

В.И. Волков, С.А. Серик

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сахарный диабет.

Сахарный диабет является одной из важных социально-экономических проблем во всем мире из-за его распространенности и тяжелых последствий. Диабет уносит жизни 3,8 млн человек каждый год. Приблизительно половина случаев смерти от диабета — в возрасте до 70 лет. Люди с диабетом умирают на 5—10 лет раньше в связи с сосудистыми осложнениями, которые при этой болезни встречаются в 70—80 % случаев, а при продолжительном течении болезни — даже в 100 % [2].

В то время как диабет однозначно считается важнейшим риск-фактором атеросклероза и его осложнений, осознание того, что диабет является также мощным и независимым фактором риска сердечной недостаточности, меньшее [44]. Так, по данным Фремингемского исследования риск развития сердечной недостаточности при сахарном диабете у мужчин 45—74 лет увеличивался в 2 раза, а у женщин той же возрастной группы — в 5 раз по сравнению с лицами без диабета. Особенно неблагоприятно диабет влиял в более молодом возрасте: у мужчин моложе 65 лет сердечная недостаточность развивалась в 4 раза, а у женщин той же возрастной группы в 8 раз чаще, чем у мужчин и женщин без диабета [13]. Если у лиц без диабета сердечная недостаточность выявляется в 3 % случаев, то у диабетиков распространенность сердечной недостаточности возрастает до 10—15 % [23].

Сахарный диабет является не только независимым риск-фактором возникновения сердечной недостаточности, но существенно ухудшает прогноз. Как свидетельствуют результаты мета-анализов рандомизированных клинических испытаний SOLVD, RESOLVD, BEST, ALLHAT и других популяционных исследований, у больных диабетом по сравнению с пациентами без диабета резко увеличиваются частота повторных госпитализаций и летальность как при клинически явной, так и при бес-

симптомной сердечной недостаточности [26, 36, 39]. При этом диабет является независимым специфическим фактором риска смерти от насосной недостаточности сердца.

С другой стороны, сердечная недостаточность приводит к значительному повышению смертности больных диабетом. Так, в исследовании DIAVHUSCAR ежегодная летальность диабетиков, у которых развилась сердечная недостаточность, была в 12 раз выше, чем у больных диабетом без сердечной недостаточности (36,4 и 3,2 %) [63]. В большом Американском когортном исследовании, включавшем 151 738 больных диабетом старше 65 лет, при развитии сердечной недостаточности 5-летняя выживаемость пациентов составила 12,5 %, тогда как у диабетиков без сердечной недостаточности — 80 % [11].

Больные диабетом с сердечной недостаточностью чаще более молоды, имеют выше индекс массы тела и более низкую фракцию выброса левого желудочка, чем пациенты без диабета [26]. Клинически диабет может усиливать симптомы сердечной недостаточности. Поэтому больные с глюкометаболическими нарушениями проходят меньшую дистанцию в тесте с 6-минутной ходьбой, чем люди с нормальным метаболизмом глюкозы, при сопоставимых степенях кардиальной дисфункции [1]. У двух третей больных диабетом сочетается нарушение диастолической и систолической функции левого желудочка. У значительной доли диабетиков с симптомами явной сердечной недостаточности могут быть слабо выражены проявления задержки жидкости (отеки, набухание шейных вен или хрипы). Однако, эти больные могут иметь макро- или микрососудистую ишемию, соответственно признаки и симптомы сердечной недостаточности могут расцениваться как «эквиваленты стенокардии». Более того, неадекватный контроль гликемии в случаях без сердечной недостаточности может имитировать кардиальные симптомы, такие как, повышенная

Стаття надійшла до редакції 3 березня 2010 р.

утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке [59].

Хотя в эпидемиологических исследованиях и установлена тесная связь между диабетом и сердечной недостаточностью, патофизиологические основы взаимоотношения влияния выяснены недостаточно. Предполагается, что несколько не прямых (за счет сопутствующей патологии) и прямых (метаболических) механизмов опосредуют ассоциацию диабета и сердечной недостаточности. Большинство этих гипотез подтверждено на животных моделях, но клинических доказательств непосредственно у больных диабетом все еще недостаточно.

Развитие сердечной недостаточности у больных диабетом отчасти предопределяется тем, что факторы риска сердечной недостаточности (гипертония, ранний атеросклероз, гипертрофия левого желудочка) встречаются чаще, более выражены в диабетической популяции и способны непосредственно способствовать развитию сердечной недостаточности. В патогенетической основе сердечной недостаточности и диабета лежат одинаковые патофизиологические процессы, включая нейрогормональную активацию, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, активацию провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α). Диабет ускоряет атерогенез и повышает риск инфаркта миокарда и ишемической сердечной недостаточности [25].

