

УДК: [616.379 – 008.64:616.12 – 008.46] – 092 – 085

Л.В. ЖУРАВЛЕВА, д. мед. н., профессор; М.В. КУЛИКОВА

/Харьковский национальный медицинский университет/

## Сердечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: особенности патогенеза и лечения

### Резюме

Целью статьи было изучение современных данных литературы в отношении патогенеза и лечения сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В основе развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа лежит формирование особого состояния – диабетической кардиомиопатии. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2016 года по лечению таких пациентов для коррекции нарушений углеводного обмена наиболее оправданным является назначение метформина и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Представлены новые возможности лечения пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета 2-го типа, связанные с назначением комбинации ингибитора непрямого ангиотензиноподобного рецептора ангиотензина II, которая продемонстрировала наибольшую эффективность по сравнению с эналаприлом.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, диабетическая кардиомиопатия, ингибитор непрямого ангиотензиноподобного рецептора ангиотензина II, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Развитие нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне сахарного диабета (СД) 2-го типа является основной причиной инвалидизации и смертности данной категории пациентов. Поражение миокарда некоронарного генеза с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) застойного характера – достаточно частый вариант кардиоваскулярной патологии, развитие которой инициирует сахарный диабет. То есть, развитие ХСН при СД 2-го типа наблюдается независимо от наличия ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), клапанной болезни сердца в связи с развитием так называемой диабетической кардиомиопатии (ДКМП), которая, в свою очередь, формируется на фоне нарушения микроциркуляции и приводит к снижению сократительной способности миокарда с развитием диастолической дисфункции [1, 2].

Согласно результатам крупного эпидемиологического исследования наличие СД 2-го типа способствует повышению риска развития ХСН в 5 раз у женщин и в 2,6 раза у мужчин [3]. Кроме того, СД 2-го типа является независимым предиктором развития ХСН. Так, В. Winter и соавторы в своем исследовании продемонстрировали наличие не диагностированной ранее ХСН у 28% пациентов с СД 2-го типа в возрасте старше 60 лет [4].

Рассматривая особенности патогенеза ХСН у пациентов с СД 2-го типа, следует отметить, что данные изменения имеют сложный, многофакторный характер и связаны с ДКМП, нарушением транспорта глюкозы в клетки, гиперактивностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), сниженной метаболи-

ческой активностью кардиомиоцитов, развитием эндотелиальной дисфункции, диабетической макро- и микроангиопатии, фиброза миокарда, приводящих к нарушению наполнения левого желудочка [5, 6].

Длительная гипергликемия при СД 2-го типа оказывает глюкозотоксичное действие на сердечную мышцу в связи с образованием конечных продуктов избыточного гликирования (advanced glycation endproducts – AGE), что способствует развитию атеросклероза и последующему прогрессированию ишемии миокарда. Повышенный синтез липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), их модификация конечными продуктами гликирования, а также эндотелиальная дисфункция и повышение агрегации тромбоцитов являются важными механизмами атерогенеза в условиях гипергликемии. Кроме того, в связи с развитием инсулинорезистентности (ИР) на фоне гипергликемии при СД 2-го типа развивается нарушение метаболизма жирных кислот (ЖК). Поступление глюкозы в кардиомиоциты значительно снижается, следствием чего является усиление окисления ЖК, которое направлено на поддержание достаточного уровня аденозинтрифосфата (АТФ) в клетках сердечной мышцы. Вначале повышенное окисление ЖК при СД 2-го типа направлено на то, чтобы нейтрализовать избыток ЖК. Однако в дальнейшем данный процесс становится неадекватным, в результате чего развиваются признаки оксидативного стресса – образуются активные формы кислорода (АФК), недоокисленные продукты, обладающие выраженной липотоксичностью, нарушаются нормальные процессы энергопродукции с развитием так называемой «метаболической ишемии» [5–8].

В свою очередь, повышенное содержание АФК способствует развитию сократительной дисфункции миокарда в результате повреждения внутриклеточных структур кардиомиоцитов, разрушения белков [9].

