

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

Кафедра внутренних болезней №2



Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет

Багрий А.Э. - зав. кафедрой, д.мед.н., профессор
Голодников И.А. - ассистент

«Актуальные вопросы кардиологии»
Донецк, 10.12.2021

Актуальность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финалом практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, характеризуется высокой распространенностью и неблагоприятным прогнозом.

Несмотря на постоянное совершенствование лечебных подходов, 3-летняя выживаемость больных с ХСН не превышает 50%. Сахарный диабет (СД) (обычно 2 типа) нередко сочетается с ХСН и рассматривается как независимый фактор риска ее формирования и неблагоприятного течения.

ХСН и СД 2 типа взаимно отягощают течение друг друга. С одной стороны, наличие диабета ассоциировано с более высокой (примерно в 2 раза) частотой декомпенсаций сердечной недостаточности и более высокой сердечно-сосудистой смертностью. С другой стороны, течение СД у больных с ХСН нередко отличается худшим контролем гликемии и более высокой частотой микро- и макрососудистых осложнений диабета в сравнении с лицами с СД, но без ХСН. Проблема сочетания ХСН и СД2 приобрела настолько высокую актуальность, что несмотря на существование и регулярное обновление отдельных Рекомендаций и по ХСН и по СД, в 2019 г были опубликованы особые Рекомендации по сочетанию ХСН и СД 2 типа, предложенные экспертами American Heart Association и Heart Failure Society of America. В 2021г. на этой основе была принята и новая редакция общих Рекомендаций по лечению ХСН с низкой ФВ ЛЖ.

Патогенез

Среди причин ХСН у больных с СД наиболее часто, наряду с собственно диабетом (как самостоятельным важным критерием сердечно-сосудистого риска), представлены **АГ и ИБС**; определенную роль играют и иные факторы (**возраст**, клапанные пороки, кардиомиопатии, включая алкогольную и др).

В развитии ХСН при СД 2 типа ключевую стимулирующую роль отводят присущим диабету изменениям, включая **инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, гипергликемию и накопление конечных продуктов гликозилирования.**

Патогенез

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, тромбозирования, 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 («*ишемическая кардиомиопатия*»);

(2) **повышенной предрасположенности к развитию гипертрофии ЛЖ и усилению процессов фиброзирования 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 ретикулула 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 фиброзирования 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 СД 2 типа, также приводят увеличение образования активных кислородных радикалов в митохондриях МКЦ (митохондриальная дисфункция), нарушения внутриклеточного баланса кальция, усиление процессов воспаления и апоптоза МКЦ.

Клиническая кардиомипатия

Клинические проявления при ХСН:

Наиболее типичные:

- Одышка, ортопноэ
- Ночной кашель
- Кардиальная астма
- Снижение переносимости физической нагрузки
- Слабость, утомляемость
- Отеки голеней
- Снижение аппетита

Также могут быть:

- Свистящее дыхание
- Чувство переполнения в животе
- Депрессия
- Сердцебиения
- Обмороки
- Спутанность сознания (чаще у пожилых)

Объективно:

- Ритм галопа
- Расширение границ сердца влево
- Увеличение массы тела (>2 кг/нед)
- Снижение массы тела (кахексия)

Классификация ХСН:

Вариант:

- С низкой ФВ ЛЖ (<40%)
- С промежуточной ФВ ЛЖ (40-49%)
- С сохранной ФВ ЛЖ (≥50%)

ФВ – основной показатель систолической (насосной) функции ЛЖ
$$ФВ = \left[\frac{КДО - КСО}{КДО} \right] \times 100\%$$

Функциональный класс (появление одышки, усталости, сердцебиения):

- I – при нагрузке, больше чем обычная
- II – при обычной нагрузке
- III – при незначительной нагрузке
- IV – при минимальной нагрузке и в покое

Стадия:

- I – начальная. Тахикардия и одышка при умеренной нагрузке, выражены меньше, чем у здорового
- IIА – выраженная. Тахикардия, одышка, акроцианоз, влажные хрипы в легких, гепатомегалия, отеки ног
- IIБ – тяжелая. Интенсивная одышка при небольшом напряжении, ортопноэ, стойкие влажные хрипы, отеки голеней, бедер
- III – конечная. Тяжелая одышка в покое, кардиальная астма, отек легких, анасарка, расширение яремных вен

Диагностика. Начальный этап

Анамнез: ИБС (инфаркт миокарда, реваскуляризация), АГ, прием кардиотоксических препаратов, лучевая терапия, использование диуретиков, положение ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка.