Вместе с этим диабет может поражать структуру миокарда, диастолическую и систолическую функцию независимо от других известных факторов риска сердечной недостаточности. И механизмы поражения сердца, непосредственно связанные с диабетом, требуют глубокого изучения и идентификации [16, 57]. Выделяют специфическую диабетическую кардиомиопатию, независимую от атеросклероза. По определению, диабетическая кардиомиопатия представляет собой первичный патологический процесс, развивающийся вследствие метаболических нарушений и вызывает структурные и функциональные изменения миокарда, которые приводят к сердечной недостаточности [8].

В фокусе большинства исследований развития и прогрессирования диабетической кардиомиопатии и сердечной недостаточности находятся специфические метаболические пертурбации, обусловленные гипергликемией, инсулинорезистентностью, дисрегуляцией липидного метаболизма, повышением уровней циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК) или комбинацией этих и других метаболических сдвигов [39, 57].

Так, в экспериментальных работах установлено, что гипергликемия при диабете может индуцировать нарушения в миокарде, присущие диабетической кардиомиопатии. Механизмы, за счет которых гипергликемия приводит к поражению миокарда, включают усиление оксидативного стресса, кардионейропатию, незнзиматическое гликозилирование протеинов с образованием конечных про-

дуктов гликозилирования [28]. В ряде исследований продемонстрирована прямая связь между уровнем глюкозы и риском сердечной недостаточности [27, 33]. В когортном исследовании Kaiser Permanente Health Plan in California показано возрастание риска сердечной недостаточности на 8 % при повышении уровня гликозилированного гемоглобина на каждый 1 % [33]. Также есть сообщения о парадоксальном увеличении выживаемости больных сахарным диабетом с развернутой сердечной недостаточностью при повышенных уровнях гликозилированного гемоглобина [21]. Недавно опубликованы данные о связи между смертностью и уровнем гликозилированного гемоглобина у больных диабетом имеет U-подобный характер с наименьшим риском смерти при умеренном контроле гликемии (уровне гликозилированного гемоглобина от 7,1 до 7,8 %) [6]. В субанализе исследования REMADNE показано ухудшение выживаемости больных с сердечной недостаточностью при низких значениях гликемии ($\leq 5,5$ ммоль/л) [34]. Эти данные поднимают вопрос о природе этой ассоциации и оптимальном уровне гликемии у больных диабетом с сердечной недостаточностью.

В качестве одного из центральных патогенетических звеньев, которые связывают сердечную недостаточность и сахарный диабет, рассматривают инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность даже на доклинических стадиях диабета через активацию симпатно-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, эндотелиальную дисфункцию, задержку натрия, воспалительную активацию и повышенное образование конечных продуктов гликозилирования может вызывать нарушение диастолической и систолической функции миокарда и развитие сердечной недостаточности [32, 39]. Важную роль в реализации миокардиальных осложнений инсулинорезистентности играет оксидативный стресс, который задействован на всех стадиях развития сердечной недостаточности — от гипертрофии кардиомиоцитов до фиброза, контрактильной дисфункции и недостаточности [8, 53]. С другой стороны, воспалительная и нейрогормональная активация при сердечной недостаточности может приводить к снижению чувствительности миокарда и периферических тканей к инсулину, непосредственно или через повышение уровней свободных жирных кислот [7, 17, 53].

Свободные жирные кислоты, возрастание которых в циркуляции является характерной чертой диабета, также могут играть непосредственную важную роль в развитии миокардиальной дисфункции при диабете [67]. Даже ранние проявления сердечной недостаточности при диабете ассоциированы с повышением уровней свободных жирных кислот [30]. Однако они имеют патогенетическое значение и при недиабетической сердечной недостаточности, повышаясь при ее прогрессировании [47, 50].

Одним из патофизиологических механизмов, которые объединяют сахарный диабет и сердечную недостаточность, может быть иммуновоспаление.

Иммуновоспалительные факторы (фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-6, С-РБ) являются предикторами развития сахарного диабета 2 типа [31, 52]. Цитокинам (в частности фактору некроза опухолей- α) отводится важная роль в возникновении инсулинорезистентности [15]. В экспериментальных исследованиях доказана роль цитокинов в возникновении диабетической сердечной недостаточности на животных моделях [18]. С другой стороны, сердечную недостаточность сегодня рассматривают как состояние хронического воспаления, при котором повышенные уровни провоспалительных цитокинов индуцируют серию патофизиологических процессов, приводящих к прогрессированию сердечной недостаточности и у больных без диабета [56, 64]. Несмотря на экспериментальные, теоретические основания считать иммуновоспаление одним из механизмов, которые определяют ассоциацию сахарного диабета и инсулинорезистентности с сердечной недостаточностью, в единичных клинических исследованиях это предположение окончательных доказательств пока что не нашло.

