

ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: СОВМЕСТНОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОПЕПТИНА И NT-PROBNP

Рахимова Г.Н., Ахроров К.У.

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
г. Ташкент

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. 2-tur qandli diabet (QD2) va surunkali yurak yetishmovchiligi (SYuYe) birga kechganda kopeptin va NT-proBNP ning qo'shma ahamiyatini hamda terapiyaning bu markyorlarga ta'sirini tahlil qilish.

Materiallar va usullar. PubMed/MEDLINE, eLIBRARY va Google Scholar bazalarida 2006–2026 yillar uchun izlash; 16 manba kiritildi.

Natijalar. Kopeptin miqdorining oshishi aynan QD2 bilan og'riqan bemorlarda yurak-qon tomir hodisalari xavfi bilan bog'liq bo'lib, bu bog'liqlik NT-proBNP, hisoblangan ko'tokchalar filtratsiyasi tezligi va albuminuriyaga nisbatan tuzatish kiritilgandan keyin ham saqlanib qoladi. NT-proBNP miokard devori zo'riqishini, kopeptin esa osmoregulyator zo'riqishni aks ettiradi. SGLT2i NT-proBNP pasayishi fonida kopeptinni tranzitor ravishda oshiradi; GLP-1 esa ikkala ko'rsatkichni ham pasaytiradi.

Xulosa. Kopeptin NT-proBNP o'rnini bosmaydi, balki uni to'ldiradi; davolash boshida kopeptinning ko'tarilishi dekompensatsiya belgisi emas.

Kalit so'zlar: 2-tur qandli diabet, surunkali yurak yetishmovchiligi, kopeptin, NT-proBNP, vazopressin, SGLT2 inhibitorlari, GLP-1 agonistlari, xavf stratifikatsiyasi.

SUMMARY

Objective. To analyse the combined value of copeptin and NT-proBNP in patients with coexisting type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic heart failure (CHF), and the impact of SGLT2 inhibitors (SGLT2i) and GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RA) on these biomarkers.

Materials and methods. PubMed/MEDLINE, eLIBRARY, and Google Scholar were searched for the years 2006–2026; 16 sources were included.

Results. Elevated copeptin is associated with cardiovascular events, particularly in patients with T2DM, and this association persists after adjustment for NT-proBNP, estimated glomerular filtration rate, and albuminuria. NT-proBNP reflects myocardial wall stress; copeptin reflects osmoregulatory strain. SGLT2i transiently increase copeptin while lowering NT-proBNP; GLP-1 RA lower both.

Conclusion. Copeptin complements, rather than replaces, NT-proBNP; an early rise in copeptin after SGLT2i initiation should not be interpreted as decompensation.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, copeptin, NT-proBNP, vasopressin, SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, risk stratification.

Сочетание сахарного диабета 2-го типа (СД2) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) редко бывает простым наложением диагнозов: каждое состояние ухудшает течение другого. Насколько плохо распознаётся ХСН у таких пациентов, показало исследование КРЕДО: среди 445 больных СД2, госпитализированных в многопрофильные стационары, диагноз ХСН был подтверждён у 48,8%, впервые установлен у 27,9% и снят у 12,6%; медиана NT-proBNP составила 307 [107; 893,5] пг/мл, при этом иНГЛТ-2 получали 30,1% пациентов, а арГПП-1 – 7,6% [2].

Рекомендации Европейского общества кардиологов 2023 г. предлагают определять натрийуретические пептиды у всех пациентов с СД2, считая порог NT-proBNP ≥ 125 пг/мл поводом для эхокардиографии [13]. Подход работает, но уязвим: при ожирении NT-proBNP снижен, при фибрилляции предсердий и

снижении функции почек повышен, и «серая зона» широка. Отсюда интерес к маркеру системного нейрогормонального ответа.

Копептин – С-концевой фрагмент прогормона аргинин-вазопрессина (АВП), секретируемый эквивалентно с гормоном; в отличие от нестабильного АВП он устойчив в плазме и определяется автоматизированными методами (медиана у здоровых около 4,2 пмоль/л) [14], а в мировой литературе его значение при ХСН обсуждается более десяти лет [1].

