

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Профилактика развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Е.П. Павликова, А.Г. Сорокина, А.В. Потапенко

Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

Для корреспонденции: А.Г. Сорокина. Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова. Москва, 119192, Ломоносовский просп., 27 корпус 10. drsorokinaag@gmail.com

Статья представляет собой аналитический обзор клинических исследований, посвященных проблемам развития, распространенности, прогноза и лечения сахарного диабета при хронической сердечной недостаточности. Особое внимание в работе уделяется противоречивым исследованиям о влиянии метформина на ремоделирование сердца у пациентов без сахарного диабета.

Ключевые слова. Сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, метформин.

В последнее десятилетие внимание специалистов привлекает проблема диагностики и лечения пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа (СД2) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). В первую очередь это связано с большим количеством механизмов взаимного влияния двух состояний друг на друга, хотя физиологические основы инициации одного заболевания другим до сих пор остаются неясными и вызывают множество споров. Тем не менее, результаты эпидемиологических исследований однозначно свидетельствуют о том, что риск развития ХСН у пациентов с СД2 примерно в 2,5 раза выше, чем у здоровых людей, а частота развития СД2 у пациентов с ХСН достоверно выше, чем у пациентов без ХСН [1]. Так, в проспективном исследовании приводятся данные наблюдения пациентов, не страдавших СД2 или ХСН [2]. В течение 11 лет у 447 (5,6%) из 7953 пациентов был диагностирован СД2, а у 321 (4,0%) – ХСН. При этом СД2 был выявлен у 11,8% пациентов, у которых развилась ХСН, и 5,4% пациентов без

ХСН ($p < 0,001$). К концу периода наблюдения у всех пациентов с ХСН без СД2 диагностировали инсулинорезистентность (ИР). Таким образом, вероятность развития нарушений метаболизма глюкозы при наличии ХСН крайне высока.

Несмотря на большое количество данных о взаимном влиянии заболеваний друг на друга, в литературе чаще освещается вопрос о предотвращении ХСН у пациентов с имеющимся СД2. В то же время ХСН сама по себе может способствовать развитию нарушений обмена глюкозы за счет гиперактивации нейрогуморальных систем, ИР и ряда других механизмов (рис. 1) [3]. В статье рассматриваются методы профилактики развития СД2 у пациентов с ХСН.

Известно, что взаимосвязь между прогнозом ХСН и состоянием гликемии носит нелинейный характер. Неоднократно продемонстрирована “U-образная” зависимость между содержанием гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и смертностью больных с ХСН [4]. По данным С. Lawson и соавт. (2018), наличие СД2 у пациента с ХСН ассоциировано с повышением количества госпитализаций и общей смертности. К категории высокого риска относились пациенты с содержанием $HbA_{1c} > 9,5\%$ (госпитализации: отношение шансов [ОШ] 1,75; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,52–2,02; смертность: ОШ 1,30; 95% ДИ: 1,24–1,47) и $< 5,5\%$ (госпитализации: ОШ 1,42; 95% ДИ 1,12–1,80; смертность: ОШ 1,29; ДИ 95% 1,10–1,51) [5]. Ряд других исследований позволил сузить диапазон относительно безопасного уровня HbA_{1c} до 7,1–7,8% [6]. В этой связи изучение механизмов инициации СД2 у

Для цитирования: Павликова Е.П., Сорокина А.Г., Потапенко А.В. Профилактика развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Клиническая фармакология и терапия* 2020; 29(1):67-74 [Pavlikova EP, Sorokina AG, Potapenko AV. Prevention of type 2 diabetes in patients with chronic heart failure. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020; 29(1):67-74 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-67-74.