В проведенных нами исследованиях метаболических нарушений и иммуновоспалительной активности при сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа получены данные, подтверждающие определенные особенности механизмов прогрессирования сердечной недостаточности при диабете. Так, установлено, что нарастание тяжести сердечной недостаточности сопровождается увеличением уровня инсулина и инсулинорезистентности у больных и с диабетом, и без него. Однако при диабете их возрастание было более значимым, чем в случаях без него: если у пациентов без диабета при III—IV функциональном классе (ФК) сердечной недостаточности инсулин и HOMA-IR повышались только по отношению к контрольной группе, то у больных диабетом увеличение показателя был достоверным даже по сравнению с I—II ФК. Уровни свободных жирных кислот при диабете были повышены независимо от тяжести сердечной недостаточности, а у больных без диабета возрастали на фоне выраженной сердечной недостаточности и соотносились с ее прогрессированием в большей степени, чем уровень инсулина и инсулинорезистентность. Что касается иммуновоспалительных процессов, то для диабета была свойственна более существенная активация фактора некроза опухолей- α как при начальной, так и при выраженной сердечной недостаточности. Интересные данные получены в сравнении изменений липопротеинсодержащих иммунных комплексов (ЛП-ИК), которые играют важную роль в развитии атеросклеротических поражений и ИБС, особенно при диабете [3, 38], и потенциально могут вносить определенный вклад в прогрессирование сердечной недостаточности [4]. Если у пациентов без диабета только при выраженной сердечной недостаточности отмечается увеличение уровней ЛП-ИК, которые включают антитела IgA класса, то при диабете этот тип иммунных комплексов был повышен уже при на-

чальной сердечной недостаточности. У больных с изолированной диастолической дисфункцией только при диабете уровни комплексов ЛП—IgA позитивно коррелировали с прогностическим и диагностическим маркером сердечной недостаточности мозговым натрийуретическим пептидом и негативно — с показателем состояния эндотелий-зависимой вазодилатации, в частности приростом диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Кроме того, нарастание тяжести сердечной недостаточности и развитие систолической дисфункции левого желудочка у больных диабетом ассоциировалось с увеличением в циркуляции еще одного типа ЛП—ИК — с антителами IgG класса. Характерным отличием сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа стали множественные тесные взаимосвязи между метаболическими факторами (уровнями свободных жирных кислот, инсулина, индексом HOMA-IR) и параметрами иммуновоспалительной активации (фактором некроза опухолей- α , ЛП—ИК с IgG и IgA) при развернутой клинике сердечной недостаточности, тогда как у больных без диабета при тяжелой сердечной недостаточности корреляций между метаболическими та иммуновоспалительными показателями не установлено. Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о разной значимости в прогрессировании сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа и без него инсулинорезистентности и свободных жирных кислот. Особое внимание привлекает потенциальная специфичность ЛП—ИК в развитии миокардиальной и эндотелиальной дисфункции при диабете, их взаимоотношения с метаболическими нарушениями. Одновременно значимость ЛП—ИК в патогенезе сердечной недостаточности требует уточнения.

Высокая частота сочетания сахарного диабета 2 типа и сердечной недостаточности, значительное увеличение летальности при развитии сердечной недостаточности у пациентов с диабетом обуславливает необходимость адекватных терапевтических интервенций, способных улучшить прогноз у этой категории больных. В соответствии с совместным руководством Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по лечению диабета 2007 г. для лечения сердечной недостаточности у больных диабетом наряду с адекватным контролем гликемии, рекомендуется использовать ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, β -блокаторы (карведилол, бисопролол, метопролол сулцинат), диуретики, антагонисты альдостерона [55]. Следует отметить, что до настоящего времени не было крупных клинических исследований по лечению сердечной недостаточности у больных диабетом. Эти рекомендации базируются на анализе подгрупп диабетических пациентов, которые были включены в рандомизированные исследования ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II, β -блокаторов.

Использование ингибиторов АПФ показано как при бессимптомной миокардиальной дисфункции,

так и при симптомной сердечной недостаточности, поскольку они улучшают симптомы и снижают летальность. В исследовании SOLVD установлена сходная эффективность эналаприла у пациентов с нарушенной систолической функцией левого желудочка при диабете и без него [62]. В ретроспективном анализе исследования ATLAS продемонстрировано также, что эффекты ингибиторов АПФ дозозависимы: более высокие дозы лизиноприла уменьшали летальность в большей степени, чем низкие дозы этого же препарата, причем у диабетиков эти преимущества были гораздо более значительны (относительное уменьшение летальности при использовании более высоких доз в подгруппе больных сахарным диабетом составило 14 %, в подгруппе лиц без диабета — 6 %), хотя это различие между группами и не было статистически значимым [54]. Согласно результатам мета-анализа семи крупных рандомизированных клинических испытаний, который включал 12 586 пациентов с сердечной недостаточностью (в том числе 2398 больных диабетом), ингибиторы АПФ одинаково эффективно снижали смертность от всех причин у пациентов с диабетом и без него [58]. Поскольку после применения ингибиторов АПФ у больных диабетом, получающих гипогликемическую терапию, отмечалась гипогликемия, рекомендуется тщательное мониторирование гликемии на ранних этапах лечения ингибиторами АПФ [55].