Объективные данные: влажные хрипы в легких, двусторонние отеки, шумы в сердце, дилатация яремных вен, смещение сердечного толчка влево.

Изменения на ЭКГ (признаки рубцовых изменений после перенесенных инфаркта миокарда или признаки гипертрофии камер сердца и др.). Нормальная ЭКГ практически исключает наличие ХСН.

Стандартные исследования у больных с ХСН

Эхокардиографическое исследование необходимо для оценки структуры и функции сердца, в том числе диастолической функции и ФВ ЛЖ; лежит в основе диагностики и установления варианта ХСН и ее осложнений, позволяет контролировать эффективность лечения, оценивать прогноз.

ЭКГ рекомендована для определения особенностей ритма сердца, ЧСС, ширины и формы комплекса QRS, а также выявления ишемических, рубцовых изменений, гипертрофии камер и иных нарушений.

Общеклинические анализы крови и мочи.

Определение стандартных биохимических показателей крови: натрия, калия, кальция, глюкозы, HbA1C, печеночных ферментов и билирубина, креатинина, расчет СКФ.

Рентгенография грудной клетки - для выявления / исключения сопутствующих бронхолегочных поражений, а также для уточнения наличия и особенностей легочного застоя.

Дополнительные исследования

Мочевая кислота (ее повышение - маркер неблагоприятного прогноза).

Тропонины (диагностика инфаркта миокарда при декомпенсации ХСН).

Международное нормализующее отношение (МНО, контроль при приеме варфарина).

Функция щитовидной железы (тиреотропный гормон).

Измерение содержания натрийуретических гормонов / пептидов (NT-proBNP ≥ 125 пг/мл; BNP ≥ 35 пг/мл) показано для исключения альтернативной причины одышки (если уровень ниже значения, используемого для исключения сердечной недостаточности, ее наличие маловероятно), а также в ряде ситуаций для оценки прогноза. Применение этого метода ограничивает его дороговизна. Натрийуретические пептиды - достаточно распространенные в западных странах биомаркеры при ХСН, повышение их уровней ассоциировано с увеличением степени растяжения миокарда ЛЖ; показана связь такого повышения с прогнозом у лиц с ХСН. Оценка этих показателей используется в диагностике, прогнозировании и оценке эффективности лечения больных с ХСН. Особенности трактовки результатов этих тестов у лиц с СД нет; ряд исследователей полагает целесообразным рекомендовать периодическую оценку уровней NT-proBNP у лиц с СД 2 типа и ИБС с целью ранней диагностики ХСН.

Общие подходы к лечению

Изменения образа жизни, связанные с СД

Соблюдение рекомендаций по самоконтролю при ХСН, (см. текст)

Лечение сопутствующих состояний (АГ, ИБС, нарушений щитовидной железы, ХОБЛ и др)

иАПФ / сартаны / АРНИ:

- Всем, если нет противопоказаний
- Улучшают прогноз
- Дозы титровать к целевым под контролем калия и креатинина

Контроль гликемии (HbA1C <6,5%, ? - < 7,5 – 8,0%):
• Обычно - метформин, к нему желательно + инГЛТ-2 (они снижают с/с риск !)
• Контроль СКФ

β-адреноблокаторы:

- Всем, если нет противопоказаний
- Улучшают прогноз
- Дозы титровать к целевым под контролем АД, ЧСС, массы тела

Диуретики:
• При перегрузке объемом
• Доминируют петлевые, можно + тиазидовые, К-сберегающие
• Контроль АД, калия, креатинина

АМР:

- Всем, если нет противопоказаний
- Улучшают прогноз
- Дозы титровать к целевым под контролем калия, креатинина

Ивабрадин:
• При синусовом ритме
• Улучшает прогноз



Кардиоресинхронизация:
• QRS >150 мс (возможно 120-150)
• Улучшает прогноз

Сердечные гликозиды:
• При ФП, малоподвижном образе жизни, + к иАПФ, β-АБ, АМР

ИКД:

- Жизнеопасные ЖНР, ФВ <35%
- Улучшает прогноз

Антитромботические:
• При ФП, тромбоемболиях, протезах клапанов
• Варфарин или новые

Коррекция тяжелой МН:
• На фоне оптимальной медикаментозной терапии
• Катетерная или хирургическая

Лечение ХСН с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ:
• Лечение состояний, усугубляющих диастолические нарушения ЛЖ (АГ, СД, ИБС, ФП и др)
• Диуретики – малые дозы, осторожно!