ЦЕЛЬ ОБЗОРА – систематизировать данные о прогностической ценности копептина при СД2 и ХСН и о влиянии терапии на интерпретацию обоих маркеров.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в формате обзора литературы. Поиск проводился в PubMed/MEDLINE, eLIBRARY и Google Scholar по ключевым словам copeptin, NT-

proBNP, type 2 diabetes, heart failure, SGLT2 inhibitor, GLP-1 receptor agonist, vasopressin и их русскоязычным эквивалентам за 2006–2026 гг. (нижняя граница - год публикации о валидированном определении копептина [14]). Включались когортные и рандомизированные исследования, их предспецифицированные и post-hoc анализы с измерением хотя бы одного из маркеров при нарушениях углеводного обмена и/или ХСН, а также действующие рекомендации; исключались отдельные случаи и тезисы. Приоритет отдавался работам с поправкой на NT-proBNP и функцию почек - они позволяют судить о дополнительной информации. В анализ включено 16 источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Копептин как маркер риска при СД2. Аргумент в пользу «диабет-специфичности» копептина дало исследование Malmö Diet and Cancer, где взаимодействие между статусом диабета и копептином было значимым ($p = 0,006$). У 895 пациентов с диабетом копептин предсказывал комбинированную точку (коронарная болезнь, ХСН, смерть) с отношением рисков (ОР) 1,32 на 1 стандартное отклонение (95% ДИ 1,10–1,58), для ХСН связь была сильнее - ОР 1,62 (1,09–2,41); после поправки на NT-proBNP она почти не изменилась (ОР 1,28; 1,07–1,53). У 4187 лиц без диабета копептин не был связан ни с одной точкой [8]. Когорты DIABHYCAR ($n = 3098$) и SURDIAGENE ($n = 1407$) подтвердили это при установленном СД2: ОР для верхнего терциля 1,29 (1,04–1,59) и 1,58 (1,23–2,04) после поправки на расчётную скорость клубочковой фильтрации и альбуминурию [16]. Исследование CARDIPP добавило порог: у 523 пациентов первичного звена при медиане наблюдения 15,6 года копептин $\geq 5,6$ пмоль/л был связан с более чем двукратным риском больших сердечно-сосудистых событий (ОР 2,05; 1,24–3,37), но связь с общей смертностью после поправки исчезала [7].

Совместное определение с NT-proBNP. У 470 пожилых пациентов с симптомами ХСН при 13-летнем наблюдении смертность в верхнем квинтиле копептина (>18 пмоль/л) достигала 69,5% против 38,5% в нижнем; в модели с обоими маркерами копептин сохранял значимость (ОР 1,63; 1,08–2,47) при ОР 3,17 (2,02–4,98) для NT-proBNP, а прирост информации для сердечно-сосудистой смертности был значимым, но скромным ($p = 0,048$) [4]. При ХСНсФВ в исследовании KaRen копептин был повышен - 13,56 против 5,98 пмоль/л у контроля того же возраста, однако корреляция с NT-proBNP оказалась слабой ($r = 0,223$), с признаками диастолической дисфункции связи не было, и после поправки значимость терялась [10]. При острой декомпенсации преимущество у натрийуретического пептида: площадь под ROC-кривой для 90-дневного прогноза составила 0,602 для копептина и 0,659 для NT-proBNP, комбинация - 0,670 без прироста, но оба маркера остались независимыми предикторами [11].

иНГЛТ-2: маркеры расходятся в разные сторо-

ны. В исследовании GliRACo 26 пациентов с СД2 получали эмпаглифлозин или дапаглифлозин; копептин вырос с 7,5 до 9,8 пмоль/л к 30-му дню и стабилизировался на 9,5 пмоль/л к 90-му ($p = 0,001$), тогда как NT-proBNP не изменился. Параллельно уменьшался объём внеклеточной жидкости (22,2→21,2 л) и повышался гематокрит (42,5→46,3%) без активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы - изолированный ответ антидиуретической системы на внутриклеточную дегидратацию [5]. Устойчива ли эта активация? Post-hoc анализ SOCOGAMI даёт отрицательный ответ: у 42 пациентов после острого коронарного синдрома с дисгликемией и без ХСН семимесячный приём эмпаглифлозина сопровождался лишь тенденцией к росту копептина (7,18 → 11,51 пмоль/л; $p = 0,64$) с возвратом к исходным значениям через 3 месяца после отмены [9]. Одновременно NT-proBNP снижается: в DAPA-HF дапаглифлозин уменьшил его на 300 пг/мл (около 8%) за 8 месяцев, причём польза сохранялась во всём диапазоне исходных значений [6]. Два прогностически «плохих» маркера на эффективной терапии меняются в противоположных направлениях, поэтому рост копептина в первые месяцы приёма иНГЛТ-2 не следует расценивать как ухудшение.