Следует также отметить, что еще одним следствием воздействия оксидативного стресса является выработка провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа – ФНО-α), которые индуцируют развитие воспаления, некроза, апоптоза кардиомиоцитов. Гибель кардиомиоцитов приводит к снижению общего количества функционирующих клеток миокарда с развитием фиброза [6].

Важным моментом в развитии нарушения сократительной функции кардиомиоцитов является нарушение обмена кальция, которое развивается также при участии конечных продуктов гликирования [10]. Кроме того, при СД 2-го типа наблюдается увеличение содержания коллагена в миокарде. Избыток коллагена в сердечной мышце приводит к повышению «жесткости», т.е. к потере эластичности, что сопровождается снижением скорости диастолического расслабления миокарда, повышением диастолического давления, уменьшением ударного объема. Так, в одном популяционном исследовании, в котором принимали участие 1760 пациентов с СД 2-го типа, было продемонстрировано, что у 23% пациентов имела место диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ). В ходе дальнейшего анализа было выявлено, что пациенты с СД 2-го типа и ДДЛЖ достоверно имеют более высокий риск (36,9%) развития ХСН в течение 5 лет по сравнению с пациентами без диастолической дисфункции (16,8%) [11]. Клинически данные нарушения проявляются ранним появлением одышки, тахикардии, снижением толерантности к физической нагрузке. Важно отметить, что ДДЛЖ может быть ранним, доклиническим проявлением ДКМП. По данным эпидемиологических исследований около 75% пациентов с СД 2-го типа имеют ДДЛЖ без клинических проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы [12]. Ранними эхокардиографическими признаками ДДЛЖ являются: увеличение времени изоволюметрического расслабления (IVRT) >160 мс, уменьшение отношения максимальной скорости кровотока раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости кровотока во время предсердной систолы (А) – Е/А <1, а также увеличение показателя времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) >220 мс [13]. Со временем прогрессивное увеличение конечного диастолического давления приводит к преобразованию диастолической дисфункции в систолическую недостаточность левого желудочка (ЛЖ) и развитию характерных клинических проявлений ХСН [7, 14].

Повышение активности РААС при СД 2-го типа связано с гиперинсулинемией (ГИ), которая развивается как следствие ИР. Гиперинсулинемия оказывает стимулирующее влияние на симпатическую нервную систему (СНС), что приводит к увеличению сердечного выброса, повышению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), задержке натрия и воды, вазоконстрикции. Результатом гиперсимпатикотонии является активация рецепторов юстагломерулярного аппарата почек с повышением синтеза ренина, который, в свою очередь, стимулирует системную РААС. В условиях гиперактивации РААС основной

ее компонент ангиотензин II, который секретируется не только системно, но и локально, способствует прогрессированию фиброза в сердечной мышце [15]. Кроме того, инсулин обладает выраженной митогенной активностью, способствуя клеточному росту, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов, утолщению их стенки.

Не менее важным механизмом развития ХСН у больных СД 2-го типа является кардиоваскулярная автономная нейропатия (КВАН), которая возникает как следствие гиперсимпатикотонии и ассоциируется с ухудшением качества жизни и высокой летальностью. Наиболее опасным проявлением КВАН является бессимптомная ишемия, которая наиболее часто сопровождается инфарктом миокарда у пациентов с СД 2-го типа [16, 17].