Лечение декомпенсаций ХСН:
• Кардиальная астма, отек легких – нитраты в/в, опиаты (?), диуретики
• Гипотензия – отмена β-АБ, в/в инотропы
• Замена на инсулин метформина, иДПП-4, сульфонилмочевины

При *ХСН с низкой ФВ ЛЖ* имеются данные огромного массива крупных РКИ, являющихся базой для выбора лечебных подходов, улучшающих сердечно-сосудистый прогноз у этой категории больных. *Все эти исследования включали репрезентативные группы больных с СД 2 типа, ввиду чего стандартные рекомендации по назначению таких препаратов в полной мере касаются и лиц с диабетом.* К подходам, снижающим сердечно-сосудистый риск при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, относят: (1) ингибиторы АПФ / сартаны / ингибиторы рецепторов ангиотензина и неприлизина (АРНИ); (2) В-адреноблокаторы (В-АБ); (3) антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР); (4) выбор среди сахароснижающих препаратов иНГЛТ-2, улучшающих сердечно-сосудистый прогноз при ХСН (причем не только у лиц с СД, но и без диабета); (5) ивабрадин; (6) антитромботические препараты; (7) кардиоресинхронизацию; (8) имплантацию кардиовертера-дефибриллятора. Широко применяются, хотя и не имеют прямых доказательств положительного влияния на прогноз, (9) диуретики, несколько реже - (10) сердечные гликозиды; еще реже по строгим показаниям используются (11) хирургические методы коррекции митральной недостаточности. Отдельную группу подходов в лечении таких больных составляют те, которые применяются при декомпенсации ХСН.

У лиц с *ХСН с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ* добротной «доказательной базой» по выбору лечебных программ, которые бы улучшали прогноз, мы пока не располагаем. Несмотря на значительное количество проведенных к настоящему моменту РКИ с участием этой категории больных, пока не установлено такого лечебного подхода, который был бы способен уменьшать количество случаев декомпенсации и смертность. В этой связи Рекомендации по лечению этих лиц предусматривают использование всего двух основных принципов: (1) настойчивое лечение состояний, которые могут ухудшать диастолические свойства ЛЖ (АГ, СД, ИБС, ФП и др.) и (2) при наличии признаков перегрузки объемом - осторожное использование небольших доз диуретиков.

Сахароснижающие препараты

Целевые уровни HbA_{1c}

(1) уровни HbA_{1c} 6,5-7,0% пригодны в качестве целевых преимущественно для тех больных с СД 2 типа и ХСН, 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 СД 2 типа, имеющей умеренную ожидаемую продолжительность жизни с наличием микро- и макрососудистых осложнений диабета, эпизоды тяжелой гипогликемии, значимые сопутствующие заболевания; **именно эти значения HbA_{1c} эксперты рекомендуют использовать в качестве целевых для большинства больных с СД 2 типа и ХСН;**

(3) уровни 8,0-8,5% могут быть признаны в качестве целевых для относительно небольшой категории наиболее тяжелых больных с СД 2 типа, 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).

Метформин

До 2006г. считали противопоказанным при ХСН из-за опасений развития такого редкого осложнения, как лактатацидоз. Сейчас показано, что у таких больных его применение ассоциировано с благоприятным влиянием на прогноз. Так, в мета-анализе 9 когортных исследований, включившем почти 34 000 больных, было продемонстрировано, что использование метформина у лиц с ХСН и СД 2 типа сопровождалось отчетливым снижением общей смертности (на 20%) и частоты декомпенсации сердечной недостаточности. В субанализе РКИ UKPDS представлены данные о возможном уменьшении риска развития инфаркта миокарда при назначении метформина. Эксперты рекомендуют использование метформина в качестве базового сахароснижающего средства у лиц с СД 2 типа, имеющих риск развития ХСН, а также у больных с уже имеющейся ХСН. Его следует отменить в случаях тяжелой декомпенсации сердечной недостаточности (например, при развитии кардиогенного шока) из-за риска развития лактатацидоза.