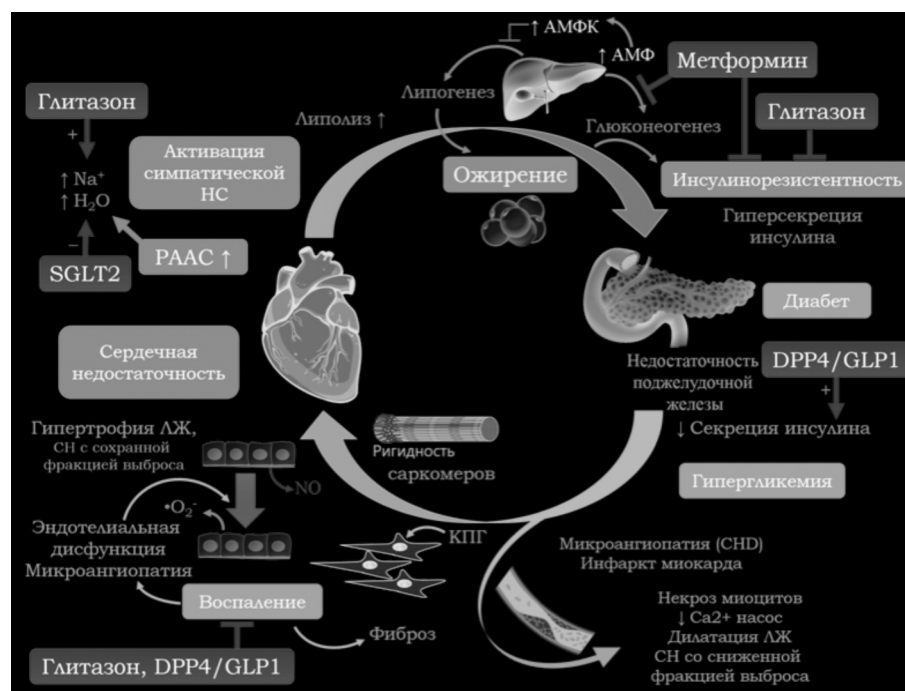


Рис. 1. При сердечной недостаточности нейроэндокринная активация изменяет гемодинамику и метаболизм и предрасполагает к развитию СД через резистентность к инсулину [3]. GLT2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, DPP4 ингибиторы дипептидилпептидазы-4, GLP1 – аналоги глюкагоноподобного пептида-1, АМФ – аденозинмонофосфат, АМФК – аде но зин монофосфаткиназа, КПП – конечные продукты гликирования, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

пациентов с ХСН и методы его профилактики особенно актуальны.

Особенности немедикаментозных методов профилактики развития СД2 у пациентов с ХСН

Согласно рекомендациям Американской ассоциации по диабету и Алгоритмам оказания медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом [7] основными немедикаментозными методами профилактики СД2 являются соблюдение диеты, физическая активность и меры, направленные на предотвращение развития сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе запрет курения, ограничение употребления алкоголя).

Диета подразумевает ограничение потребления животных жиров и сахаров, умеренное потребление продуктов, содержащих сложные углеводы. Употребление алкогольных напитков возможно в количестве не более 1-2 условных единиц в сутки (но не ежедневно) в зависимости от пола. Пациентам с избыточной массой тела/ожирением рекомендуется снижение массы тела.

Данные рекомендации применимы и для пациентов с ХСН, однако следует учитывать особенности контроля массы тела и окружности талии у таких больных, так как при нарастании ХСН и лечении диуретиками возможна неадекватная оценка динамики массы тела. В настоящее время отсутствуют методы контроля массы тела, которые позволяли бы исключить вклад застоя по большому кругу кровообращения у пациентов с ХСН,

однако ряд индексов находится в разработке [8].

В плане физической активности пациентам с СД2 рекомендуются аэробные упражнения продолжительностью 30–60 минут, предпочтительно ежедневно, но не менее 3 раз в неделю. Для пациентов с разными функциональными классами (ФК) ХСН возможности физической активности могут быть значительно ограничены вплоть до невыполнимости. Это необходимо учитывать врачу, который рекомендует еженедельную ходьбу по 4-5 ч в неделю для профилактики СД2. Кроме того, известно, что физическую активность можно оценивать как по достижению максимальных показателей (расстояний с помощью теста с 6-минутной ходьбой, достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений [ЧСС] и т.п.), так и по уровню выносливости (максимальное потребление кислорода [VO₂] и РОС) [9]. Пациенты с ХСН отмечают ухудшение качества жизни именно за счет снижения выносливости в виде уменьшения толерантности к ранее привычным физическим нагрузкам. В этой связи логично проведение сравнительных исследований для выявления метода, который бы наиболее полно и объективно отражал клиническую тяжесть ХСН и коррелировал с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и прогностическими биологическими маркерами (NT-proBNP и др.).

Действительно, физические нагрузки, направленные на увеличение выносливости пациентов с СД2, главным

образом, интервальные тренировки, оказывали более выраженное положительное действие на показатели сердечного выброса и систолической функции [10]. Кроме того, по данным проспективного экспериментального исследования, изменение образа жизни пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса за счет диеты и физической активности в течение 3 мес (снижение массы тела на 2% и более от исходной считали успешным) приводило к улучшению диастолической функции ЛЖ ($p < 0,01$), снижению ФК по NYHA ($p = 0,03$) и уменьшению числа госпитализаций ($p = 0,04$) [11]. В настоящее время проводится исследование Exercise training in Diastolic Heart Failure (Ex-DHF) trial, цель которого уточнить влияние регулярных физических тренировок на показатели диастолической дисфункции ЛЖ и качество жизни пациентов с ХСН за год наблюдения [12]. Возможно, что ориентация на другие типы нагрузок в сочетании с новыми методами оценки эффективности позволят защитить пациентов с ХСН от развития нарушений обмена глюкозы.

