

## Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы

Багрий А. Э.<sup>1</sup>, Супрун Е. В.<sup>2</sup>, Михайличенко Е. С.<sup>1</sup>, Голодников И. А.<sup>1</sup>

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет 2 типа (СД2) представляют собой важные мультидисциплинарные проблемы как по отдельности, так и, особенно, в сочетании. Вопросы взаимного влияния рассматриваемых состояний, а также современные подходы к выбору лекарственных режимов при их комбинации остаются недостаточно известными отечественному практикующему врачу. В статье обсуждаются вопросы эпидемиологии, патофизиологии и основные принципы лечебной стратегии у лиц с ХСН и СД2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, гликемия, патофизиология, лечение.

<sup>1</sup>ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк; <sup>2</sup>Дорожная клиническая больница станции Донецк, Донецк, ДНР.

**Отношения и деятельность:** нет.

Багрий А. Э. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, ORCID 0000-0003-2592-0906, Супрун Е. В. — зав. отделением эндокринологии, ORCID 0000-0002-0063-3428, Михайличенко Е. С.\* — ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID 0000-0001-8625-1406, Голодников И. А. — ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID 0000-0001-6866-037X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
klassiki@inbox.ru

АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1, ДНП — диабетическая нефропатия, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иДПП-4 — ингибиторы дипептидил пептидазы-4, ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного транспортера-2, ЛЖ — левый желудочек, МКЦ — миокардиоцит, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, β-АБ — β-адреноблокаторы, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

**Рукопись получена** 23.04.2020

**Рецензия получена** 27.04.2020

**Принята к публикации** 27.04.2020



**Для цитирования:** Багрий А. Э., Супрун Е. В., Михайличенко Е. С., Голодников И. А. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3858. doi:10.15829/1560-4071-2020-3858

## Heart failure and type 2 diabetes: current state of the problem

Bagriy A. E.<sup>1</sup>, Suprun E. V.<sup>2</sup>, Mikhaylichenko E. S.<sup>1</sup>, Golodnikov I. A.<sup>1</sup>

Heart failure (HF) and type 2 diabetes (T2D) are important multidisciplinary problems both individually and, especially, in combination. The issues of combine effect, as well as modern approaches to the choice of medication remain insufficiently known to practitioners in Russia. The article discusses the epidemiology, pathophysiology and the basic principles of therapy for people with HF and T2D.

**Key words:** diabetes, heart failure, glycemia, pathophysiology, treatment.

**Relationships and Activities:** not.

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University, Donetsk; <sup>2</sup>Railway Clinical Hospital of Donetsk station, Donetsk, Donetsk People's Republic.

Bagriy A. E. ORCID: 0000-0003-2592-0906, Suprun E. V. ORCID: 0000-0002-0063-3428, Mikhaylichenko E. S.\* ORCID: 0000-0001-8625-1406, Golodnikov I. A. ORCID: 0000-0001-6866-037X.

**Received:** 23.04.2020 **Revision Received:** 27.04.2020 **Accepted:** 27.04.2020

**For citation:** Bagriy A. E., Suprun E. V., Mikhaylichenko E. S., Golodnikov I. A. Heart failure and type 2 diabetes: current state of the problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3858. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3858

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет 2 типа (СД2) представляют собой важные мультидисциплинарные проблемы как по отдельности, так и, особенно, в сочетании [1, 2]. Эти состояния демонстрируют высокую, растущую распространенность в общей популяции, взаимно отягощают течение друг друга, имеют тесную патофизиологическую взаимосвязь и ряд синергичных подходов к лечению [1-3]. Проблема сочетания ХСН и СД2 приобрела настолько высокую актуальность, что несмотря на существование и регулярное обновление

раздельных Рекомендаций и по ХСН и по СД2, в 2019г были опубликованы особые Рекомендации по сочетанию ХСН и СД2, предложенные экспертами American Heart Association и Heart Failure Society of America [3]. Вопросы взаимного влияния рассматриваемых состояний, а также современные подходы к выбору лекарственных режимов при их комбинации остаются недостаточно известными отечественному практикующему врачу. Целью настоящего сообщения явилось обсуждение вопросов эпидемиологии, патофизиологии и основных принципов лечебной страте-

гии у лиц с ХСН и СД2. При рассмотрении этих вопросов наряду с указанными выше Рекомендациями авторы широко использовали и другие современные источники литературы.