Эффективность антагонистов рецепторов ангиотензина при сердечной недостаточности на фоне диабета продемонстрирована в испытаниях CHARM и ValHeFT. В исследовании CHARM кандесартан при низкой фракции выброса левого желудочка одинаково хорошо снижал сердечно-сосудистую смертность и риск госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и у больных диабетом и у лиц без него [66]. В ValHeFT использование валсартана ассоциировалось со снижением на 13,2 % композитной конечной точки заболеваемости и смертности у больных и без диабета, и с ним [14].

Повысить выживаемость больных диабетом с тяжелой сердечной недостаточностью могут антагонисты альдостерона. В исследовании RALES спиронолактон одинаково эффективно уменьшал летальность как при диабете, так и без него [24]. Клиническое испытание EPHEsus показало, что добавление эплеренона в схему терапии пациентам с систолической дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью или диабетом после инфаркта миокарда приводило к снижению сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций [46].

В отношении диуретиков клинических испытаний с включением больных диабетом с сердечной недостаточностью не проводили. Теоретически тиазидные диуретики могут повышать инсулинорезистентность и способствовать гипергликемии, что в ряде случаев требует более жесткого контроля уровня глюкозы в крови. В связи с этим при диабете предпочтительнее использование петлевых диуретиков.

Метаболические модуляторы, такие как триметазидин, которые переключают метаболизм миокарда с окисления свободных жирных кислот на гликолиз, применяли у больных диабетом с миокардиальной дисфункцией, однако позитивных эффектов не выявлено [55].

Что касается β -блокаторов, то необходимо отметить отличие по их применению для лечения сердечной недостаточности при диабете: пациентам с диабетом рекомендованы только три препарата — бисопролол, метопролола сукцинат и карведилол. В руководство Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по лечению диабета не включен небиволол, который наряду с тремя указанными β -блокаторами можно применять при сердечной недостаточности у больных без диабета. Рекомендации по применению β -блокаторов у больных диабетом с сердечной недостаточностью основаны на анализе подгрупп пациентов с диабетом, включенных в исследования MERIT-HF, CIBIS-II, COPERNICUS. В клиническом испытании метопролола сукцината MERIT-HF установлена тенденция к снижению общей смертности больных диабетом, однако это улучшение было недостоверным [65]. Аналогично в исследовании CIBIS-II бисопролол при диабете способствовал проявлению тенденции к снижению риска смерти, которая не достигала статистической значимости [20]. И только в исследованиях карведилола (US carvedilol trials, COPERNICUS) установлено достоверно снижение смертности в подгруппах больных диабетом [35, 43, 48]. Интересно, что в одном из четырех исследований US carvedilol trials — МОСНА, в котором оценивали дозозависимые эффекты карведилола, снижение смертности и увеличение фракции выброса левого желудочка при диабете с сердечной недостаточностью установлено в случаях назначения всех доз карведилола, включая 6,25 мг [12]. Теоретически преимущества карведилола у больных диабетом 2 типа с сердечной недостаточностью определяются позитивными свойствами, ассоциированными с блокадой α_1 -рецепторов: вазодилатация, способствующая уменьшению инсулинорезистентности и дислипидемии, улучшение почечного кровотока и снижение резистентности периферических сосудов, повышение чувствительности к инсулину, уменьшение микроальбуминурии. Косвенным клиническим подтверждением этому могут служить результаты небольшого исследования GEMINI, в котором сравнивали эффекты карведилола и метопролола тартрата у больных диабетом с артериальной гипертензией. В GEMINI показаны преимущества карведилола во влиянии на контроль гликемии и инсулинорезистентности, массу тела пациентов, качество жизни, липидный спектр крови и микроальбуминурию [9, 10, 41, 42]. Однако вопрос о том, какой β -блокатор предпочтительнее при диабете с сердечной недостаточностью, остается открытым. Теоретические предпосылки большей эффективности и безопасности карведилола в этих случаях требуют подтверждения в проспективных рандомизированных исследованиях.