Необходимо отметить важность регулярного контроля гликемии у пациентов с ХСН для своевременной диагностики нарушений углеводного обмена. Неоднократно показан положительный эффект интенсивного контроля гликемии на развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХСН и СД2, однако границы оптимального содержания HbA_{1c} , частота контроля и безопасная скорость его изменения для пациентов с ХСН без СД2 остаются до конца неясными [13]. В российском проекте РЭМБОСД ХСН [14] в группе интенсивного контроля гликемии за 12 месяцев при отсутствии достоверного снижения содержания HbA_{1c} наблюдалось небольшое улучшение систолической функции ЛЖ, толерантности к физической нагрузке и качества жизни, что можно рассматривать как косвенное свидетельство эффективности данного метода, однако его влияние на течение ХСН требует дальнейшего изучения.

Медикаментозные методы профилактики развития СД2 у пациентов с ХСН

В настоящее время заболеваемость СД2 достигла уровня эпидемии и связана с огромными экономическими затратами. Как было показано ранее, пациенты с ХСН находятся в группе риска возникновения нарушений обмена глюкозы и требуют проведения профилактических мероприятий с целью предупреждения развития СД2. При этом профилактика целесообразна как у пациентов с ХСН и уже имеющимся преддиабетом, так и без него.

В настоящее время приоритетными средствами гипогликемической терапии у пациентов с ХСН и СД2 считают ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), которые не только улучшали контроль уровня сахара крови, но и вызывали снижение сердечно-сосудистых

осложнений и смертности у пациентов с СД2 [15]. В то же время, согласно отечественным рекомендациям [7] препаратами выбора у пациентов с преддиабетом являются метформин, тиазолидиндионы (противопоказаны пациентам с ХСН) и акарбоза. Перспективными с точки зрения замедления развития нарушений обмена глюкозы следует считать ингибиторы ДПП-4 и иНГЛТ-2.

Метформин. С 2006 г. диагноз ХСН больше не является абсолютным противопоказанием к назначению метформина. В настоящее время Американское Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами (FDA) предписывает не назначать метформин пациентам с низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), нестабильной ХСН и печеночной недостаточностью из-за возможного развития лактацидоза [16], в остальном с метформина сняты все подозрения. Согласно клиническим рекомендациям диабетических ассоциаций США и Канады и Европейского кардиологического общества [17], для пациентов со стабильной ХСН и пациентов с СКФ > 30 мл/мин/1,73 м² метформин вновь считают препаратом первой линии для лечения и профилактики СД2 [18].

В связи с запретом использования метформина у пациентов с ХСН долгое время все имеющиеся данные о его применении у этой группы больных получали либо из небольших обсервационных исследований, либо из мета-анализов. Полученные результаты при этом были достаточно противоречивы, и вопрос о возможности снижения риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний на фоне приема метформина у пациентов без диабета так и оставался без ответа [19].

Одновременно с этим достаточно обнадеживающие данные по кардиопротективному эффекту метформина получены в опытах на животных. Так, у мышей без СД на фоне приема метформина наблюдалось уменьшение зоны ишемического повреждения миокарда, а также процессов ремоделирования сердца. Авторы объясняют это активацией фосфорилирования eNO-синтазы и сверхэкспрессией рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PGC)-1 α . Эффект метформина на ремоделирование, вероятнее всего, обусловлен воздействием на энергетический обмен кардиомиоцита через 5'АМФ-активируемую протеинкиназу, а уменьшение зоны инфаркта и улучшение сократительной способности левого желудочка могут быть связаны со снижением экспрессии трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), фактора некроза опухоли- α и фактора роста фибробластов (FGF) [20].

В клинической практике имеются данные о благоприятном эффекте метформина на ХСН, но только на самых ранних этапах ее развития. Этот эффект объясняют улучшением эндотелиальной функции, а также снижением артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью, что в комбинации с влиянием на дислипидемию и снижением индекса массы тела (ИМТ) следует скорее рассматривать как вторичную профилактику развития ХСН [21,22].

Однако, имеет ли смысл назначать метформин пациентам без диабета, но с уже имеющейся стабильной ХСН и можно ли ожидать замедления прогрессирования СД2 у данной группы пациентов было неясно.

Снижение зоны ишемии миокарда под действием метформина у пациентов с СД2 и нарушением толерантности к глюкозе доказано в многоцентровых клинических исследованиях [20] и в настоящее время не оспаривается. Однако метформин не давал кардиопротективного эффекта у пациентов, у которых отсутствовали нарушения метаболизма глюкозы на момент острого коронарного события. В 2013 г. опубликованы результаты резонансного британского исследования CAMERA, в котором изучалась эффективность метформина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, не страдавших СД на момент включения в исследование [23]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 173 пациента без СД, но с гипертонической болезнью (41% и 44% в группах метформина и плацебо, соответственно), инфарктом миокарда (53% и 44%), чрескожным вмешательством на коронарных артериях (34% и 33%) и аорто-коронарным шунтированием (27% и 30%) в анамнезе, ХСН 1-2 ФК по NYHA (10% и 8%). Все больные принимали статины и имели высокую окружность талии. Они были рандомизированы на две группы: метформин в дозе 850 мг два раза в сутки или плацебо. Конечными точками были изменения индекса интимамедиа сонной артерии в течение 18 мес, показатели гликемии (HbA_{1c} , глюкоза натощак, инсулин крови, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR), липидного обмена, С-реактивного белка, тканевого активатора плазминогена. На основании полученных данных авторы сделали вывод об отсутствии влияния метформина на выбранные маркеры у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, принимавших статины, но не страдавших СД.

