

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХСН С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

FEATURES OF PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH CHF WITH CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES

**Y. Trusov
A. Zinkina**

Summary. Chronic heart failure and diabetes mellitus acquire the status of an epidemic of the 21st century and require healthcare costs to prevent and treat these diseases. The use of modern pharmacological preparations and instrumental methods of treating cardiovascular diseases increases the life expectancy and significantly improves the quality of life of patients with heart failure with both normal carbohydrate metabolism and type 2 diabetes. Therapy in this category of patients should be characterized by an integrated approach, including careful glycemic control, as well as an effective blockade of neurohumoral shifts.

Keywords: chronic heart failure, diabetes mellitus, treatment, pharmacotherapy, glycemia.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) как неминуемый финал практически всех сердечно-сосудистых заболеваний занимает лидирующие позиции в структуре общей смертности и стойкой инвалидизации населения, в том числе трудоспособного возраста. Несмотря на впечатляющие достижения современной фармакологии и кардиохирургии, неблагоприятный прогноз ХСН сохраняется. На основании ряда исследований определен целый ряд коморбидных состояний, которые в значительной степени влияют на течение и прогноз ХСН. К числу последних относятся анемия, заболевания почек, сахарный диабет (СД) и другие [9]. Будучи распространенным социальным заболеванием при множестве макро- и микроциркуляторных осложнений СД рассматривается одновременно как фактор риска развития сердечной недостаточности, так и значительно отягощающий ее течение.

Немногочисленные исследования доказывают, что сопряженное течение СД и ХСН в значительной степени определяет неблагоприятный прогноз у больных, создавая трудности в ведении последних как для кардиологов, так и эндокринологов. Высокая частота встречаемости данных патологий, плохой прогноз и низкое качество жизни определяет актуальность вопроса подбора оптимальной терапии и рассмотрение перспектив лечения подобных пациентов. Не легким является вы-

Трусов Юрий Александрович
Аспирант, ФГБОУ ВО Самарский Государственный
Медицинский Университет Минздрава России
Зинкина Анна Алексеевна
Старший лаборант, ФГБОУ ВО Самарский
Государственный Медицинский Университет
Минздрава России
anna-zinkina@mail.ru

Аннотация. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет приобретают статус эпидемии XXI века и требуют от здравоохранения затрат на профилактику и лечение этих заболеваний. Применение современных фармакологических препаратов и инструментальных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний увеличивает продолжительность жизни и значительно улучшает качество жизни пациентов с ХСН как с нормальным углеводным обменом, так и с СД 2 типа. Терапия данной категории больных должна характеризоваться комплексным подходом, включающим тщательный контроль гликемии, а также эффективную блокаду нейрогуморальных сдвигов.

Ключевые слова: Хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, лечение, фармакотерапия, гликемия.

бор эффективных сахароснижающих препаратов с учетом возможности воздействия на постпрандиальную гликемию и ИР, учитывая их ведущую патогенетическую роль. Эти препараты не должны ухудшать течение ХСН. С другой стороны, при выборе патогенетически обоснованных препаратов для лечения декомпенсации необходимо учитывать их влияние на углеводный обмен для избежания возможного прогрессирования СД [8].

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 [7]. 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 (HbA1c) ассоциировался с более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

событий [1]. 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 [2]. Инсулиноterapia и производные сульфонилмочевины приводят к задержке натрия и воды, что способствует усугублению ХСН, и должны использоваться с осторожностью в данной ситуации.

На сегодняшний день известно, что 4 класса препаратов — ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), БАБ и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) составляют основу патогенетической терапии систолической ХСН, в том числе у больных СД. В зависимости от клинической ситуации данный набор препаратов дополняется диуретиками, сердечными гликозидами и ивабрадином, в случае непереносимости БАБ, либо ограничениях в титровании доз последних [9].