### Общие вопросы эпидемиологии

Распространенность СД2 в мире за последние 10 лет увеличилась на 30%; в настоящее время приблизительное количество таких больных достигает 435 млн, что составляет ~9,5% всего взрослого населения [4]. В Российской Федерации также констатируется рост распространенности диабета; количество больных, у которых этот диагноз установлен, составляет ~4,5 млн (3,1% населения) [5]. Полагают, что примерно у такого же (если не более значительного) количества больных диабет остается не диагностированным, что влечет за собой значительные недостатки в оказании лечебной помощи. Среди больных с сахарным диабетом в Российской Федерации 92,1% имеют СД2, а среди последних доля мужчин составляет 71%, доля лиц старше 65 лет — 55% [6].

ХСН имеет место примерно у 1,5% взрослого населения, а среди лиц старше 60 лет ее распространенность достигает 10% [7]. До 60% больных с ХСН имеют инсулинорезистентность и от 10 до 47% — СД2. Распространенность ХСН среди лиц с СД2 достигает 9-22%, что в 4-6 раз выше, чем при отсутствии диабета. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) констатируется примерно у 70% больных с СД2, гипертрофия ЛЖ — у 60%, систолическая дисфункция ЛЖ — у 25%. Показано, что каждое повышение уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) на 1% сопряжено с увеличением риска развития ХСН на 8-36%, каждое повышение гликемии на 1 ммоль/л — примерно на 23% [8].

### Влияние СД2 на прогноз при ХСН

СД2 оказывает существенное неблагоприятное воздействие на прогноз у лиц с различными вариантами ХСН. По данным крупных метаанализов, он рассматривается при ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ в качестве значимого независимого фактора риска смерти. Среди лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ и СД2 риск декомпенсаций сердечной недостаточности (СН) примерно в 2 раза выше, чем у больных с ХСН без диабета. Лица с сочетанием этих двух состояний демонстрируют также более высокую частоту повторных поступлений в стационар по поводу ХСН, и более низкое качество жизни. СД2 негативно влияет и на течение ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, увеличивая риск развития декомпенсации и смертность. В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) CHARM I и I-PRESERVE [9, 10] показано, что эти неблагоприятные эффекты СД2 при таком варианте ХСН могут быть даже более выраженными, чем у лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ.

### Патофизиологические аспекты развития ХСН у больных с СД2

В развитии ХСН при СД2 ключевую стимулирующую роль отводят присущим диабету изменениям, включая инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, гипергликемию и накопление конечных продуктов гликозилирования (КПГ) — advanced glycation end-products — AGEs [2, 11]. Воздействие этих факторов определяет формирование трех основных патофизиологических механизмов:

(1) ускоренного атеросклеротического поражения коронарных артерий (вследствие усиления пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, стимулирования процессов воспаления, тромбообразования, эндотелиальной дисфункции, создания высокоатерогенного варианта дислипидемии) с повышенным риском ишемии миокарда (из-за повышения уязвимости атеросклеротических бляшек), развитием инфаркта, постинфарктного ремоделирования ЛЖ с последующим каскадом нарушений, приводящих к систолической и диастолической дисфункции ЛЖ (комплекс этих нарушений составляет так называемую “ишемическую кардиомиопатию”);

(2) повышенной предрасположенности к развитию гипертрофии ЛЖ и усилению процессов фиброобразования его миокарда, что приводит к увеличению жесткости миокарда, нарушению процессов расслабления и нарастанию диастолических нарушений ЛЖ; в развитии диастолической дисфункции ЛЖ при этом важную роль играют нарушения гомеостаза кальция и дисфункция саркоплазматического ретикулаума внутри миокардиоцитов (МКЦ), а также активация под действием гипергликемии локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с гиперпродукцией ангиотензина II и альдостерона, что в свою очередь дополнительно стимулирует развитие гипертрофии и фиброза миокарда;

(3) созданию условий для нарушения энергетического баланса МКЦ вследствие дефектов утилизации глюкозы и свободных жирных кислот, с аккумуляцией липидов в МКЦ, формированием липотоксичности, усилением апоптоза МКЦ и, в конечном итоге, развитием нарушения систолической функции ЛЖ. В числе важных факторов, способствующих формированию систолических нарушений ЛЖ при СД2, также приводятся увеличение образования активных кислородных радикалов в митохондриях МКЦ (митохондриальная дисфункция), нарушение внутриклеточного баланса кальция, усиление процессов воспаления и апоптоза МКЦ.

Отметим, что комплекс изменений, перечисленных выше в пунктах 2 и 3, составляет процессы, объединяемые общим термином “диабетическая кардиомиопатия”. Это обозначение предложено еще в 1972г [12]; под ним сейчас подразумевают наличие у больного с СД2 диастолической и/или систолической дис-

функции ЛЖ при отсутствии иных, кроме диабета, явных причин для развития этих нарушений, включая ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию и клапанные пороки. Термины “ишемическая кардиомиопатия” и “диабетическая кардиомиопатия” в литературе чаще используются как патофизиологические, а не клинические понятия; они признаются полезными для более четкого понимания механизмов развития ХСН при СД2 [13]. Вполне понятно, что на практике их разграничение затруднительно; у каждого конкретного больного с СД2 и ХСН они, более вероятно, сосуществуют, при этом относительная весомость каждой из них широко варьирует.