Несмотря на противоречивость данных о влиянии гипергликемии на течение сердечной недостаточности при сахарном диабете современные рекомендации по лечению сердечной недостаточности требуют строгого контроля гликемии в соответствии с руководствами по лечению диабета [61]. Недавно завершились три крупных клинических испытания ACCORD, ADVANCE и VADT, в которых оценивали влияние интенсивного контроля гликемии на сердечно-сосудистые события у больных сахарным диабетом 2 типа [5, 19, 49]. Снижение уровня гликозилированного гемоглобина ниже, чем принято в существующих рекомендациях, не привело к уменьшению частоты сердечно-сосудистых событий. Экстраполировать результаты этих исследований на больных диабетом с сердечной недостаточностью сложно. В эти испытания было включено мало пациентов с сердечной недостаточностью. Для лечения использовали стратегии, не являющиеся лучшим выбором для больных сердечной недостаточностью. Поэтому для окончательного решения вопроса о необходимой степени контроля гликемии у больных сахарным диабетом с сердечной недостаточностью необходимы проспективные клинические исследования с адекватным выбором противодиабетических препаратов.

Применение гипогликемических средств на фоне сердечной недостаточности имеет некоторые особенности. К сожалению, в большинство клинических испытаний по лечению диабета не включали пациентов с сердечной недостаточностью, и существующие представления о лечении больных с сочетанием этих патологий сформировались на основании данных наблюдательных исследований или исследований по диабету.

Препаратом первого ряда для лечения диабета при сердечной недостаточности, особенно у лиц с избыточной массой тела, следует считать метформин (за исключением случаев выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)). Следует отметить, что ранее сердечная недостаточность была противопоказанием для метформина из-за того, что другой бигуанид — фенформин вызывал развитие лактацидоза. Однако сегодня это противопоказание для метформина снято. Эффекты метформина у больных диабетом с сердечной недостаточностью оценивали в двух больших ретроспективных когортных исследованиях. В Канадском исследовании продемонстрировано, что у 1833 пациентов применение метформина в монотерапии или в комбинации с препаратами сульфонилмочевины ассоциировалось со снижением годичной летальности по сравнению с монотерапией препаратами сульфонилмочевины [22]. В Американское исследование было включено 16417 больных, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности. Прием метформина также сопровождался более низкой годичной летальностью по сравнению с лечением инсулином или препаратами сульфонилмочевины [40]. Кроме того, при применении метформина наблюдалась меньшая

частота госпитализации по поводу сердечной недостаточности и по любой причине.

В соответствии с результатами Канадского и Американского когортных исследований [22, 40] препараты сульфонилмочевины следует применять в случаях, когда метформин противопоказан или в комбинации с метформином.

В нескольких рандомизированных клинических испытаниях, когортных исследованиях и мета-анализах показано, что тиазолидиндионы повышают задержку жидкости и симптомы сердечной недостаточности [37]. Этот эффект носит дозозависимый характер и усиливается при сопутствующей терапии инсулином. Поэтому тиазолидиндионы противопоказаны пациентам с сердечной недостаточностью III—IV ФК. Их можно назначать больным с I—II ФК при тщательном контроле баланса жидкости.

Раннее назначение инсулина больным сахарным диабетом с сердечной недостаточностью показано, когда целевые уровни гликемии не могут быть достигнуты с помощью других средств. Об эффективности инсулина при сердечной недостаточности пока можно судить только по результатам *posthoc* анализов клинических испытаний и когортных исследований, которые показывают, что у больных, получавших инсулин, отмечался больший риск смерти, чем у пациентов, которым были назначены другие антидиабетические средства [51, 60]. Предполагается, что это в большей степени может быть связано с тем, что инсулин применяли у более тяжелых больных, с большей продолжительностью диабета, а не с непосредственными эффектами инсулина.

До настоящего времени нет данных о негативных или позитивных эффектах при сердечной недостаточности таких препаратов, как ингибиторы β -глюкозидазы. Перспективным для лечения диабета при сердечной недостаточности может быть другой класс глюкозоснижающих средств — модуляторы системы инкретинов (аналоги и агонисты глюкагонподобного пептида-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4), о потенциальных позитивных эффектах которых при сердечной недостаточности свидетельствуют единичные экспериментальные и клинические исследования. Однако для решения вопроса о возможности и целесообразности применения этих лекарственных средств при сердечной недостаточности у больных диабетом необходимо дождаться результатов нынешних клинических испытаний с жесткими конечными точками.

Следует отметить, что несмотря на применение доказательно-обоснованной терапии сахарный диабет остается важным фактором ухудшения прогноза при сердечной недостаточности. Даже в краткосрочном (90 сут) наблюдении в реестре OPTIMIZE-HF при одинаковом качестве лечения у больных диабетом с сердечной недостаточностью в сравнении с пациентами без диабета отмечалась большая частота повторной госпитализации, а при систолической дисфункции левого желудочка — и больший риск смерти [29].