Терапия ХСН у пациентов с СД 2-го типа представляет собой комплекс патогенетических мероприятий, наряду с модификацией образа жизни, соблюдением диетических рекомендаций, адекватных физических нагрузок, способствующих замедлению прогрессирования ДК. Учитывая тот факт, что СД 2-го типа в большинстве случаев предшествует развитию ХСН, с целью повышения эффективности лечения, направленного на снижение риска развития ХСН, первоочередной задачей остается достижение контроля гликемии. Однако сегодня вопрос влияния строгого контроля углеводного обмена на риск развития сердечно-сосудистых событий – достаточно дискуссионный. Известно, что у пациентов с ХСН, которые не контролировали состояние диабета, повышенный уровень гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) ассоциировался с более высоким риском развития кардиоваскулярных событий [18, 19]. С целью адекватного контроля уровня глюкозы у пациентов с СД 2-го типа и ХСН отдавать предпочтение следует метформину в связи с его доказанной эффективностью и безопасностью. Несмотря на имеющееся ранее неоднозначное мнение в отношении применения метформина при ХСН, данный препарат показал свою безопасность у пациентов со сниженной фракцией выброса ЛЖ и должен являться препаратом выбора при ХСН. Ограничениями к применению метформина является наличие печеночной и почечной недостаточности по причине высокого риска развития лактатацидоза [20]. Инсулинотерапия и производные сульфонилмочевины приводят к задержке натрия и воды, что способствует усугублению ХСН, и должны использоваться с осторожностью в данной ситуации [19]. В отношении влияния новых инсулинсодержащих форм – инсулина гларгин 100 ЕД/мл и инсулина гларгин 300 ЕД/мл – на риск развития и прогрессирования ХСН у лиц с СД 2-го типа в настоящий момент нет достаточно убедительных данных о пользе/недостатках.

Сегодня во всем мире обсуждаются новые возможности коррекции углеводного обмена у пациентов с СД 2-го типа, связанные с приемом нового вещества – ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа эмпаглитозина (sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor). 21 мая 2016 г. были опубликованы новые рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, в которых в качестве профилактики развития ХСН у пациентов с СД 2-го типа рекомендован прием ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Отмечено, что применение данной группы гипогликемических препаратов способ-

ствуєт зниженню ризику госпіталізацій, зв'язаних з ХСН у пацієнтів високого ризику по порівнянню з іншими протидіабетическими препаратами, прийом яких неоднократно асоціювався з усугубленням проявлень ХСН [19]. Однак сьогодні важливим моментом являється уточнення дії інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу у пацієнтів з уже діагностованою ХСН, що визначає дальнішу перспективу досліджень в цій області з участю емплагліфлозину.

Такі групи гіполіпідемічних препаратів, як інгібітори дипептидилпептидази-4 (гліптини) і аналоги глюкагоноподобного пептида-1, які ефективно контролюють глікемічний профіль, к сожалению, не мають переконливих даних про безпеку прийому при ХСН [19]. Згідно наявних даних ще одна група сахароснижуючих засобів – тиазолідидіони – сприяє збереженню натрія, води і усугубленню ХСН, зв'язано з тим, що вони не можуть бути використані у цій категорії пацієнтів [22].

Виходячи з вищезазначеного, важливо зазначити, що з прогресування порушень вуглеводного обміну глікемічний контроль необхідно здійснювати з урахуванням стану серцево-судинної системи, і якщо пацієнту рекомендовані нові гіпоглікемічні класи препаратів – він повинен знаходитися під пристальним увагою кардіологів.

У пацієнтів з зниженою систолічною функцією ЛЖ при ХСН і СД 2-го типу використовуються стандартні методи медикаментозної корекції ХСН. Так, в ліченні таких пацієнтів використовують інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокатори β-адренорецепторів і антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), які здатні покращити виживаність пацієнтів і, в відсутності протипоказань і при хорошій переносимості, можуть бути використані у більшості пацієнтів. В частині, еплеренон, спіронолактон можуть бути рекомендовані всім пацієнтам з фракцією викиду ЛЖ ≤35% навіть на фоні прийому ІАПФ і БАБ для зниження смертності і частоти госпіталізацій, зв'язаних з усугубленням проявлень ХСН [23].