Ингибиторы АПФ. Общепринято, что ингибиторы АПФ показаны при СД 2 типа и ХСН, поскольку доказано их положительное влияние на течение и прогноз заболевания. В одном из первых классических исследований SOLVD изучалась эффективность эналаприла при ХСН. Было продемонстрировано существенное снижение смертности при СД в сочетании с ХСН. В многоцентровой программе ATLAS изучалась эффективность и безопасность малых и высоких доз гидрофильного ингибитора АПФ лизиноприла у больных ХСН. Субанализ исследования показал снижение риска смерти до 14% у больных с СД и ХСН, и на 6% — у пациентов без СД [4].

В одном из фрагментов исследования HOPE (MICRO-HOPE) изучалась эффективность тканевого ингибитора АПФ рамиприла при диабетической нефропатии [2]. Среди 3577 больных, принимавших рамиприл или плацебо в течение четырех лет, наблюдалось достоверное снижение риска микрососудистых расстройств, в частности, нефропатии — на 22%. Необходимость в проведении диализа в группе рамиприла была на 15% ниже, чем в группе плацебо. Достоверно снизилась микроальбуминурия и протеинурия. С другой стороны, применение рамиприла у больных ХСН также приводило к снижению частоты развития СД на 34% по сравнению с плацебо [5].

Целесообразность применения ингибиторов АПФ у больных с инсулинорезистентностью объясняется

активацией РААС на фоне гиперинсулинемии и гипергликемии, а также общими молекулярными путями передачи сигналов, используемыми инсулиновой и ренин-ангиотензиновой системами.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II. В последних европейских [10] и отечественных [3] рекомендациях по диагностике и лечению ХСН указано, что БРА должны применяться в качестве альтернативы ингибиторам АПФ (при их непереносимости), а также в отдельных случаях совместно [3, 10]. Тем не менее, в определенной степени уникальные органопротективные свойства данной группы препаратов и минимальная метаболическая активность позволили Международному обществу по изучению АГ рекомендовать БРА наряду с ингибиторами АПФ в качестве препаратов выбора при диабетической нефропатии, ХСН на фоне СД 1 и 2 типов, цереброваскулярных заболеваниях, а также недиабетической нефропатии.

Существует несколько рандомизированных клинических исследований, продемонстрировавших эффективность БРА у пациентов с СД. В исследовании RENAAL было показано, что применение лозартана по сравнению с плацебо вызывало снижение протеинурии на 35%, риска развития гиперкреатинемии и терминальной почечной недостаточности — соответственно, на 25% и 28%, а также ХСН — на 32%. По данным исследования LIFE применение лозартана позволяет снизить частоту возникновения новых случаев диабета на 25%, а у больных с СД 2 типа — уменьшить показатель общей смертности на 39%. Как свидетельствуют результаты исследования SCHARM, включение кандесартана в схему лечения пациентов с ХСН приводит к снижению частоты госпитализации и уменьшению количества случаев внезапной сердечной смерти, а также смертности вследствие прогрессирования заболевания.

С практической точки зрения необходимо помнить, что сочетания БРА и ингибитора АПФ следует избегать при ФВ ЛЖ менее 40%, даже если у больных сохраняются симптомы, несмотря на оптимальную терапию ингибитора АПФ в комбинации с БАБ. При лечении пациентов с СД ингибиторами АПФ или БРА необходим постоянный контроль уровня калия и мониторинг почечной функции для предотвращения развития нефропатии.

Бета-адреноблокаторы. Для лечения больных с систолической ХСН, в том числе с СД, в дополнение к ингибиторам АПФ либо БРА должны быть назначены БАБ. Основу доказательной базы применения БАБ при ХСН составляют 3 ключевых исследования — CIBISII, COPERNICUS и MERIT-HF, включавшие около 9000 пациентов с умеренной и тяжелой симптомной ХСН, рандомизированных по приему плацебо или БАБ (бисопролола, карведилола или метопролола сукцината, соответствен-

но), а также SENIORS — по изучению эффективности небиволола у больных старше 70 лет [10]. Каждое из трех исследований показало, что лечение БАБ уменьшило смертность и госпитализацию по поводу ХСН (снижение ОР 28–36%) в течение 1 года от начала лечения.