ВИВОДИ

Таким образом, сахарный диабет 2 типа является важным фактором риска сердечной недостаточности, независимый от ишемической болезни сердца, гипертензии и других факторов. У больных диабетом отмечается высокий уровень заболеваемости и смертности от сердечной недостаточности. Считается, что тесная ассоциация сердечной недостаточности и диабета обусловлена большей частотой и выраженностью факторов ее риска при диабете, ускоренным развитием атеросклероза и специфическим диабетическим поражением миокарда, свя-

занным прежде всего с метаболическими нарушениями. Однако механизмы кардиальной дисфункции, непосредственно связанные с диабетом, требуют дальнейшего изучения. Существующие терапевтические подходы к лечению больных диабетом с сердечной недостаточностью преимущественно такие же, как и в общей популяции, и включают использование ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II, β -блокаторов, антагонистов альдостерона, диуретиков. Препаратом первого ряда для лечения диабета при сердечной недостаточности следует считать метформин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волков В.И., Серик С.А., Ткаченко О.В. Результаты теста 6-минутной ходьбы у больных ИБС с сердечной недостаточностью при сахарном диабете 2 типа // Укр. терап. журн. — 2009. — № 4. — С. 30—33.
2. Литвинова Л.О., Тонковид О.Б. Сучасний стан поширеності цукрового діабету серед населення країн світу та Європейського регіону (до Всесвітнього дня боротьби з цукровим діабетом 14 листопада 2008) // Східноєвропейський журн. громадського здоров'я. — 2008. — № 3. — С. 93—96.
3. Серик С.А., Волков В.И., Ченчик Т.А. Липопротеинсодержащие иммунные комплексы у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа // Укр. терап. журн. — 2008. — № 1. — С. 19—23.
4. Серик С.А., Волков В.И., Ченчик Т.А., Сердобинская-Канивец Э.Н. Липопротеинсодержащие иммунные комплексы у больных ишемической болезнью сердца при прогрессировании сердечной недостаточности // Укр. кардиол. журн. — 2006. — № 1. — С. 35—41.
5. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358, N 24. — P. 2545—2559.
6. Aguilar D., Bozkurt B., Ramasubbu K., Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 54, N 5. — P. 422—428.
7. AlZadjali M.A., Godfrey V., Khan F. et al. Insulin resistance is highly prevalent and is associated with reduced exercise tolerance in nondiabetic patients with heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 53, N 9. — P. 747—753.
8. Asghar O., Al-Sunni A., Khavandi K. et al. Diabetic cardiomyopathy // Clin. Sci. (Lond). — 2009. — Vol. 116, N 10. — P. 741—760.
9. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial // JAMA. — 2004. — Vol. 292, N 18. — P. 2227—2236.
10. Bell D.S., Bakris G.L., McGill J.B. Comparison of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentration in diabetic hypertensive patients // Diabetes Obes. Metab. — 2009. — Vol. 11, N 3. — P. 234—238.
11. Bertoni A.G., Hundley W.G., Massing M.W. et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, N 3. — P. 699—703.
12. Bristow M.R. Effect of carvedilol on LV function and mortality in diabetic vs non-diabetic patients with ischemic

or nonischemic dilated cardiomyopathy // Circulation. — 1996. — Vol. 84, Suppl. I. — P. I—664.

13. Clark C.M., Perry R.C. Type 2 diabetes and macrovascular disease: epidemiology and etiology // Am. Heart J. — 1999. — Vol. 138, N 5, Pt. 1. — P. S330—S333.

14. Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensinreceptor blocker valsartan in chronic heart failure // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345, N 23. — P. 1667—1675.

15. de Luca C., Olefsky J.M. Inflammation and insulin resistance // FEBS Lett. — 2008. — Vol. 582, N 1. — P. 97—105.

16. de Simone G., Devereux R.B., Chinali M., et al. Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study // J. Hypertens. — 2010. — Vol. 28, N 2. — P. 353—360.

17. Doehner W., Rauchhaus M., Ponikowski P. et al. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 46, N 6. — P. 1019—1026.

18. Drimal J., Knezl V., Navarova J. et al. Role of inflammatory cytokines and chemoattractants in the rat model of streptozotocin-induced diabetic heart failure // Endocr. Regul. — 2008. — Vol. 42, N 4. — P. 129—135.

19. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360, N 2. — P. 129—139.

20. Erdmann E., Lechat P., Verkenne P., Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure // Eur. J. Heart Fail. — 2001. — Vol. 3, N 4. — P. 469—479.

21. Eshaghian S., Horwich T.B., Fonarow G.C. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure // Am. Heart J. — 2006. — Vol. 151, N 1. — P. 91.

22. Eurich D.T., Majumdar S.R., McAlister F.A., et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28, N 10. — P. 2345—2351.

23. Fichtenbusch M., Standl E., Otter W., Hummel M. Diabetes mellitus and heart failure // MMW. Fortschr. Med. — 2007. — Vol. 149, N 37. — P. 41—44.

24. Fernandez H.M., Leipzig R.M. Spironolactone in patients with heart failure // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342, N 2. — P. 132—134.

25. Fonarow G.C. An approach to heart failure and diabetes mellitus // Am. J. Cardiol. — 2005. — Vol. 96, N 4A. — P. 47E—52E.

26. From A.M., Leibson C.L., Bursi F. et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the popu-

- lation // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 119, N 7. — P. 591—599.
27. *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, N 15. — P. 1699—1704.
28. *Giles T.D., Sander G.E.* Diabetes mellitus and heart failure: basic mechanisms, clinical features, and therapeutic considerations // *Cardiol. Clin.* — 2004. — Vol. 22, N 4. — P. 553—568.16
29. *Greenberg B.H., Abraham W.T., Albert N.M. et al.* Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) // *Am. Heart. J.* — 2007. — Vol. 154, N 2. — P. 277 — 278.
30. *Guha A., Harmancey R., Taegtmeier H.* Nonischemic heart failure in diabetes mellitus // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2008. — Vol. 23, N 3. — P. 241—248.
31. *Hu F.B., Meigs J.B., Li T.Y. et al.* Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53, N 3. — P. 693—700.
32. *Ingelsson E., Sundstrom J., Arnlov J. et al.* Insulin resistance and risk of congestive heart failure // *JAMA.* — 2005. — Vol. 294, N 3. — P. 334—341.
33. *Iribarren C., Karter A.J., Go A.S. et al.* Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103, N 22. — P. 2668—2673.
34. *Issa V.S., Amaral A.F., Cruz F.D. et al.* Glycemia and prognosis of patients with chronic heart failure—subanalysis of the Long-term Prospective Randomized Controlled Study Using Repetitive Education at Six-Month Intervals and Monitoring for Adherence in Heart Failure Outpatients (RE-MADHE) trial // *Am. Heart J.* — 2010 — Vol. 159, N 1. — P. 90—97.
35. *Jacob S., Balletshofer B., Henriksen E.J. et al.* Beta-blocking agents in patients with insulin resistance: effects of vasodilating beta-blockers // *Blood. Press.* — 1999. — Vol. 8, N 5—6. — P. 261—268.
36. *Kamalesh M., Cleophas T.J.* Heart failure due to systolic dysfunction and mortality in diabetes: pooled analysis of 39,505 subjects // *J. Card. Fail.* — 2009. — Vol. 15, N 4. — P. 305—309.
37. *Lago R.M., Singh P.P., Nesto R.W.* Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370, N 9593. — P. 1129—1136.
38. *Lopes-Virella M.F., Virella G.* Clinical significance of the humoral immune response to modified LDL // *Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 134, N 1. — P. 55—65.
39. *Masoudi F.A., Inzucchi S.E.* Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 99, N 4A. — P. 113B—132B.
40. *Masoudi F.A., Inzucchi S.E., Wang Y. et al.* Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study // *Circulation.* — 2005. — Vol 111, N 5. — P. 583—590.
41. *McGill J.B., Bakris G.L., Fonseca V. et al.* beta-blocker use and diabetes symptom score: results from the GEMINI study // *Diabetes. Obes. Metab.* — 2007. — Vol. 9, N 3. — P. 408—417.
42. *Messerli F.H., Bell D.S., Fonseca V. et al.* Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI // *Am. J. Med.* — 2007. — Vol. 120, N 7. — P. 610—615.
43. *Mohacsy P., Fowler M.B., Krum H. et al.* Should physicians avoid the use of beta-blockers in patients with heart failure who have diabetes?: results of the COPERNICUS study // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104, Suppl. II. — P. II—754.
44. *Nesto R.W.* Pharmacological treatment and prevention of heart failure in the diabetic patient // *Rev. Cardiovasc. Med.* — 2004. — Vol. 5, N 1. — P. 1—8.
45. *Nikolaidis L.A., Levine T.B.* Peroxisome proliferator activator receptors (PPAR), insulin resistance, and cardiomyopathy: friends or foes for the diabetic patient with heart failure? // *Cardiol. Rev.* — 2004. — Vol. 12, N 3. — P. 158—170.
46. *O'Keefe J.H., Abuissa H., Pitt B.* Eplerenone improves prognosis in postmyocardial infarction diabetic patients with heart failure: results from EPHEBUS // *Diabetes. Obes. Metab.* — 2008. — Vol. 10, N 6. — P. 492—497.
47. *Opie L.H., Knuuti J.* The adrenergic-fatty acid load in heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 54, N 18. — P. 1637—1646.
48. *Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N., et al.* The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334, N 21. — P. 1349—1355.
49. *Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, N 24. — P. 2560—2572.
50. *Pilz S., Schrnagl H., Tiran B. et al.* Free fatty acids are independently associated with all-cause and cardiovascular mortality in subjects with coronary artery disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, N 7. — P. 2542—2547.
51. *Pocock S.J., Wang D., Pfeffer M.A. et al.* Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 27, N 1. — P. 65—75.
52. *Qi L., Rifai N., Hu F.B.* Interleukin-6 receptor gene, plasma C-reactive protein, and diabetes risk in women // *Diabetes.* — 2009. — Vol. 58, N 1. — P. 275—278.
53. *Ritchie R.H.* Evidence for a causal role of oxidative stress in the myocardial complications of insulin resistance // *Heart Lung Circ.* — 2009. — Vol. 18, N 1. — P. 11—18.
54. *Ryden L., Armstrong P.W., Cleland J.G. 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. — Vol. 21, N 23. — P. 1967—1978.
55. *Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al.* Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28, N 1. — P. 88—136.
56. *Satoh M., Minami Y., Takahashi Y., Nakamura M.* Immune modulation: role of the inflammatory cytokine cascade in the failing human heart // *Curr. Heart Fail. Rep.* — 2008. — Vol. 5, N 2. — P. 69—74.
57. *Saunders J., Mathewkutty S., Drazner M.H., McGuire D.K.* Cardiomyopathy in type 2 diabetes: update on pathophysiological mechanisms // *Herz.* — 2008. — Bd. 33, N 3. — P. 184—190.
58. *Shekelle P.G., Rich M.W., Morton S.C. et al.* Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41, N 9. — P. 1529—1538.
59. *Skouri H.N., Wilson Tang W.H.* The impact of diabetes on heart failure: opportunities for intervention // *Curr. Heart Fail. Rep.* — 2007. — Vol. 4, N 2. — P. 70—77.

