi. ; (2) QD 2 tur bilan og'riqan odamlarda o'rganilgan davolash usullari yurak-qon tomir prognoziga sezilarli foydali ta'sir ko'rsatdi; va (3) bu ijobiy ta'sirlarning kattaligi QD 2 tur bilan kasallangan va diabetga chalinganlar o'rtasida farq qilmadi. Ushbu vakillik ma'lumotlari jahon mutaxassislariga T2DM bilan birga keladigan odamlarda past ChQQOB bilan SYTni davolashda joriy qo'llanmada keltirilgan standart tamoyillardan foydalanishni tavsiya qilish imkonini beradi [15-16].

### **Xulosa.**

Shunday qilib, taqdim etilgan adabiyot ma'lumotlari ishonchli tarzda yurak yetishmovchiligi va 2 tur qandli diabet ikki tomonlama bog'liq va o'zaro og'irlashtiruvchi patologik holatlar ekanligini ko'rsatadi. Ushbu qo'shma kasallikni farmakologik tuzatishga yondashuv ko'p qirrali bo'lib, nafaqat standart



davolash algoritmlarini amalga oshirishdan, balki qandli diabet terapiyasining bir qismi sifatida yurak-qon tomir natijalarini yaxshilaydigan dori vositalaridan foydalanishdan iborat. RCT va meta-tahlil natijalari GO'P-1 ingibitorlari va DPP-4 ingibitorlari bilan solishtirganda yurak yetishmovchiligi va 2 tur qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda NGLT-2 ingibitorlarini qo'llash ustuvorligini ishonchli tarzda ko'rsatdi. Shu bilan birga, empagliflozinni NGLT-2 ro'yxatidan ta'kidlash kerak, bu bemorlarning eng og'ir toifasidagi natijalarning eng katta diapazoniga sezilarli ta'sir ko'rsatdi. SGLT-2 ingibitorlarining empagliflozin va dapagliflozin kabi vakillarining so'nggi tadqiqotlari ularni diabetga chalingan SYY bilan og'rigan bemorlarni davolash uchun mustaqil dorilar klassi sifatida qo'llash istiqbollari ochadi.

### Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati:

1. Vos T, Abajobir AA, Abate KH et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390 (10100): 1211–59. DOI:10.1016/s0140-6736(17)32154-2
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (и острой декомпенсации). 2018. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical practice guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of chronic heart failure (and acute decompensation). 2018 (in Russian).]
3. Починка И.Г. Сахарный диабет 2-го типа и хроническая сердечная недостаточность – «несладкая парочка». *Мед. альманах*. 2017; 6: 103–18.
4. Kristensen SL, Mogensen MU, Jhund PS, 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;135(8):724-35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593.
5. Damman K, Solomon SD, Pfeffer MA, et al. Worsening renal function and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and the impact of angiotensin receptor blocker treatment: data from the CHARM-study programme. *European journal of heart failure*. 2016; 18(12):1508-17. doi:10.1002/ejhf.609.
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of cardiology (ESC) and the European association for the study of diabetes (EASD). *European heart journal*. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
7. Yang P, Feng J, Peng Q, et al. Advanced Glycation End Products: Potential Mechanism and Therapeutic Target in Cardiovascular Complications under Diabetes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:1-12. doi:10.1155/2019/9570616.
8. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *American Journal of Cardiology*. 1972;30(6):595-602. doi:10.1016/0002-9149(72)90595-4.
9. Lorenzo-Almorós A, Tuñón J, Orejas M, et al. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular diabetology*. 2017;16(28):1-14. doi:10.1186/s12933-017-506-x.
10. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г. и др. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(S6): 8–158 [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Glezer M.G. et al. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF).



- Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(S6):8–158 (in Russ.].DOI: 10.18087/cardio.2475
11. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации МЗ РФ (2020) [Chronic heart failure. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation (2020) (in Russ.)]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/134>
  12. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Mattheus M., Devins T. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mor-tality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
  13. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K., Good-rich E.L., Furtado R.H.M., Bonaca M.P., Mosenson O. et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Ad-verse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(17):2022–2031. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868
  14. Zheng S.L., Roddick A.J., Aghar-Jaffar R., Shun-Shin M.J., Francis D., Oliver N., Meeran K. Associa-tion Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Sys-tematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(15): 1580–1591. DOI: 10.1001/jama.2018.3024
  15. Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареєв В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недо-статочность: хроническая (XCH) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
  16. Kobalava ZhD, Medovchshikov VV, Yeshniyazov NB, et al. The modern paradigm of pathophysiology, prevention and treatment of heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):98-111. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Медовщиков В. В., Ешниязов Н. Б., и др. Современная парадигма патофизиологии, профилактики и лече-ния сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа. *Российский кардиоло-гический журнал*. 2019;(11):98-111. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-98-111.