### Целевые уровни гликемии у лиц с СД2 и ХСН

Вопрос об оптимальных уровнях  $HbA_{1c}$  у лиц как с СД2 в целом, так и при его сочетании с ХСН, продолжает обсуждаться. Хотя более интенсивное снижение гликемии с достижением относительно низких (6,5-7,0%) уровней  $HbA_{1c}$  ассоциировано со снижением риска микрососудистых осложнений СД2 (ретинопатии, нефропатии, периферической нейропатии), возможно, и риска развития инфаркта миокарда, не наблюдается уменьшения общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и частоты мозговых инсультов при поддержании указанных значений  $HbA_{1c}$ . Крупнейшие РКИ — UKPDS, ADVANCE, ACCORD, VADT [14] — не показали существенных различий в частоте сердечно-сосудистых осложнений, в том числе связанных с ХСН, между группами с более интенсивным контролем гликемии (средние значения  $HbA_{1c}$  6,4-7,0%) и ее менее интенсивным контролем (уровни  $HbA_{1c}$  7,3-8,4%). Эпидемиологические исследования и регистры также свидетельствуют о том, что связь между уровнями  $HbA_{1c}$  и смертностью у лиц с СД2 и ХСН имеет U-образный характер, причем наименьшим уровням смертности соответствуют величины  $HbA_{1c}$  в пределах 7,0-8,0%. Эти данные нашли отражение в современных рекомендациях ведущих мировых эндокринологических и кардиологических ассоциаций [2, 15, 16], где указывается, что:

(1) уровни  $HbA_{1c}$  6,5-7,0% пригодны в качестве целевых преимущественно для тех больных с СД2, которые имеют достаточно большую ожидаемую продолжительность жизни, и не имеют значимых сопутствующих заболеваний, осложнений диабета и тяжелых эпизодов гипогликемии;

(2) величины  $HbA_{1c}$  7,0-8,0% больше подходят для старшей категории лиц с СД2, имеющей умеренную ожидаемую продолжительность жизни, с наличием микро- и макро-сосудистых осложнений диабета, эпизоды тяжелой гипогликемии, значимые сопутствующие заболевания; именно эти значения  $HbA_{1c}$  эксперты рекомендуют использовать в качестве целевых для большинства больных с СД2 и ХСН;

(3) уровни могут быть признаны в качестве целевых для ограниченной категории наиболее тяжелых больных с СД2, имеющих ограниченную ожидаемую продолжительность жизни, выраженные микро- и макрососудистые осложнения диабета, тяжелые сопутствующие заболевания (финальные этапы почечной, дыхательной недостаточности или ХСН, выраженную деменцию, некурабельные онкологические поражения).

### Выбор сахароснижающих препаратов у лиц с СД2 с риском развития ХСН и у уже имеющих ХСН

Метформин (бигуанид) в настоящее время рассматривается в качестве предпочтительного начального сахароснижающего препарата у лиц с СД2 при отсутствии противопоказаний. Такую же позицию он имеет и у лиц с СД2 в сочетании с ХСН. Метформин достаточно эффективен, безопасен и обычно хорошо переносится. До 2006г его считали противопоказанным при ХСН из-за опасений развития такого редкого осложнения, как лактат-ацидоз. Сейчас показано, что у таких больных его применение ассоциировано с благоприятным влиянием на прогноз. Так, в метаанализе 9 когортных исследований, включившем почти 34 тыс. больных, было продемонстрировано, что использование метформина у лиц с ХСН и СД2 сопровождалось отчетливым снижением общей смертности (на 20%) и частоты декомпенсации СН [17]. В субанализе РКИ UKPDS представлены данные о возможном уменьшении риска развития инфаркта миокарда при назначении метформина [18]. Эксперты рекомендуют использование метформина в качестве базового сахароснижающего средства у лиц с СД2, имеющих риск развития ХСН, а также у больных с уже имеющейся ХСН. Его следует отменить в случаях тяжелой декомпенсации СН (например, при развитии кардиогенного шока) из-за риска развития лактат-ацидоза [19].

Препараты сульфонилмочевины в лечении больных с СД2 в сочетании с ХСН в настоящее время считаются менее предпочтительными в сравнении с метформином и рядом других классов сахароснижающих препаратов (особенно, ингибиторов натрий-глюкозного транспортера-2 (иНГЛТ-2) sodium glucose co-transporter type 2 — SGLT-2); хотя данные литературы по поводу их безопасности у таких больных неоднозначны. Несмотря на то, что препараты сульфонилмочевины как короткого действия (гликлазид, глипизид, глимепирид), так и пролонгированные (глибурид) продолжают достаточно широко использоваться у лиц с СД2 и ХСН, в нескольких сообщениях их безопасность у таких больных берется под сомнение. В то же время, в нескольких серьезных РКИ (UKPDS, BARI-2D, ADVANCE) [14] явных свидетельств нарастания сердечно-сосудистого риска (ССР) при использовании этой группы лекарственных

ных средств не было отмечено. Сейчас проводится крупное РКИ CAROLINA, результаты которого позволят прояснить позицию препаратов сульфонилмочевины у лиц с СД2 и ХСН [20].

Препараты инсулина требуются части больных с СД2 и ХСН для достижения необходимого контроля гликемии. Однако, если адекватный эффект может быть получен при использовании метформина и других препаратов (особенно ИНГЛТ-2), то эксперты полагают назначение препаратов инсулина лицам с ХСН нецелесообразным. Подчеркивается, что их применение ассоциировано с увеличением массы тела, риском развития гипогликемии, требует осторожности и тщательного лабораторного контроля. Хотя данные нескольких РКИ (ORIGIN, UKPDS, VARI-2D) [21] не показывали ухудшения сердечно-сосудистого прогноза на фоне применения препаратов инсулина, однако в других сообщениях показана возможность повышения сердечно-сосудистой смертности у лиц с СД2 и ХСН, получавших инсулин, в сравнении с другими сахароснижающими препаратами (по мнению экспертов, интерпретация этих данных требует осторожности).

Тиазолидиндионы (розиглитазон, пиоглитазон) не рекомендованы к использованию у лиц с СД2 и установленным наличием ХСН (т.к. увеличивают риск декомпенсации СН) [22, 23]. Эти препараты также могут повышать риск развития клинических проявлений ХСН у тех лиц с СД2, кто ранее этих проявлений не имел. Эта позиция аргументируется данными РКИ PROactive и RECORD, а также данными метаанализа, где применение обоих представителей тиазолидиндионов оказалось ассоциированным с повышением риска декомпенсации ХСН, в сравнении с плацебо. Применение тиазолидиндионов сопровождается усилением реабсорбции натрия почками и задержкой жидкости в организме [22, 23].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists) стимулируют глюкозозависимое высвобождение инсулина, имеют низкий риск развития гипогликемии [24]. Снижают аппетит и массу тела (на 2-4 кг), благоприятно влияют на липидный профиль (уменьшают уровни триглицеридов и увеличивают концентрации липопротеидов высокой плотности). Также они увеличивают частоту сердечных сокращений на 3-10 уд./мин, снижают систолическое артериальное давление на 2-3 мм рт.ст., могут улучшать функцию почек, усиливать натрийурез, уменьшать протеинурию, оказывают противовоспалительное и антитромбоцитарное действие. Недостатками этих средств являются относительно высокая цена, необходимость парентерального применения, а также побочные эффекты, включая замедление опорожнения желудка (что повышает риск тошноты и рвоты), увеличение вероятности развития холелитиаза.

К арГПП-1 относят лираглутид, ликсазенагид, семаглутид и др.; используются они для подкожного введения 1 раз/сут.; могут применяться как изолированно, так и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами, в т.ч. с инсулином. В нескольких РКИ (LEADER, ELIXA, EXCEL, SUSTAIN-6) [25] продемонстрировано, что арГПП-1 могут уменьшать ССР в общей популяции больных с СД2. При СД2 в сочетании с ХСН они достаточно безопасны, хотя непосредственных благоприятных эффектов на прогноз не оказывают (не снижают риск декомпенсации ХСН). У лиц, недавно переносивших декомпенсацию ХСН, их использование требует осторожности (РКИ FIGHT) [24]. Отсутствуют данные о применении арГПП-1 при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

Ингибиторы дипептидил пептидазы-4 (идПП-4, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors) блокируют фермент, обеспечивающий быстрое расщепление ГПП-1. Примерами препаратов этой группы являются саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин. Стоимость их достаточно высока. Эти пероральные средства обычно рассматриваются при СД2 в качестве препаратов 2-й линии, в добавление к метформину. По данным РКИ (SAVOR TIMI-53, EXAMINE, TECOS, VIVID) [26], применение идПП-4 не ассоциировано с каким-либо неблагоприятным эффектом на сердечно-сосудистый прогноз. У лиц с высоким ССР саксаглиптин повышает риск декомпенсации ХСН. Учитывая ограниченность и противоречивость имеющихся данных, эксперты в настоящее время с осторожностью высказываются о возможности применения идПП-4 у лиц с установленным наличием ХСН, а также у тех, кто имеет высокий риск ее развития (например, у постинфарктных больных).