60. Smooke S., Horwich T.B., Fonarow G.C. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure // *Am. Heart J.* — 2005. — Vol. 149, N 1. — P. 168—174.

61. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29, N 19. — P. 2388—2442.

62. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 325, N 5. — P. 293—302.

63. Vaur L., Gueret P., Lievre M. et al. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the

DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, CArdiovascular Events and Ramipril) study // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26, N 3. — P. 855—860.

64. Von Haehling S., Schefold J.C., Lainscak M. et al. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders // *Heart Fail. Clin.* — 2009. — Vol. 5, N 4. — P. 549—560.

65. Wedel H., Demets D., Deedwania P. et al. MERIT-HF Study Group. Challenges of subgroup analyses in multinational clinical trials: experiences from the MERIT—HF trial // *Am. Heart J.* — 2001. — Vol. 142, N 3. — P. 502—511.

66. Young J.B., Dunlap M.E., Pfeffer M.A. et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110, N 17. — P. 2618—2626.

67. Young M.E., McNulty P., Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part II: potential mechanisms // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105, N 15. — P. 1861—1870.

В.І. Волков, С.А. Серик

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Цукровий діабет є потужним, незалежним чинником ризику серцевої недостатності. Серцева недостатність у хворих на діабет характеризується тяжким перебігом, швидким прогресуванням і високою частотою повторної госпіталізації та смертності. Чинники ризику серцевої недостатності (гіпертензія, ранній атеросклероз, гіпертрофія лівого шлуночка) зустрічаються частіше та більше виражені в популяції хворих на діабет і здатні безпосередньо спричинювати серцеву недостатність. Важливим патогенетичним чинником тісної асоціації діабету і серцевої недостатності можуть бути метаболічні порушення, що зумовлюють розвиток специфічної діабетичної кардіоміопатії. Проте механізми кардіальної дисфункції, пов'язані безпосередньо з діабетом, потребують подальшого вивчення. Терапевтичні підходи до лікування серцевої недостатності при діабеті суттєво не відрізняються від загальноприйнятих і включають застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністів рецепторів ангіотензину, β -блокаторів, антагоністів альдостерону, діуретиків. Препаратом першого ряду для лікування цукрового діабету 2 типу при серцевій недостатності слід вважати метформін.

V.I. Volkov, S.A. Serik

DIABETES MELLITUS AND HEART FAILURE

Type 2 diabetes is a potent, independent risk factor of heart failure. Heart failure in diabetic patients is characterized by severe course, the rapid progression and by a higher rate of rehospitalization and mortality. Risk factors for heart failure, including hypertension, premature atherosclerosis, and left ventricular hypertrophy, occur with increased frequency in the diabetic population and may directly contribute to the development of heart failure. Independently of other established coexisting cardiovascular risk factors for heart failure the metabolic abnormalities have been implicated as important pathogenetic factor of close association of diabetes and heart failure by causing development of a specific diabetic cardiomyopathy. But mechanisms directly related to diabetes and impairing cardiac function should be further studied. Existing therapeutic options for heart failure treatment in diabetic patient do not differ significantly from standards for general population and include angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, aldosterone antagonists, β -blockers and diuretics. Metformin should be considered as a first-line agent for diabetes management in patients with heart failure.