В рекомендаціях 2016 року вперше був представлений новий терапевтичний клас препаратів для лічення ХСН у осіб з зниженою систолічною функцією ЛЖ – LCZ696, який представляє собою комбінацію інгібітора неприлізіну (сакубітрин) і блокатора рецепторів ангіотензину II (валсартан). Проведене клінічне дослідження PARADIGM-HF продемонструвало перевагу нової комбінації порівнянню з еналапрілом. Було встановлено, що комбінація сакубітрин/валсартан ефективніше, ніж еналапріл, знижує ризик загальної, кардіоваскулярної смерті і госпіталізацій у пацієнтів з ХСН і зниженою фракцією викиду ЛЖ, які відповідають достатньо строгим критеріям включення і виключення [23]. Основні позитивні ефекти сакубітрин/валсартану у пацієнтів з ХСН зв'язані з збільшенням кількості натрійуретического пептиду і одночасним подавленням валсартаном негативних ефектів ангіотензину II. Результатом такої дії є вазодилатація, збільшення натрійурезу і діурезу, зниження секреції ренину і альдостерону, подавлення симпатическої активності, уповільнення ремоделювання міокарда.

Приймаючи до уваги значення ролі оксидативного стресу на розвиток і прогресування ХСН у пацієнтів з СД 2-го типу, призначення антиоксидантної терапії також може мати позитивний вплив і покращити прогноз таких пацієнтів. В частині, один з рекомендованих БАБ при ХСН – небіволл – має додатковий ефект, зв'язаний з синтезом ендogenous оксиду азоту і зменшенням вираженості оксидативного стресу [24]. Ще одним препаратом з позитивним впливом на ознаки оксидативного стресу є таурин, який сприяє зниженню продукції ФНО-α, інгібує синтез активних молекул перекисей і супероксидних аніонів, що значно знижує вираженість пошкодження тканин [25]. Такі препарати з метаболічною направленістю, як триметазидин, також сприяють покращенню внутрішньоклітинного енергетического метаболізму, що сприяє зниженню тяжкості і тривалості періодів ішемії, збільшенню скоротливості міокарда, в тому числі – покращенню систолічною і діастолічною функції ЛЖ.

## Выводы

Таким чином, у пацієнтів з СД 2-го типу формується особливий стан – ДКМП, який носить прогресуючий характер і сприяє розвитку ХСН. Сучасні рекомендації по ліченні таких пацієнтів направлені на профілактику розвитку ХСН, покращення якості життя, запобігання необхідності стаціонарного лічення, зменшення смертності. В якості гіпоглікемічної терапії по рекомендаціям Європейського товариства кардіологів найбільш обґрунтованим є призначення метформіну і нової групи препаратів – інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу. Крім того, рекомендовано призначення комбінації інгібітора неприлізіну і блокатора рецепторів ангіотензину II, який сприяє більш ефективному контролю ХСН у пацієнтів з СД 2-го типу по порівнянню з ІАПФ.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список использованной литературы

1. Беловол А.Н., И.И. Князькова Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет // Здоров'я України. – 2014. – №3 (27). – С. 28–29.
2. Chavali M., Tyagi S., Mishra P., Predictors and prevention of diabetic cardiomyopathy // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. – 2013. – Vol. 6. – P. 151–161.
3. Kengne A.P., Turnbull F., MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2010. – Vol. 53. – P. 45–51.
4. Boonman-de Winter L.J., Rutten F.H., Cramer M.J. et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55. – P. 2154–2162.
5. Какорин С.В., Аверкова И.А., Мкртумян А.М. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2-го типа // Международный журнал интервенционной кардиологии. – 2015. – №40. – С. 52–60.
6. Горин Н. Диабетическая кардиомиопатия: механизмы развития, диагностика и лечение // Medicine Review. – 2013. – №3(26). – С. 20–27.
7. Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Дудинская Е.Н. Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом: диагностика, лечение, профилактика. – М.: Фонд «Кардиопрогресс», 2015. – 106 с.