Препараты ИНГЛТ-2 снижают уровень гликемии посредством инсулин-независимого механизма, путем усиления экскреции глюкозы с мочой. Кроме того, оказывают умеренный диуретический и натрийуретический эффект. К препаратам этой группы относят дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин. Это эффективные пероральные сахароснижающие препараты. Среди заслуживающих упоминания осложнений — генитальный кандидоз, редко — увеличение риска переломов и ампутаций (последние два — для канаглифлозина). Ограничивать применение лекарственных средств этой группы может относительно высокая стоимость. Препараты ИНГЛТ-2 являются первым и пока единственным классом сахароснижающих препаратов, для которого имеются убедительные доказательства благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз именно у больных с СД2 и ХСН при низкой ФВ ЛЖ. На фоне их использования у этой категории больных в серии РКИ (CANVAS, CVD-REAL) отмечено уменьшение общей (на 49%) и сердечно-сосудистой смертности, снижение частоты декомпенсаций ХСН на 33-39%,

что, несомненно, делает их сахароснижающими препаратами выбора у таких лиц [27, 28]. Кроме того, иНГЛТ-2 могут использоваться в качестве компонента профилактической стратегии у лиц с СД2 и высоким риском развития ХСН (в т.ч. у постинфарктных больных). Полагают, что в основе выявленных благоприятных сердечно-сосудистых эффектов иНГЛТ-2 лежит сочетание нескольких механизмов, включая снижение оксидативного стресса, улучшение эндотелиальной функции, модулирование нейрогуморальных систем, улучшение энергетического баланса миокарда и, вероятно, пока недостаточно изученный плейотропный эффект.

#### **Подходы к лечению ХСН с низкой ФВ ЛЖ у лиц с СД2**

Современные принципы лечения больных с ХСН при низкой ФВ ЛЖ базируются на данных крупнейших РКИ, в которых в достаточной мере представлены и лица с СД2. Это дало возможность установить, насколько стандартные подходы к лечению ХСН с низкой ФВ ЛЖ применимы для лиц с диабетом. При анализе многочисленных РКИ, проводившихся с блокаторами РААС, включая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), сартаны и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР), а также с  $\beta$ -адреноблокаторами ( $\beta$ -АБ), блокатором  $I_f$ -каналов синусового узла ивабрадином, с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами и кардиоресинхронизирующими устройствами, было показано, что: (1) доля больных с СД2 среди популяции лиц с ХСН в этих РКИ составляла 20–40%, что давало возможность получить высокодостоверные результаты; (2) исследованные лечебные подходы у лиц с СД2 оказывали значительное благоприятное влияние на сердечно-сосудистый прогноз; и (3) выраженность этих позитивных эффектов у лиц с СД2 и без диабета не различалась. Эти репрезентативные данные позволяют мировым экспертам рекомендовать использование в лечении ХСН с низкой ФВ ЛЖ у лиц с сопутствующим СД2 стандартных принципов, изложенных в действующих Рекомендациях [29–31].

#### **Влияние препаратов, применяемых при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, на контроль гликемии**

ИАПФ и сартаны могут снижать риск развития СД2 *de novo* у лиц с ХСН с низкой ФВ ЛЖ. В РКИ PARADIGM-HF [32] у больных с ХСН при низкой ФВ ЛЖ, уже имевших СД2, использование как эналаприла, так и комбинации валсартана с сакубитрилом ассоциировалось с уменьшением уровней  $HbA_{1c}$  (на 0,16–0,26%), а также со снижением частоты перевода больных на лечение инсулином. Эти благоприятные эффекты оказались более выраженными в группе валсартана/сакубитрила, что может быть связано с положительным влиянием ингибирования непри-

лизина на липолиз и, возможно, с его косвенным действием на рецепторы глюкагоноподобного пептида-1.

Спиринолактон может несколько повышать уровни гликемии. При анализе 18 плацебо-контролируемых РКИ, применение спиринолактона было ассоциировано с увеличением уровней  $HbA_{1c}$  в среднем на 0,16%, но не оказывало влияния на содержание глюкозы в крови натощак и на инсулинемию. Эплеренон негативных эффектов на контроль гликемии не оказывает [33].

У лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ в сочетании с СД2 карведилол (обладающий еще и  $\alpha$ -адреноблокирующим эффектом) кажется более предпочтительным по сравнению с другими представителями  $\beta$ -АБ. Он улучшает инсулиночувствительность, снижает уровни инсулина в крови натощак, улучшает контроль гликемии, снижает частоту развития СД2. Метопролола тартрат и бисопролол таких эффектов не демонстрируют [34].

Хотя данные о влиянии ивабрадина на контроль гликемии при ХСН отсутствуют, однако в исследовании лиц с ишемической болезнью сердца и СД2 его применение было ассоциировано с небольшим (в среднем на 0,1%) снижением уровня  $HbA_{1c}$  [16, 35].

#### **Лечение СД2 и ХСН у лиц с диабетической нефропатией (ДНП)**

Выбор конкретных лекарственных средств и их дозировок у этих больных требует особого внимания врача; у них обычно повышен риск развития побочных эффектов препаратов.

Среди сахароснижающих средств у лиц с ДНП вплоть до уровней скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $>30$  мл/мин препаратом первой линии продолжает оставаться метформин (доза его требует уменьшения при снижении функции почек). Короткодействующие препараты сульфонилмочевины (глипизид, глимепирид) при СКФ  $<30$  мл/мин применяться могут, но также в уменьшенных дозировках (с осторожностью, так как повышают риск гипогликемии). Длительно действующий препарат этой группы (глибурид) при сниженной функции почек использовать не следует. Применение препаратов инсулина у лиц с ДНП возможно, но их доза требует коррекции при СКФ  $<30$  мл/мин. Тиазолидиндионы из-за склонности вызывать задержку жидкости в организме при ДНП применения не находят. Все представители группы иДПП-4 при ДНП могут быть использованы, со снижением дозы при СКФ  $<30$  мл/мин. Все перечисленные выше лекарственные средства существенного влияния на темп прогрессирования ДНП не оказывают. Среди арГПП-1 эксенатид не применяется при СКФ  $<30$  мл/мин; ликсизенатид у этих больных требует осторожности; применение остальных препаратов возможно, в уменьшен-

ных дозах; лираглутид может замедлить прогрессию ДНП. Из представителей группы иНГЛТ-2 дапаглифлозин не применяют при СКФ <60 мл/мин; канаглифлозин — при СКФ <45 мл/мин; эмпаглифлозин — при СКФ <30 мл/мин; последние 2 препарата могут замедлять прогрессию ДНП [1-3].

Среди средств, стандартно используемых в лечении ХСН с низкой ФВ ЛЖ, у больных с ДНП особого обсуждения заслуживают препараты, блокирующие РААС [1-3]. Общеизвестно как благоприятное влияние этих средств на сердечно-сосудистый прогноз при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, так и их ренопротекторные эффекты при ДНП; однако необходимо помнить о риске развития гиперкалиемии и дополнительного ухудшения функции почек при их применении. Риск гиперкалиемии на фоне иАПФ/сартанов дозозависим, возрастает у лиц с СД2 и ДНП, и еще более увеличивается при добавлении АМР. По данным РКИ ATMOSPHERE, частота гиперкалиемии (с уровнями калия крови >5,5 ммоль/л) среди больных с ХСН, принимавших иАПФ, составила 11,8%, а тяжелой гиперкалиемии (>6,0 ммоль/л) — достигла 4% в течение 27 мес. лечения [36]. Указанные уровни, вероятно, недооценивают частоту гиперкалиемии у таких больных в реальной клинической практике, где не имеется той тщательности в отборе больных и в лабораторном контроле, которой отличаются РКИ.

Тактика применения блокаторов РААС у лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ в сочетании с ДНП должна быть особенно осторожной. В начале лечения иАПФ/сартаны (возможно — и сочетание валсартан/сакубитрил) целесообразно начинать в низкой дозе, затем медленно титровать до целевой (указанной в современных отечественных и международных Рекомендациях) дозы [1-3, 37], при регулярном (перед каждым визитом, т.е. не реже 1 раза в 2 нед.) контроле уровней калия и СКФ. После подбора дозы иАПФ/сартана и  $\beta$ -АБ, у лиц с СКФ >30 мл/мин и уровнями калия крови  $\leq$ 5,0 ммоль/л приемлемо добавление к лечению АМР. Необходимо исключить (разъяснив это больному) употребление препаратов калия, калий-содержащих заменителей соли; избегать употребления пищевых продуктов, богатых калием; свести к минимуму прием препаратов, повышающих риск развития гиперкалиемии (например, нестероидных противовоспалительных препаратов).

#### Сложность лечебного режима

Лица, имеющие сочетание ХСН и СД2, обычно требуют назначение лечебной программы, состоящей из многих компонентов, воплощение которой во многих случаях представляет сложность для больного. Так, для достижения адекватного гликемического контроля больной получает от врача рекомендации, включающие выбор пищевого рациона, уров-

ня физической активности, контроль массы тела и эмоциональных стрессов, мониторинг уровня гликемии, прием сахароснижающих препаратов; особое внимание будет обращено на необходимость сохранения приверженности ко всем этим советам. В дополнение к этому, наличие ХСН повлечет за собой рекомендации по ограничению приема поваренной соли и жидкости, а также по применению нескольких необходимых препаратов. Сложность предписаний часто приводит к тому, что даже мотивированные и аккуратные больные в качестве ведущих выделяют некоторые из них в ущерб другим (например, тщательно контролируют уровни гликемии, оставляя без внимания массу тела, и др.), что снижает эффективность лечения. По мере нарастания тяжести ХСН главенство в глазах больного получают подходы именно к ее лечению, а диабетическая составляющая лечебного режима уходит на второй план. Это требует от лечащих врачей грамотного создания индивидуальной выполнимой лечебной программы, предусматривающей учет всех необходимых приоритетов; постоянного доброжелательного разъяснения и контроля [1-3, 37, 38].

#### Перспективы

Проблема сочетания ХСН и СД2 обширна и требует продолжения изучения. Среди нерешенных можно выделить такие вопросы, как (1) обратимость диабетической кардиомиопатии; (2) оптимальный целевой уровень  $HbA_{1c}$  для лиц с разными стадиями ХСН; (3) безопасность сахароснижающих средств у лиц с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском, в т.ч. препаратов сульфонилмочевины (продолжается РКИ CAROLINA [20]) и иДПП-4 (РКИ MEASURE-HF [39]); (4) возможность улучшения прогноза на фоне использования сахароснижающих препаратов при ХСН с низкой и сохранной ФВ ЛЖ (РКИ EMPEROR, DAPA-HF, SOLOIST-WHF [40]); (5) выбор сахароснижающих средств для лиц с ХСН и тяжелой ДНП (РКИ DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY [41]); (6) выбор предпочтительного  $\beta$ -АБ и АМР при ХСН и СД2; (7) особенности лечебной тактики при декомпенсации СН у больных с диабетом.

Поскольку и ХСН, и СД2 являются хроническими прогрессирующими заболеваниями, для оптимального их контроля требуется объединение усилий не только врачей различных специальностей (мультидисциплинарный подход — эндокринологи, кардиологи, нефрологи и др.), но также, что особенно важно, и самих больных, и членов их семей (что обозначается как интегративный подход).

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Rosano G, Vitale C, Seferovic P. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):52-5. doi:10.15420/cfr.2016.20.2.
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of cardiology (ESC) and the European association for the study of diabetes (EASD). *European heart journal.* 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
3. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation.* 2019;140(7):e294-e324. doi:10.1161/CIR.0000000000000691.
4. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice.* 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843.
5. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Therapeutic Archive.* 2019;91(10):4-13. (In Russ.) Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие. *Терапевтический архив.* 2019;91(10):4-13. doi:10.26442/00403660.2019.10.000364.
6. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(3):144-59. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет.* 2018;21(3):144-59. doi:10.14341/DM9686.
7. Obrezan AG, Kulikov NV. Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus: Pathogenesis and Possibilities of Treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(7):85-94. (In Russ.) Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет: патогенез и возможности лечения. *Кардиология.* 2018;58(7):85-94. doi:10.18087/cardio.2018.7.10156.
8. Yuryeva MY, Dvoryashina IV. Prognostic value of glycemic variability in patients with decompensated chronic heart failure and diabetes mellitus. *Kardiologiya.* 2017;57(4S):38-46. (In Russ.) Юрьева М.Ю., Дворяшина И.В. Значение гипергликемии и вариабельности гликемии у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в зависимости от выраженности нарушений углеводного обмена. *Кардиология.* 2017;57(4S):38-46. doi:10.18087/cardio.2403.
9. Kristensen SL, Mogensen MU, Jhund PS, et al. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation.* 2017;135(8):724-35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593.
10. Damman K, Solomon SD, Pfeffer MA, et al. Worsening renal function and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and the impact of angiotensin receptor blocker treatment: data from the CHARM-study programme. *European journal of heart failure.* 2016;18(12):1508-17. doi:10.1002/ehfj.609.
11. Yang P, Feng J, Peng Q, et al. Advanced Glycation End Products: Potential Mechanism and Therapeutic Target in Cardiovascular Complications under Diabetes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2019;2019:1-12. doi:10.1155/2019/9570616.
12. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *American Journal of Cardiology.* 1972;30(6):595-602. doi:10.1016/0002-9149(72)90595-4.
13. Lorenzo-Almorós A, Tuñón J, Orejas M, et al. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular diabetology.* 2017;16(28):1-14. doi:10.1186/s12933-017-506-x.
14. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2017;5(6):431-7. doi:10.1016/S2213-8587(17)30104-3.
15. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl.1):S66-S76. doi:10.2337/dc20-S006.
16. Connelly KA, Gilbert RE, Liu P. Treatment of diabetes in people with heart failure. *Canadian journal of diabetes.* 2018;42:S196-S200. doi:10.1016/j.cjcd.2017.10.026.
17. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34 000 patients. *Circulation: Heart Failure.* 2013;6(3):395-402. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162.
18. Fujita Y, Inagaki N. Metformin: new preparations and nonglycemic benefits. *Current diabetes reports.* 2017;17(1):5. doi:10.1007/s11892-017-0829-8.
19. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(9):1586-93. doi:10.1007/s00125-017-4336-x.
20. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OD, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *Jama.* 2019;322(12):1155-66. doi:10.1001/jama.2019.13772.
21. Li J, Tong Y, Zhang Y, et al. Effects on all-cause mortality and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes by comparing insulin with oral hypoglycemic agent therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical therapeutics.* 2016;38(2):372-86. e6. doi:10.1016/j.clinthera.2015.12.006.
22. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure.* 2018;20(5):853-72. doi:10.1002/ehfj.1170.
23. Pich C, Michalik L. The Janus face of rosiglitazone. *Oncotarget.* 2018;9(102):37614-5. doi:10.18632/oncotarget.26532.
24. Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes. *Diabetes & metabolism.* 2017;43(Suppl.1):2S13-2S19. doi:10.1016/S1262-3636(17)30068-X.
25. Jia X, Alam M, Ye Y, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease: a meta-analysis of recent cardiac outcome trials. *Cardiovascular drugs and therapy.* 2018;32(1):65-72. doi:10.1007/s10557-018-6773-2.
26. Scherthaner G, Cahn A, Raz I. Is the use of DPP-4 inhibitors associated with an increased risk for heart failure? Lessons from EXAMINE, SAVOR-TIMI 53, and TECOS. *Diabetes care.* 2016;39(Suppl.2):S210-S218. doi:10.2337/dcS15-3009.
27. Zelinker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet.* 2019;393(10166):31-9. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
28. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors). *Circulation.* 2017;136(3):249-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
29. Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
30. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure.* 2016;18(8):891-975. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
31. Kobalava ZhD, Medovchshikov VV, Yeshniyazov NB, et al. The modern paradigm of pathophysiology, prevention and treatment of heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(11):98-111. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Медовщikov В.В., Ешниязов Н.Б., и др. Современная парадигма патофизиологии, профилактики и лечения сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(11):98-111. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-98-111.
32. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2017;5(5):333-40. doi:10.1016/S2213-8587(17)30087-6.
33. Seferovic PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure.* 2020;22(2):196-213. doi:10.1002/ehfj.1673.
34. Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, et al. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking  $\beta$ -blockers. *Mayo Clinic Proceedings.* Elsevier. 2018;93(4):409-18. doi:10.1016/j.mayocp.2017.11.019.
35. Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(12):1294-301. doi:10.1002/ehfj.347.
36. McMurray JJ, Krum H, Abraham WT, et al. Aliskiren, enalapril, or aliskiren and enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine.* 2016;374(16):1521-32. doi:10.1056/NEJMoa1514859.
37. Dedov II, Shestakova MV, Maiorov AyU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes mellitus.* 2019;22(S.1):1-121. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2019;22(S.1):1-121. doi:10.14341/DM221S1.
38. Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD, et al. Adherence to Therapy in the Outpatient Setting: the Ability to Identify and Assess the Effectiveness of Therapy. *Kardiologiya.* 2017;57(7):35-42. (In Russ.) Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., и др. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии. *Кардиология.* 2017;57(7):35-42. doi:10.18087/cardio.2017.7.10004.
39. Llano A, McKay G. The treatment of type 2 diabetes in heart failure. *Practical Diabetes.* 2018;35(4):123-6. doi:10.1002/pdi.2178.
40. Kaplinsky E. DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose-lowering agent to a therapy for heart failure. *Drugs in Context.* 2020;9:2019-11-3. doi:10.7573/dic.2019-11-3.
41. Cherney DZL, Odotayo A, Verma S. A big win for diabetic kidney disease: CREDENCE. *Cell metabolism.* 2019;29(5):1024-7. doi:10.1016/j.cmet.2019.04.011.