В 2014 г. были опубликованы результаты исследования проспективного, моноцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования GIPS-III, в котором изучался эффект метформина на сократительную функцию миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, потребовавшим экстренного чрескожного вмешательства на коронарных артериях, но не страдавших СД [24]. Критериями исключения были инфаркт миокарда в анамнезе, необходимость проведения аорто-коронарного шунтирования, тяжелая почечная недостаточность и стандартные противопоказания к проведению магнитно-резонансной томографии (МРТ). Пациенты были рандомизированы на группы метформина 500 мг два раза в день (первую дозу назначали через 3 ч после чрескожного вмешательства на коронарных артериях) и плацебо. Через 4 мес после инфаркта миокарда определяли изменения ФВ ЛЖ с помощью МРТ, а также оценивали число сердечно-сосудистых событий за время наблюдения, частоту развития СД и других нарушений обмена глюкозы, показатели диасто-

лической дисфункции по эхокардиографии. Метформин не имел преимуществ перед плацебо в данной группе пациентов. Снижение ФВ ЛЖ (первичная конечная точка) выявили 135 из 191 пациента группы метформина и 136 из 189 больных группы плацебо ($p=0,1$). Уровни NT-proBNP ($p=0,66$), креатинина ($p=0,61$) и HbA_{1c} ($p=0,15$) также не отличались между группами. Случаев лактатацидоза не зарегистрировали. Впервые выявленный СД2 по данным глюкозо-толерантного теста диагностировали у 32 и 27 больных групп метформина и плацебо, соответственно. Таким образом, несмотря на обнадеживающие результаты исследований на животных, метформин не оказывал влияния на ремоделирование сердца человека.

Высказано предположение, что неэффективность метформина в данном исследовании можно объяснить недостаточной длительностью приема препарата, а также влиянием сопутствующей терапии по поводу острого инфаркта миокарда, однако о более продолжительных исследованиях в этой области пока не заявлено. Следует также обратить внимание, что в исследование включали пациентов с сохранной ФВ на начальном этапе (первичный инфаркт миокарда). Также нет данных о распределении пациентов с ХСН по ФК в разных группах (невозможно оценить, достигали ли пациенты данной выборки высокого ФК). Известно только о двух госпитализациях по поводу ХСН в группе метформина и отсутствии госпитализаций пациентов с данным диагнозом в группе плацебо.

В то же время основной вывод авторов исследования MET-REMODEL, в котором оценивали влияние метформина на ремоделирование сердца у пациентов без СД, крайне многообещающий, поскольку были продемонстрированы значимые эффекты терапии бигуанидами. При этом первичной конечной точкой был индекс массы ЛЖ, вторичными – ИР (индекс FIRI), ожирение, параметры эндотелиальной дисфункции [25]. Метформин оказывал достоверное благоприятное действие на все параметры, что подтверждало его кардиопротективное действие ($p<0,02$). Однако в исследование не включали пациентов с уже имеющимися дилатацией или гипертрофией камер сердца.

Действие метформина на систолическую и диастолическую функции миокарда человека на сегодня изучено меньше всего (табл. 1). Выраженное влияние препарата на сократительные свойства кардиомиоцитов человека и диастолическую функцию у животных не являются гарантией хороших результатов лечения у человека. Хотя выявлены отрицательные корреляции между развитием диастолической дисфункции у человека и терапией метформином [26,27], изменений систолической функции отмечено не было [28].

Тем не менее, мета-анализы показали положительное влияние метформина на прогноз у пациентов с ХСН и уже имеющимся СД2 [29]. В обсервационном исследовании у пациентов с ХСН и СД2 при лечении метформином продемонстрировано снижение общей смертности (23% против 37% в группе плацебо, $p<0,001$)

ТАБЛИЦА 1. Эффекты метформина на сердце у животных и человека

	Электрическая активность	Метаболизм	Ишемия	Ремоделирование	Систолическая/диастолическая функция
Животные	Изменения QT	Отсутствие эффекта	Уменьшение зоны инфаркта	Уменьшение гипертрофии, фиброза, апоптоза, улучшение геометрии ЛЖ	Улучшение систолической и диастолической функции
Человек	Отсутствие эффекта	Противоречивые данные	Уменьшение зоны инфаркта у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе/ СД2, снижение смертности	?	?

и числа госпитализаций (35% и 64%, соответственно, $p=0,01$) [30]. В ретроспективном исследовании также выявлено снижение общей смертности и заболеваемости амбулаторных пациентов с СД2 и ХСН за двухлетний период наблюдения [31].

Если говорить об эффекте метформина у пациентов с имеющимися нарушениями обмена глюкозы, в 2019 г. ожидаются результаты проспективного рандомизированного открытого исследования MET-DIME, в котором оцениваются эффекты метформина на диастолическую дисфункцию ЛЖ у пациентов с метаболическим синдромом (нарушение обмена глюкозы, но без диагностированного СД). За первичную конечную точку приняты параметры эхокардиографии, в частности изменение скорости движения фиброзного кольца в раннюю диастолу [32]. В проспективном исследовании TAYSIDE изучается возможность уменьшения ИР на фоне приема метформина у пациентов с ХСН [33]. Результаты этого исследования также будут опубликованы в ближайшее время.

Таким образом, целесообразность использования метформина у пациентов с ХСН оставляет большое количество вопросов и требует новых наблюдательных и экспериментальных исследований. Так, с точки зрения профилактики развития СД важно оценить наличие эффекта метформина у пациентов с умеренным и высоким ФК ХСН, сохранной и сниженной ФВ, а также определить его действие на развитие ИР кардиомиоцитов. Кроме того, необходимо дальнейшее изучение влияния метформина на сократительную способность миокарда.

Тиазолидиндионы. Несмотря на положительный эффект тиазолидиндионов у пациентов с преддиабетом и СД2 [34], назначать эти препараты пациентам с ХСН не рекомендуется в связи со значимым ростом числа госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [35]. В исследовании IRIS у пациентов с ИР и острым нарушением мозгового кровообращения/транзиторной ишемической атакой за последние 6 мес при применении пиоглитазона выявлено значительное увеличение частоты развития отеков, в связи с чем исследование было приостановлено [36]. Таким образом, в настоящее время в клинических рекомендациях назначение тиазолидиндионов для профилактики и лечения нарушений

углеводного обмена у пациентов с ХСН относят к классу IIIA [15].

Агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1). Эффективность и безопасность использования агонистов ГПП-1 для профилактики СД2 не подтверждена и вызывает вопросы. Ряд исследователей предлагают рассматривать эту группу препаратов как наиболее перспективную для предупреждения развития СД2 у пациентов с ХСН прежде всего в связи с участием эндогенного ГПП-1 в метаболизме глюкозы и инсулина, а также в связи с наличием рецепторов к ГПП-1 в сердце. Неоднократно показано снижение частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов, получавших агонисты ГПП-1. Так, в исследовании LEADER, в котором сравнивали эффективность лираглутида и плацебо у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском, было продемонстрировано значимое снижение смертности от сердечно-сосудистых причин [37]. Аналогичные результаты получены в плацебо-контролируемом исследовании семаглутида в отношении сердечно-сосудистой смертности, частоты развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения [38].

В то же время противоположные данные получены в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании FIGHT, в котором оценивалось влияние агониста ГПП-1 на прогрессирование ХСН. У пациентов с ХСН со сниженной ФВ лираглутид не улучшал клинического состояния в амбулаторном периоде [39]. Таким образом, требуются дополнительные исследования агонистов ГПП-1 для изучения их влияния на состояние сердца.

Ингибиторы дипептипептидазы-4 (ДПП-4). В исследовании SAVOR-TIMI 53 применение саксаглиптина у пациентов с ХСН привело к увеличению числа госпитализаций на 27% (95% ДИ 1,07-1,51, $p=0,007$) [40]. Сходные результаты были получены при назначении саксаглиптина и в других менее крупных исследованиях [41]. В исследовании EXAMINE применение аллоглиптина также привело к увеличению частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, хотя частота острого инфаркта миокарда и инсульта не изменилась [42].

Однако результаты мета-анализов и ретроспективных

исследований ингибиторы ДПП-4 показывают безопасность препаратов этой группы у пациентов с ХСН [43]. В частности, при лечении ингибиторами ДПП-4 не было отмечено увеличения частоты госпитализаций по сравнению с таковой при лечении пиоглитазоном, препаратами сульфонилмочевины или инсулином [44]. Тем не менее, в настоящее время применение ингибиторов ДПП-4 при ХСН относится к классу рекомендаций Ib с уровнем доказанности B [15].

Акарбоза. Этот препарат относится к инсулиновым сенситайзерам, снижающим ИР, и рекомендуется для лечения нарушений толерантности к глюкозе и профилактики развития СД2 типа. С учетом известных особенностей патофизиологии СД2 у пациентов с ХСН акарбозу следует считать перспективным лекарственным средством. В ряде исследований назначение акарбозы пациентам с ИБС и нарушением толерантности к глюкозе не влияло на риск развития сердечно-сосудистых событий, однако значимо уменьшало заболеваемость СД2 [45]. В других работах показано снижение риска развития сердечно-сосудистых событий, в том числе застойной ХСН и артериальной гипертензии, при лечении акарбозой у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе [46]. При этом не было отмечено увеличения числа госпитализаций по поводу ХСН при лечении акарбозой у больных СД2.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2). иНГЛТ-2, которые назначают только пациентам с установленным СД2, имеют значимые преимущества у пациентов с ХСН [45]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME лечение эмпаглифлозином у пациентов с СД2 и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний привело к снижению частоты острого инфаркта миокарда, инсульта и общей смертности, несмотря на довольно скромное улучшение контроля гликемии в виде снижения содержания HbA_{1c} на 0,4% в течение 94 дней [47]. В исследовании CANVAS у пациентов с СД2 и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний при лечении канаглифлозином выявлено значительное снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также частоты инфаркта миокарда и инсульта по сравнению с плацебо [48]. Тем не менее, применение иНГЛТ-2 у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и для профилактики развития СД2 пока не представляется возможным.

В исследованиях на животных применение эмпаглифлозина в течение 10 недель у крыс с преддиабетом привело к значительному снижению массы тела за счет уменьшения массы подкожной жировой клетчатки, а также вызывало уменьшение числа адипоцитов и их размеров и увеличение массы ЛЖ. При этом на фоне приема препарата не изменялись АД, сердечный ритм или симпатическая активность. иНГЛТ-2 являются многообещающими средствами для коррекции нарушенного метаболизма глюкозы [49], однако их влияние на уже имеющееся ремоделирование миокарда у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе или без нарушений обмена глюкозы пока мало изучено.

Активно обсуждаются механизмы и возможности кардиопротективного эффекта иНГЛТ-2 у пациентов с ХСН [50]. Так, показано, что применение этих препаратов приводит к снижению общего объема плазмы. При этом увеличение гематокрита на 5% при лечении эмпаглифлозином ассоциировалось со снижением относительного риска госпитализаций по поводу ХСН на 35% [51]. Улучшение метаболизма миокарда под действием иНГЛТ-2 может опосредоваться изменением уровня глюкозы и инсулина в крови, влиянием на микроциркуляцию и активность NO-синтазы, улучшением эндотелиальной функции [52]. Кроме того, наличие кетоацидоза легкой степени способствует улучшению метаболизма миокарда, поскольку окисление кетоновых тел дает больше АТФ на потребление кислорода, чем другие субстраты [53].

Препараты сульфонилмочевины. Согласно последним данным, препараты сульфонилмочевины повышают риск развития сердечно-сосудистых событий и ХСН. Возможным объяснением этому факту считают способность сульфонилмочевины вызывать закрытие АТФ-чувствительных калиевых каналов. Именно благодаря этому эффекту в бета-клетках поджелудочной железы происходит выделение инсулина, однако в миокарде это приводит к отрицательным результатам со снижением уровня АТФ в кардиомиоцитах [54]. В клинических исследованиях при сравнении препаратов сульфонилмочевины с метформином риск госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН был значимо выше при лечении производными сульфонилмочевины и соответствовал таковому на фоне приема тиазолидиндионов [55].

Инсулин. В 1975 г. был впервые показан антинатрийуретический эффект инсулина: в результате внутривенного введения препарата пациентам без СД2 экскреция натрия с мочой снизилась на 50%, при этом АД и почечная функция не изменились [56]. В дальнейшем было доказано, что инсулин стимулирует чувствительные к амилориду натриевые каналы в дистальных канальцах, чем и объясняли описанный эффект [57]. В ретроспективных и обсервационных исследованиях показано, что у пациентов с ХСН и СД2, получавших инсулинотерапию, прогноз был хуже, чем у больных, которым назначали другие гипогликемические препараты [58]. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях данный эффект не подтвердился [59]. Тем не менее, учитывая механизмы действия инсулина, в том числе антинатрийуретический эффект, нельзя полностью исключить возможность усугубления ХСН на фоне инсулинотерапии.

Влияние лечения самой ХСН на течение уже имеющегося СД в настоящее время также активно обсуждается. Показано, что использование β -адреноблокаторов не ухудшает контроль гликемии у пациентов с СД [60] и приводит к снижению смертности вне зависимости от пола и ФВ ЛЖ [61]. Использование комбинации ингибитора рецепторов ангиотензина II и неприлизина приводит к выраженному снижению содержания HbA_{1c} и

снижает вероятность необходимости начала лечения инсулином [62].

Заключение

Для пациентов с ХСН крайне важно выработать четкий алгоритм контроля развития СД2 и любых нарушений обмена глюкозы. Врач должен понимать, какие методы он может и должен использовать для предотвращения развития СД2 у этой группы больных, уметь оценивать динамику развития этого заболевания. Необходимо обеспечить доступность школы диабета для пациентов с ХСН, учитывая повышенный риск развития СД2 у таких больных. Огромные надежды возлагаются на будущие исследования, посвященные изучению взаимного влияния СД2 и ХСН и эффектов используемых сегодня гипогликемических препаратов, для решения вопроса о предупреждении прогрессирования коморбидной патологии.

Конфликт интересов: нет.

- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Amer J Cardiol* 1974;34(1):29–34.
- Suthahar N, Meijers WC, Brouwers FP, et al. Heart failure and inflammation-related biomarkers as predictors of new-onset diabetes in the general population. *Intern J Cardiol*. 2018;250:188–94.
- Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association—European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2018;39(48):4243–54.
- Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Алейник Д.Я., Чарыкова И.Н. Прединдикторы выживаемости больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2004;4:14–8 [Strongin LG. Predictors of survival of patients with chronic heart failure suffering from type 2 diabetes. *Diabetes mellitus* 2004;6(4):31–9 (In Russ.)].
- Lawson CA, Jones PW, Teece L, et al. Association between type 2 diabetes and all-cause hospitalization and mortality in the UK general heart failure population: stratification by diabetic glycemic control and medication intensification. *JACC Heart Fail* 2018;6(1):18–26.
- 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;54(5):422–8.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. (ред.). Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск (дополненный). М.; 2017. [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus* 2017 (In Russ.)].
- Brinkley TE, Leng X, Chughtai HL, et al. Periaortic fat and cardiovascular risk: A comparison of high-risk older adults and age-matched healthy controls. *Int J Obes (Lond)* 2014;38(11):1397–402.
- Wong AK, Symon R, AlZadjali MA, et al. The effect of metformin on insulin resistance and exercise parameters in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14(11):1303–10.
- Baldi JC, Wilson GA, Wilson LC, et al. The type 2 diabetic heart: its role in exercise intolerance and the challenge to find effective exercise interventions. *Sports Med* 2016;46(11):1605–17.
- Ritzel A, Otto F, Bell M, et al. Impact of lifestyle modification on left ventricular function and cardiopulmonary exercise capacity in patients with heart failure with normal ejection fraction and cardiometabolic syndrome: a prospective interventional study. *Acta Cardiol* 2015;70(1):43–50.
- Edelmann F, Bobenko A, Gelbrich G, et al. Exercise training in Diastolic Heart Failure (Ex-DHF): rationale and design of a multicentre, prospective, randomized, controlled, parallel group trial. *Europ J Heart Fail* 2017;19(8):1067–74.
- Конышева М.С., Стронгин Л.Г., Починка И.Г. и др. Влияние снижения гликированного гемоглобина на течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский альманах*. 2010;2:75–9 [Konysheva MS, Strongin LG, Pochinka IG, et al. The effect of reducing glycated hemoglobin on chronic heart failure patients with type 2 diabetes. *Medical Almanac* 2010;2:75–9 (In Russ.)].
- Лапина Ю.В., Филатов Д.Н. Влияние строго гликемического контроля на клиническое состояние и течение заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. Результаты исследования “Рациональная эффективная многокомпонентная терапия в борьбе с сахарным диабетом у больных ХСН” (РЭМБО-СД ХСН). *Кардиология* 2008;48(9):17–27 [Lapina YV, Filatov DN. The effect of strict glycemic control on the clinical condition and course of the disease in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes. Research results “Rational effective multicomponent therapy against diabetes in patients with heart failure”. *Cardiology* 2008;48(9):17–27 (In Russ.)].
- Seferović PM, Petrie MC, Filipatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20(5):853–72.
- Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: A systematic review. *Ann Intern Med* 2017;166(3):191–200.
- Professional Practice Committee. Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42 (Suppl 1):S3.
- Connelly KA, Gilbert RE, Liu P. Treatment of diabetes in people with heart failure. *Canad J Diab* 2018;42:S196–200.
- Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;60(9):1620–9.
- Varjabedian L, Bourji M, Pourafkari L, Nader ND. Cardioprotection by metformin: beneficial effects beyond glucose reduction. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18(3):181–93.
- Sobel BE, Hardison RM, Genuth S, et al. Profibrinolytic, antithrombotic, and antiinflammatory effects of an insulin-sensitizing strategy in patients in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation* 2011;124(6):695–703.
- Anabtawi A, Miles JM. Metformin: nonglycemic effects and potential novel indications. *Endocr Pract* 2016;22(8):999–1007.
- Preiss D, Lloyd SM, Ford I, et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(2):116–24.
- Lexis CP, van der Horst IC, Lipsic E, et al. Metformin in non-diabetic patients presenting with ST elevation myocardial infarction: Rationale and design of the glycometabolic intervention as adjunct to primary percutaneous intervention in ST elevation myocardial infarction (GIPS)-III trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26(5):417–26.
- Mohan M, McSwiggan S, Baig F, et al. Metformin and its effects on myocardial dimension and left ventricular hypertrophy in normotensive patients with coronary heart disease (the MET-REMODEL study): rationale and design of the MET-REMODEL study. *Cardiovasc Ther* 2015;33(1):1–8.
- Fang ZY, Schull-Meade R, Downey M, et al. Determinants of subclinical diabetic heart disease. *Diabetologia* 2005;48(2):394–402.
- Giorda CB, Cioffi G, de Simone G, et al. Predictors of early-stage left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: results of DYDA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18(3):415–23.
- van der Meer RW, Rijzewijk LJ, de Jong HW, et al. Pioglitazone improves cardiac function and alters myocardial substrate metabolism without affecting cardiac triglyceride accumulation and high-energy phosphate metabolism in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2009;119(15):2069–77.
- Sharma DC, Asirvatham A, Singh P. Dose modification of antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Indian J Endocrinol Metab* 2017;21(4):618–29.
- 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. *Circ Heart Fail* 2013;6(3):395–402.
- Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4(1):53–8.
- Ladeiras-Lopes R, Fontes-Carvalho R, Bettencourt N, et al. METformin in Diastolic Dysfunction of Metabolic syndrome (MET-DIME) trial: rationale and study design: MET-DIME trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014;28(2):191–6.
- Wong AK, AlZadjali MA, Choy AM, Lang CC. Insulin resistance: a potential new target for therapy in patients with heart failure. *Cardiovasc Ther* 2008;26(3):203–13.
- Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298(10):1180–8.
- Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11(2):115–28.
- Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;374(14):1321–31.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311–22.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(19):1834–44.
- Margulies KB, Anstrom KJ, Hernandez AF, et al. GLP-1 agonist therapy for advanced heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for the Functional Impact of GLP-1 for Heart Failure Treatment (FIGHT) Study. *Circ Heart Fail* 2014;7(4):673–9.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–26.
- dos Santos L, Salles TA, Arruda-Junior DF, et al. Circulating dipeptidyl peptidase IV activity correlates with cardiac dysfunction in human and experimental heart failure. *Circ Heart Fail* 2013;6(5):1029–38.
- Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067–6.
- Chang CH, Chang YC, Lin JW, et al. No increased risk of hospitalization for heart failure for patients treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Taiwan. *Int J Cardiol* 2016;220:14–20.
- Toh S, Hampf C, Reichman ME, et al. Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs: A retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 2016 ;164(11):705–14.
- Nassif M, Kosiborod M. Effect of glucose-lowering therapies on heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2018;15(5):282–91.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *The*

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003;290(4):486-94.
47. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28.
 48. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644-57.
 49. Kusaka H, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15(1):157.
 50. Bell DSH, Goncalves E. Heart Failure in the diabetic patient – epidemiology, etiology, prognosis, therapy and the effect of glucose lowering medications. *Diab Obes Metab* 2019;21(6):1277–90.
 51. Muskiet MHA, van Raalte DH, van Bommel EJ, et al. Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(12):928-9.
 52. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation* 2016;133(24):2459-502.
 53. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2016;65(5):1190–5.
 54. Bell DSH. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ* 2006;174(2):185–6.
 55. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 2009;46(2):145–54.
 56. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;55(4): 845–55.
 57. Horita S, Seki G, Yamada H, et al. Insulin resistance, obesity, hypertension, and renal sodium transport. *Int J Hypertens* 2011;2011:391762.
 58. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005;149(1):168–74.
 59. Gerstein HC, Jung H, Ryd n L, et al. Effect of basal insulin glargine on first and recurrent episodes of heart failure hospitalization: The ORIGIN Trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention). *Circulation* 2018;137(1):88–90.
 60. Wai B, Kearney LG, Hare DL, et al. Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:14.
 61. Garcia-Egido A, Andrey JL, Puerto JL, et al. Beta-blocker therapy and prognosis of heart failure patients with new-onset diabetes mellitus. *Int J Clin Pract* 2015;69(5):550–9.
 62. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Get al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(11):993–1004.

Prevention of type 2 diabetes in patients with chronic heart failure

E.P. Pavlikova, A.G. Sorokina, A.V. Potapenko

Univesity Hospital, Medical Research Center,
Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

This review article summarizes recent data on the prevalence, prognosis, pathophysiology, and therapeutic strategies to prevent type 2 diabetes in patients with chronic heart failure. Particular attention is paid to conflicting data on the metformin's effect on cardiac remodeling in patients without diabetes.

Key words. *Type 2 diabetes, chronic heart failure, metformin.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A.G. Sorokina. Lomonosovkiy av., 27/10, Moscow 119192, Russia.

To cite: Pavlikova EP, Sorokina AG, Potapenko AV. Prevention of type 2 diabetes in patients with chronic heart failure. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(1):67-74 (In Russ.]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-67-74.