арГПП-1: оба маркера снижаются. В программе STEP-HFrEF семаглутид 2,4 мг у пациентов с ХСНсФВ и ожирением снизил NT-proBNP на 27,6% против 11,1% на плацебо к 20-й неделе, а к 52-й неделе расчётное отношение эффектов составило 0,82 (0,74–0,91; $p = 0,0002$) независимо от исходного уровня [15]. Прямых данных по копептину при ХСН нет, но вторичный анализ двух перекрёстных рандомизированных исследований у 54 эволемиических участников показал: трёхнедельный приём дулаглутида снижал копептин примерно на 12% относительно плацебо ($-0,7$ пмоль/л; $p = 0,047$), в скорректированной модели $-0,80$ пмоль/л ($-1,55$; $-0,05$) независимо от давления, индекса массы тела и тошноты [12]. Экстраполировать это следует осторожно - участники были молоды, эволемиичны и без кардиологической патологии. Отечественный обзор подтверждает, что арГПП-1 уменьшают симптомы ХСНсФВ, а совместное назначение с иНГЛТ-2 изучено преимущественно при СД2 [3].

Практические следствия и ограничения. Копептин целесообразно определять исходно, до начала терапии иНГЛТ-2, как дополняющий NT-proBNP инструмент стратификации риска; в первые три месяца повторное измерение малоинформативно из-за адаптивного роста. Учитываются гидратационный статус, пол и функция почек. Главное ограничение - отсутствие согласованных порогов: точки разделения различаются в разы (5,6 [7] против 18 пмоль/л [4]), как различаются платформы и выборки.

ВЫВОДЫ

1. Повышенный копептин связан с риском сердечно-сосудистых событий, включая ХСН, преи-

мущественно при нарушениях углеводного обмена; связь сохраняется после поправки на NT-proBNP и почечные показатели.

2. Копептин не заменяет NT-proBNP и обычно не улучшает площадь под ROC-кривой, но остаётся независимым предиктором, отражая осморегуляторное напряжение, а не перегрузку миокарда объёмом.

3. иНГЛТ-2 вызывают транзиторное повышение копеptина при снижении NT-proBNP; расхождение носит адаптивный характер и не является признаком декомпенсации.

4. арГПП-1 снижают NT-proBNP и, по предварительным данным, подавляют вазопрессинную систему, что делает сочетание с иНГЛТ-2 патофизиологически привлекательным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутренней медицины*. 2018;8(5):333–345.
2. Анциферов М.Б., Кобалава Ж.Д., Демидова Т.Ю. и др. Оценка распространенности хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (КРЕДО). *Сахарный диабет*. 2024;27(1):4–14.
3. Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Сыромятникова Е.Е., Тукиш О.В. Возможности оптимизации терапии ХСН с сохранённой фракцией выброса с помощью агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(4):7–15.
4. Alehagen U., Dahlström U., Rehfeld J.F., Goetze J.P. Association of copeptin and N-terminal proBNP concentrations with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure. *JAMA*. 2011;305(20):2088–2095.
5. Berton A.M., Parasiliti-Caprino M., Prencipe N. et al. Copeptin adaptive response to SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Neurosci*. 2023;17:1098404.
6. Butt J.H., Adamson C., Docherty K.F. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to NT-proBNP: insights from DAPA-HF. *Circ Heart Fail*. 2021;14(11):e008837.
7. Davidson L.T., Östgren C.J., Nyström F.H. et al. Plasma copeptin independently predicts cardiovascular events but not all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2025;35:104158.
8. Enhörning S., Hedblad B., Nilsson P.M. et al. Copeptin is an independent predictor of diabetic heart disease and death. *Am Heart J*. 2015;169(4):549–556.
9. Fortin E., Melander O., Ferrannini G. et al. Copeptin response to empagliflozin in patients with recent acute coronary syndrome and newly detected dysglycaemia: a post-hoc analysis of the SOCOGAMI trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2026. doi:10.1186/s12933-026-03312-y.
10. Hage C., Lund L.H., Donal E. et al. Copeptin in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the prospective KaRen-study. *Open Heart*. 2015;2(1):e000260.
11. Jia J., Chang G.L., Qin S. et al. Comparative evaluation of copeptin and NT-proBNP in patients with severe acute decompensated heart failure. *Exp Ther Med*. 2017;13(4):1554–1560.
12. Leibnitz S., Winzeler B., Refardt J. et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on copeptin in euvoletic participants. *Eur J Endocrinol*. 2026;194(2):91–99.
13. Marx N., Federici M., Schütt K. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043–4140.
14. Morgenthaler N.G., Struck J., Alonso C., Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*. 2006;52(1):112–119.
15. Petrie M.C., Borlaug B.A., Butler J. et al. Semaglutide and NT-proBNP in obesity-related HFpEF: insights from the STEP-HFpEF program. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(1):27–40.
16. Velho G., Ragot S., El Boustany R. et al. Plasma copeptin, kidney disease, and risk for cardiovascular morbidity and mortality in two cohorts of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):110.