В рекомендациях ОССН/ВНОК (2013) указано, что при сочетании ХСН и СД 2 типа назначение БАБ абсолютно показано. Все положительные свойства препаратов этого класса полностью сохраняются, несмотря на стереотипную настороженность многих врачей. Препаратом выбора в таких ситуациях является карведилол, который, в отличие от всех других БАБ, даже улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину (класс рекомендаций IIA, степень доказательности A). Имеются данные и о позитивном влиянии небиволола на инсулинорезистентность [10].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов. К данной группе нейрогуморальных модуляторов относятся известный с 60-х годов прошлого столетия спиронолактон и новый высокоселективный АМР — эплеренон. Поддерживающие дозы АМР показаны всем пациентам с сохраняющимися симптомами СН (класс II–IV NYHA) и ФВ ЛЖ ≤ 35%, несмотря на лечение иАПФ или БРА и БАБ [10]. По результатам исследований спиронолактон и эплеренон не выявили значимых различий в уменьшении смертности больных с СД2 типа и без него [6]. Препараты этой группы могут вызывать гиперкалиемию и ухудшение почечной функции, особенно у пожилых, больных с диабетической и недиабетической нефропатией, почечной недостаточностью, ввиду чего рекомендуется применять их только у пациентов с адекватной почечной функцией, при этом обязателен регулярный мониторинг плазменных электролитов и функции почек.

Диуретики. Влияние диуретиков на смертность больных с ХСН не доказана, при этом они даже в определенной степени являются антагонистами нейрогуморальных модуляторов. Тем не менее, мочегонные средства

рекомендованы к применению у всех больных ХСН, так как отечный синдром является типичным и наиболее известным проявлением заболевания. При правильном применении эти средства позволяют уменьшить число госпитализаций [9].

Крупных исследований по эффективности и безопасности тех или иных представителей мочегонных препаратов при СД не проводилось, но сообщается, что применение диуретиков может ухудшать течение СД (класс рекомендаций IIB, уровень доказанности B) [3]. У больных с СД рекомендуется использование петлевых диуретиков, в то время как тиазидные могут влиять на гликемический профиль.

Таким образом на основании приведенных результатов исследований, можно сделать следующие выводы:

1. установлена зависимость между декомпенсацией ХСН и тяжестью сопутствующего СД, и следовательно, активная и эффективная терапия ХСН может оказать благоприятное влияние и на СД.
2. У больных с сочетанием ХСН и СД основные группы препаратов базисной терапии ХСН могут уверенно применяться и в случае сопутствующего СД. Различия касаются лишь вопросов преимуществ того или иного представителя класса, особенностей подбора доз, а также лабораторного контроля.
3. По мере прогрессирования ХСН необходимо пересматривать характер сахароснижающей терапии с достижением в процессе лечения установленных рекомендациями уровней гликемии.
4. Для оценки прогноза и адекватности проводимых лечебных мероприятий у больных с сочетанием ХСН и СД может быть использован дополнительный лабораторный мониторинг: тенденция к нормализации показателей глюкозы, липидного спектра, калия, натрия, креатинина, мочевины, мочевой кислоты является одним из признаков стабилизации общего состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. Heart J. — 2016. — Vol. 37 (27). — P. 2129–2200.
4. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. Eur Heart J. 2000;21:1967–78.
5. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. N Engl J Med. 2000;342:145–53

6. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11–21.
7. Журавлева, Л. В. Сердечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: особенности патогенеза и лечения [Текст] / Л. В. Журавлева, М. В. Куликова // Наука. — 2016. — № 9. — С. 20–23.
8. Какорин С. В., Аверкова И. А., Макртурмян А. М. Сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом типа 2 с хронической сердечной недостаточностью / С. В. Какорин, И. А. Аверкова, А. М. Мкртурмян // *CardioСоматика.* — 2014. — № 1. — С. 33–40.
9. Мамедов М.Н., Марданов Б. У., Дудинская Е. Н. Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом: диагностика, лечение, профилактика. М.: Фонд «Кардиопрогресс»; 2015.
10. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). *Сердечная Недостаточность.* 2013; 81(7):379–472

© Трусов Юрий Александрович, Зинкина Анна Алексеевна (anna-zinkina@mail.ru).
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Г. Самара