8. An D., Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy // *Am. J. Physiol. Heart Circ.* – 2006. – Vol. 291. – doi: 10.1152/ajpheart.00278.2006.
9. Аметов А.С. Физиология метаболизма глюкозы // *Сахарный диабет 2-го типа: проблемы и решения.* – 2011. – №1. – С. 21–51.
10. Boudina S., Abel E.D. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2010. – Vol. 11 (1). – P. 31–39.
11. From A.M., Scott C.G., Chen H.H. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55(4). – P. 300–305.
12. Boyer J.K., Thanigaraj S., Schechtman K.B., Perez J.E. Prevalence of Ventricular Diastolic Dysfunction in Asymptomatic, Normotensive Patients With Diabetes Mellitus // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 93. – P. 870–875.
13. Аметов А.С., Сокарева Е.В., Гиляревский С.Р., Дикова Т.Е. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Сахарный диабет.* – 2008. – №1. – С. 40–44.
14. Обрезан А.Г., Бицадзе Р.М. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* – 2008. – №2 (11). – С. 47–53.
15. Гайдарова О.В., Елисеева Е.В., Морозова А.М. Современные представления о патогенезе артериальной гипертензии при метаболическом синдроме // *Дальневосточный медицинский журнал.* – 2006. – №4. – С. 109–113.
16. Schopauer M., Thomas A., Morbach S., Niebauer J. et al. Cardiac autonomic diabetic neuropathy // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* – 2008. – Vol. 5. – P. 336–344.
17. Vinik A., Maser R., Mitchell B., Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26 (5). – P. 1553–1579.
18. Gerstein H.C., Swedberg K., Carlsson J. et al. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 1699–1704.
19. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: a nested case-control study // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (27). – P. 2129–2200. – doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
20. MacDonald M.R., Eurich D.T., Majumdar S.R., Lewsey J.D. et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33. – P. 1213–1218.
21. Gilbert R.E., Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385. – P. 2107–2117.
22. Hernandez A.V., Usmani A., Rajamanickam A., Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2011. – Vol. 11. – P. 115–128.
23. Рекомендации 2016 Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (избранные положения) // *Ліки України.* – 2016. – №7–8 (203–204). – С. 8–12.
24. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., Gong J. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 993–1004.
25. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Чекнева И.С. и др. Сравнительный анализ антиоксидантной активности небиволола у больных с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа или без него // *Кардиология.* – 2011. – №1. – С. 5–10.
26. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Винникова А.А. Место таурина в комплексном лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа // *РМЖ. Эндокринология.* – 2013. – Т. 14, №6 (80). – С. 362–368.

## Резюме

### Серцева недостатність у хворих на цукровий діабет 2-го типу: особливості патогенезу та лікування

Л.В. Журавльова, М.В. Кулікова

Харківський національний медичний університет

Метою статті було вивчення сучасних даних літератури щодо патогенезу та лікування серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Основою розвитку хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу є формування особливого стану – діабетичної кардіоміопатії. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2016 року щодо лікування таких хворих з метою корекції порушень вуглеводного обміну найбільш виправданим є призначення метформіну та інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу. Представлені нові можливості лікування пацієнтів із систолічною хронічною серцевою недостатністю на фоні цукрового діабету 2-го типу, пов'язані з призначенням комбінації інгібітора неперилізіну та блокатора рецепторів ангіотензину II, яка продемонструвала найбільшу ефективність порівняно з еналаприлом.

**Ключові слова:** серцева недостатність, цукровий діабет 2-го типу, діабетична кардіоміопатія, інгібітор неперилізіну, блокатор рецепторів ангіотензину II, інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу

## Summary

### Heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: pathogenesis and treatment

L.V. Zhuravlyova, M.V. Kulikova

Kharkiv National Medical University

The purpose of the article was to study modern literature data in respect of the pathogenesis and treatment of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. At the heart of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus is the formation of a special state – of diabetic cardiomyopathy. According to the recommendations of the European Society of Cardiology in 2016 for the treatment of patients for the correction of disorders of carbohydrate metabolism is most justified metformin and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. Presents new opportunities for the treatment of patients with systolic heart failure on a background of type 2 diabetes mellitus associated with the appointment of a combination neprilysin inhibitor and an angiotensin II receptor blocker, that showed the greatest efficacy compared with enalapril.

**Key words:** heart failure, type 2 diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, neprilysin inhibitor, an angiotensin II receptor blocker, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors