

УДК 616.085



В.Г. Нагорна

## Сучасні аспекти розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет

Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці, Харків

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, хронічна серцева недостатність.

Останнім часом було встановлено, що наявність у хворих цукрового діабету (ЦД) істотно збільшує ризик розвитку серцевої недостатності [2, 6, 28]. Крім того, відомо, що наявність ЦД сприяє збільшенню рівня смертності при хронічній серцевій недостатності (ХСН) [1, 4]. Найважливішими чинниками ризику розвитку ХСН при ЦД є: високий індекс маси тіла, похилий вік, зниження фізичної активності [11]. ЦД часто спостерігають у хворих, що страждають на ХСН [4]. Так, у дослідженні CONSENSUS ЦД було виявлено у 23% пацієнтів, у дослідженні SOLVD — у 25%, у дослідженні V-HEFT II — у 20%, у дослідженні ATLAS — у 20% [18, 26]. Спостереження за хворими, які страждають на ХСН, засвідчили, що наявність ЦД сприяє збільшенню рівня смертності незалежно від характеру проведеного лікування [16]. На підставі результатів епідеміологічних досліджень можна стверджувати, що ЦД є одним з найважливіших чинників ризику розвитку ХСН.

Відповідно до сучасних даних, при ЦД розвиток ХСН зумовлений такими чинниками [8, 14]:

- 1) діабетичною кардіоміопатією;
- 2) коронарним атеросклерозом;
- 3) супутніми захворюваннями.

Механізми розвитку діабетичної кардіоміопатії повністю не з'ясовані, хоча припускають важливу роль артеріальної гіпертензії, зниження утилізації глюкози, підвищення рівня окиснення вільних жирних кислот [2, 11]. Крім того, як свідчать клінічні й експериментальні дані, у розвитку специфічних діабетичних уражень міокарда важливу роль відіграє накопичення колагену [5, 10].

Згідно із сучасними даними, понад 80% летальних наслідків у хворих на ЦД зумовлені атеросклеротичними ураженнями, аритміями, а хронічна гіперглікемія є провідною ланкою в патогенезі атеросклерозу [8, 9, 12]. Гіперглікемія значною мірою сприяє інтенсивному утворенню вільних радикалів, які модифікують молекули ліпідів, що спричиняють ушкодження ендотелію [1]. Ендотеліальну дисфункцію посилює зв'язування оксиду азоту — потужного вазодилатора, що прис-

корює розвиток мікроангіопатій [11, 13]. Передбачається, що ендотеліальна дисфункція у хворих на ЦД зумовлена [11, 14, 20]:

- 1) нагромадженням в інтерстиції кінцевих продуктів глікозилювання;
- 2) активацією системи ренін-ангіотензин-альдостерон;
- 3) порушенням рівноваги між синтезом і розпадом колагену;
- 4) порушенням транспорту іонів кальцію;
- 5) порушенням метаболізму вільних жирних кислот, глюкози, фосфатів.

У хворих на ЦД спостерігається тенденція до тромбоутворення [11, 16]. Це зумовлено, насамперед, підвищенням рівня фібриногену, VII фактора, інгібітора активатора плазміногену-1. На цьому тлі істотно погіршується мікроциркуляція в різних органах і тканинах організму [14, 20]. Ушкодженню міокарда у хворих на ЦД сприяє й дисбаланс автономної нервової системи серця [2, 6, 20], внаслідок якого у хворих порушується больова чутливість, збільшується частота серцевих скорочень [14]. Ці процеси посилюють порушення й сприяють як розвитку, так і прогресуванню ХСН [11, 19].

Згідно з даними С. Bauters, N. Lambline та співавт. [14], розвиток діабетичної кардіоміопатії зумовлений: порушеннями метаболізму, міокардіофіброзом, мікроангіопатією. Крім того, при ЦД унаслідок розвитку ендотеліальної дисфункції й порушень гемостазу створюються умови для прогресування розвитку ішемічної хвороби серця. Патологічні процеси в міокарді істотно посилюються за наявності супутніх захворювань. Все це разом впливає на виникнення і прогресування ХСН у хворих на ЦД [2, 6]. При вивченні впливу порушень вуглеводного обміну на перебіг ХСН виявлено вірогідно вищу частоту ускладнень у разі ЦД [5]. Згідно з даними Р. Groote та співавт. [15], рівень серцево-судинної смертності протягом 2 і 5 років у пацієнтів із ЦД становив 18 й 37% відповідно проти 13 і 28% у хворих без ЦД. Наведене вище свідчить про важливість адекватного ліку-



вання ЦД у цілому й специфічних мікросудинних і метаболічних порушень зокрема [4, 7, 32].

Згідно із сучасними даними хворим, які страждають на ЦД, необхідно проводити контроль АТ, рівня холестерину [2, 8]. Останніми роками з'ясувалося, що нормалізація АТ позитивно впливає на хворих незалежно від того, мають вони порушення вуглеводного обміну чи ні [31]. За наявності ЦД з урахуванням результатів епідеміологічних і клінічних досліджень можна рекомендувати ретельний глікемічний контроль [33]. Для хворих на ЦД важливим є відмова від паління, що істотно поліпшує виживаність протягом 10 років і знижує ймовірність розвитку інфаркту міокарда протягом року у понад 50% пацієнтів [14, 19].

Лікування порушень ліпідного обміну має важливе значення для хворих на ЦД незалежно від наявності ХСН [2]. Найчастіші порушення ліпідного профілю – гіпертригліцеридемія й зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності [11]. Найчастіше для лікування використовують препарати з групи фібрів і статинів [8]. Було показано, що у хворих на ЦД серцево-судинні ускладнення при призначенні такого фібрату, як гемфіброзил, розвиваються значно рідше [14].

Дія статинів зумовлена кількома механізмами. Ці препарати перешкоджають руйнуванню нестабільних бляшок, зменшують чутливість ліпідів до окиснення, зниження експресії специфічних рецепторів (LDX-1), перешкоджають порушенню синтезу NO, головного ендотеліального вазодилатора [2, 8]. Статини також запобігають розвитку вазоконстрикції, зменшуючи експресію в ендотелії судин препроендотеліну ІРНК [11, 20].

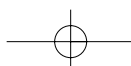
Велике значення для хворих, які страждають на ЦД й ішемічну хворобу серця, має проведення антитромбоцитарної терапії [4, 6]. Згідно із сучасними даними доцільним є щоденний прийом «Аспірину», навіть за відсутності клінічно значущого атеросклерозу [21]. Необхідність застосування інших препаратів є предметом дискусійного характеру. При гострому коронарному синдромі без підйому сегмента ST можливе застосування інгібіторів рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІа [24].

Як відомо, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) лідирують серед препаратів, які використовують для лікування серцевої недостатності [3]. Про ефективність інгібіторів АПФ у хворих на ЦД свідчать результати досліджень CONSENSUS, SOLVD, HOPE [27, 29, 35]. Так, у дослідженні HOPE виявлено значуще зниження частоти ускладнень (майже на 22%) у пацієнтів групи високого ризику, які одержували раміприл [35]. Лікування цим інгібітором АПФ сприяло зниженню рівня смертності від серцево-судинних причин на 25%, ризику розвитку інфар-

кту міокарда – на 20% і ризику інсульту – на 31% [35]. Спостерігали також значуще зниження ризику розвитку недостатності кровообігу, макро- і мікроангіопатій, кількості нових випадків цукрового діабету – на 31%. Серед обстежених 3577 хворих на ЦД застосування раміприлу знижувало ризик настання комбінованої кінцевої точки й ризик прогресування нефропатії більш ніж на 25% [35]. Подібні результати отримані в дослідженні PROGRESS [22]. У групі хворих, яким проводили лікування периндоприлом, кількість повторних мозкових інсультів зменшилася на 28%, а частота розвитку інфаркту міокарда була нижчою на 38% [24, 28].

У дослідженні ATLAS було показано, що тривалість перебування в стаціонарі у зв'язку з декомпенсацією була на 27% менше у тих, хто одержував високі дози інгібіторів АПФ [23]. У дослідженні SAVE, в яке включали хворих з перенесеним інфарктом міокарда і фракцією викиду менше 40%, було показано, що у хворих на ЦД застосування каптоприлу знижувало показники захворюваності й смертності такою ж мірою, як і у хворих без діабету [34]. У дослідженні GISSI [17] було показано, що застосування інгібітора АПФ лізиноприлу протягом тижня у хворих на ЦД, які перенесли інфаркт міокарда, сприяло зниженню рівня смертності до 9% (проти 12% у групі плацебо). Наведені дані свідчать про достатню ефективність використання інгібіторів АПФ у цього контингенту хворих.

Інша група препаратів – блокатори  $\beta$ -адренергічних рецепторів, особливо кардіоселективні, показані для лікування хворих з хронічною серцевою недостатністю, зокрема при наявності ЦД [6, 32]. У хворих з порушенням вуглеводного обміну позитивні ефекти блокаторів  $\beta$ -адренергічних рецепторів зумовлені, насамперед, поліпшенням утилізації глюкози міокардом й істотним зменшенням нагромадження вільних жирних кислот. Крім того,  $\beta$ -адреноблокатори зменшують активність симпатичної нервової системи, частоту серцевих скорочень [7]. Вважають, що цей ефект є наслідком нормалізації порушень автономної нервової системи [7]. Це підтвердили результати проведеного субаналізу застосування карведилолу у хворих на ЦД у поєднанні з ХСН [12]. Наявність порушень серцевого ритму, зокрема фібриляції передсердь, істотно впливає на перебіг серцевої недостатності у хворих на ЦД [9]. Це пов'язане з тим, що миготлива аритмія підсилює прояви дисфункції лівого шлуночка, порушення скоротливості міокарда [7]. У зв'язку з цим, важливе значення може мати корекція фібриляції передсердь (відновлення синусового ритму або принаймні уповільнення частоти серцевих скорочень), призначення препаратів ме-





таболічної дії [25]. Як відомо, в основі ішемічних порушень у міокарді у хворих на ЦД лежать порушення енергетичного балансу в серцевому м'язі [25]. При цьому спостерігається порушення захоплення й окиснення глюкози, жирних кислот (як важливого джерела ацетилкоензиму А) для забезпечення клітин енергією. При окисненні жирних кислот потрібна більша кількість кисню, ніж для окиснення глюкози [1]. Такі метаболічні порушення істотно збільшують сприйнятливості міокарда хворого до тих або інших ішемічних ушкоджень. Тому для лікування хворих на ЦД, зокрема тих, хто страждає на ХСН, застосовують такі препарати, як триметазидин, L-карнітин, мілдронат, убіхінон тощо [25].

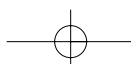
Останнім часом були отримані цікаві дані щодо використання препарату метаболічної дії триметазидину при ХСН у хворих на ЦД 2 типу [25]. Лікування було проведено у 32 хворих. Період спостереження становив півроку. Після завер-

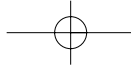
шення дослідження з'ясувалося, що лікування триметазидином сприяє зменшенню розмірів порожнини лівого шлуночка, збільшенню фракції викиду [8]. В іншому дослідженні було показано, що триметазидин впливає на функціональний стан ендотелію (у хворих спостерігається зменшення рівня ендотеліну-1) і знижує рівень глікозильованого гемоглобіну [8, 25], мозкового натрійуретичного пептиду, сприяє збільшенню виживаності хворих на ХСН [6].

Наведені вище дані свідчать про актуальність проблеми лікування хворих на ХСН, які страждають на ЦД. Адекватна й раціональна терапія таких хворих сприятиме зниженню ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і збільшить виживаність. Додаткове призначення препаратів метаболічної дії, зокрема триметазидину, сприятиме поліпшенню результатів лікування й віддаленого прогнозу у хворих, які страждають на поєднання ХСН і ЦД 2 типу.

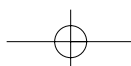
## Література

1. Арзамасцева Е.Н., Ламкин В.В., Коновалова Г.Г., Тихазе А.К. Окислительный стресс при хронической сердечной недостаточности и сахарном диабете 2-го типа // Сердечная недостаточность. — 2006. — Т. 7, № 4. — С.194–199.
2. Дедов Н.И., Александров А.А. Сердечно-сосудистая патология и сахарный диабет. Стадины и «микрососудистая ишемия» миокарда // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6, № 9.
3. Ильина А.В., Мареев В.Ю., Герасимова В.В. Эффективность терапии ИАПФ фозиноприлом больных ХСН в сочетании с сахарным диабетом // Сердечная недостаточность. — 2005. — Т. 6, № 5. — С. 181–185.
4. Лапина Ю.В., Нарусов О.Ю., Мареев В.Ю., Шестакова М.В. Рациональная эффективная многокомпонентная терапия в борьбе с сахарным диабетом у больных ХСН. Хроническая сердечная недостаточность как фактор риска развития инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена // Сердечная недостаточность. — 2007. — Т. 8, № 4. — С.164–169.
5. Мареев Ю.В., Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность и инсулиннезависимый сахарный диабет: случайная связь или закономерность? // Терапевтический архив. — 2003. — Т. 75, № 10. — С. 5–10.
6. Мычка В.Б., Горностаев В.В., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа // Кардиология. — 2002. — №4. — С.4–12.
7. Недоступ А.В., Благова О.В. Как лечить аритмии. — М.: Медпресс, 2006. — 288 с.
8. Некоторые нерешенные вопросы хронической сердечной недостаточности / Под ред. С.Н. Терещенко. — М.: Миклош, 2007. — 224 с.
9. Нестеренко Л.Ю., Ковешникова М.Н., Бакалов С.А., Гомшын С.П. Факторы, определяющие эффективность длительной антиаритмической терапии при жизнеугрожающих желудочковых аритмиях // Фарматека. — 2005. — № 8 (103). — С. 56–58.
10. Преображенский Д.В., Павлова А.Б., Тарыкина Е.Б., и др. Ингибиторы нейрогуморальных систем в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // Consilium medicum. — 2005. — Т. 7, № 11.
11. Терещенко С.Н., Голубев А.В. Клинические аспекты поражения сердца при сахарном диабете (диабетическая болезнь сердца) // Кардиология. — 2003. — № 43. — С.106–110.
12. Ушкалова Е.А. Эффективность и безопасность карведилола при сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом и с другими относительными противопоказаниями к назначению // Фарматека. — 2005. — № 8 (103). — С.16–23.
13. Aronson D., Rayfield E.J. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms // Cardiovascular Diabetology. — 2002. — Vol. 1, N 1. — P. 14–18.
14. Bauters C., Lamblin N., McFadclen E.P. et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome // Cardiovascular Diabetology. — 2003. — Vol. 2, № 1. — P. 118–147.
15. De Groote P., Lamblin N., Mouquet F. et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure // Eur. Heart J. — 2004. — Vol. 25. — P. 656–662.





16. Domanski M., Krause-Steinrauf H., Deedwania P. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 42, N 5. — P. 914–922.
17. Fragasso G., Piatti P.M., Monti L. et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy // *AHJ.* — 2003. — Vol. 146. — P.154–183.
18. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: result of HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 253–259.
19. Leibson C.L., Bursi F., Redfield M.M., et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population // *Am. J. Med.* 2006. — Vol. 119, № 7. — P. 591–599.
20. Mancini G.B., Henry G.C., Macaya C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (trial on reversing endothelial dysfunction) study // *Circulation.* — 1996. — Vol. 94. — P.258–265.
21. Marso S.R., Lincoff A.M., Ellis S.G. et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes-mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting trial) diabetic substudy // *Circulation.* — 1999. Vol. — 100. — P. 2477–2484.
22. Neal B. Cardiac outcomes in the perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS) // *Journal of Hypertension.* — Prague 2002 Prague 19th Scientific Meeting of the Inter Society of Hypertension.
23. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. On behalf of the ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) Study Group. Comparative effects of low doses and high doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure // Submitted, 1998.
24. PROGRESS Collaborative Group, Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet.* Prague 2001. — Vol. 358. — P.1033–1041.
25. Rosanog, Vitale C. et al. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study // *Cardiovasc. Diabetol.* Prague 2003. — Vol. 2, № 16. — P. 48–56.
26. Shekelle P.G., Rich M.W., Morton S.C. 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 metaanalysis of major clinical trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41, N 9. — P. 1529–1538.
27. Shindler D.M., Kostis J.B., Yusuf S. et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry // *Am. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 77. — P. 1017–1020.
28. Tarantini L., Di Lenarda A., Velussi M., et al. Diabetes mellitus, left ventricular dysfunction and congestive heart failure // *Ital. Heart J.* — 2004. — Vol. 5, № 8. — P.605–615.
29. The CONSENSUS trial study group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure // *N Engl J Med.* — 1997. — Vol. 316. — P. 1429–35.
30. Tsujino T., Kawasaki D., Masuyama T. Left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: pathophysiology and therapeutic implications // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* — 2006. — Vol. 6. — № 4. — P. 219–30.
31. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39) // *BMJ.* — 1998. — Vol. 317. — P. 713–720.
32. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 313) // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 837–853.
33. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38) // *BMJ.* — 1998. — Vol. 317. — P. 703–713.
34. Van de Veire N.R., de Winter O., Gillebert T.C., de Sutler. Diabetes and impaired fasting glucose as predictors of morbidity and mortality in male coronary artery disease patients with reduced left ventricular function // *Acta Cardiologica.* — 2006. — Vol. 61, N 2. — P.137–143.
35. Yusuf S., Sleight R. Pogue J. et al., for The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *N Engl J Med.* — 2000. — Vol. 342. — P.145–153.





*В.Г. Нагорная*

### **Современные аспекты развития хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом**

Представлены современные данные, касающиеся особенностей развития хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом. Показано, что развитие хронической сердечной недостаточности обусловлено специфической диабетической кардиомиопатией, коронарным атеросклерозом, другими сопутствующими заболеваниями. Подчеркнута важность нормализации артериального давления, устранения нарушений углеводного и липидного обменов, отказа больных от курения. Отмечена необходимость назначения больным ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, гиполипидемических средств,  $\beta$ -адреноблокаторов, дезагрегантов, триметазида.

*V.G. Nagorna*

### **Modern aspects of the development of congestive heart failure in patients with diabetes mellitus**

The article presents modern data, concerning particularities of the of congestive heart failure development in patients with diabetes mellitus. It has been shown that the development of congestive heart failure is conditioned by specific diabetic cardiomyopathy, coronary atherosclerosis, other accompanying diseases. It is emphasized the importance of arterial blood pressure normalization, correction of lipid and carbohydrate metabolism, and tobacco smoking cessation. The necessity is marked for the administration of ACE inhibitors, hypolipidaemic drugs,  $\beta$ -blockers, disaggregants, trimetazidine.