Препараты сульфонилмочевины

В лечении больных с СД 2 типа в сочетании с ХСН в настоящее время считаются менее предпочтительными в сравнении с метформином и рядом других классов сахароснижающих препаратов (особенно иНГЛТ-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 СД 2 типа и ХСН, в нескольких сообщениях безопасность их у таких больных берется под сомнение. В то же время в нескольких серьезных РКИ (UKPDS, BARI-2D, ADVANCE) явных свидетельств нарастания сердечно-сосудистого риска при использовании этой группы лекарственных средств не было отмечено. В недавнем РКИ CAROLINA (6033 больных с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском, наблюдение в течение в среднем 6,3 лет) представитель 2 поколения препаратов сульфонилмочевины глимепирид оказался по влиянию на сердечно-сосудистый прогноз не хуже, чем представитель класса иДПП-4 линаглиптин (в т.ч. и по влиянию на риск развития декомпенсаций ХСН).

Препараты инсулина

Требуются части больных с СД 2 типа 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, BARI-2D) не показывали ухудшения сердечно-сосудистого прогноза на фоне применения препаратов инсулина, однако в других сообщениях отмечена возможность повышения сердечно-сосудистой смертности у лиц с СД 2 типа и ХСН, получавших инсулин, в сравнении с другими сахароснижающими препаратами (по мнению экспертов, интерпретация этих данных требует осторожности). Препараты инсулина находят использование при развитии выраженной / тяжелой декомпенсации ХСН.

Тиазолидиндионы

Не рекомендованы к использованию у лиц с СД 2 типа и установленным наличием ХСН (т.к. увеличивают риск декомпенсации сердечной недостаточности). Эти препараты также могут повышать риск развития клинических проявлений ХСН у тех лиц с СД 2 типа, кто ранее этих проявлений не имел. Эта позиция аргументируется данными РКИ PROactive и RECORD, а также данными мета-анализа, 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.

арГПП-1

При СД 2 типа в сочетании с ХСН 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).

идПП-4

По данным РКИ (SAVOR TIMI-53, EXAMINE, TECOS, VIVID, CAROLINA), не оказывают неблагоприятного эффекта на сердечно-сосудистый прогноз. У лиц с высоким сердечно-сосудистым риском 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 выраженными клиническими проявлениями ХСН с низкой ФВ ЛЖ

иНГЛТ-2

Занимают позицию *препаратов выбора в лечении больных с СД 2 типа и ХСН при низкой ФВ ЛЖ*. Более того, современные рекомендации предусматривают желательность замены у таких больных иных классов сахароснижающих препаратов (кроме метформина и арГПП-1) на иНГЛТ-2 с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза.

В 2021г. иНГЛТ-2 уже включены экспертами ряда ведущих мировых профессиональных ассоциаций в число ведущих классов препаратов, применяемых для улучшения прогноза у лиц с ХСН с низкой ФВ ЛЖ даже при отсутствии диабета. Кроме того, иНГЛТ-2 сейчас рассматриваются как *признанные ренопротекторы у лиц с диабетической нефропатией при СД 2 типа*

Возможные механизмы благоприятного влияния ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера – 2 (иНГЛТ-2) на течение и прогноз ХСН с низкой ФВ ЛЖ



Лечение ХСН с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ

Больные, имеющие клинические проявления ХСН и уровни ФВ ЛЖ 40-49% и $\geq 50\%$, составляют *не менее половины среди лиц с ХСН*. Они обычно *старше*, их *симптоматика достаточно отчетливо выражена*; *прогноз считается несколько менее неблагоприятным, чем при ХСН с низкой ФВ ЛЖ*; *в структуре причин смерти высока доля некардиальных*. Эту категорию составляют преимущественно *пожилые люди с АГ, СД, хронической ИБС (возможно и без перенесенного инфаркта миокарда), нередко в сочетании с другими коморбидными состояниями - хронической обструктивной болезнью легких, хронической болезнью почек, анемиями, дефицитом железа и др.* Также в эту группу входят лица с выраженной гипертрофией ЛЖ (например, с тяжелым стенозом устья аорты). Во всех этих случаях *из-за фибротических процессов в миокарде ЛЖ и его гипертрофии нарушена способность камеры ЛЖ к расслаблению во время диастолы*.

Лечение ХСН с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ

Развивающаяся диастолическая дисфункция ЛЖ препятствует наполнению ЛЖ, это снижает сердечный выброс и приводит к появлению симптомов ХСН при не сниженной ФВ ЛЖ.

Несмотря на все усилия и проведение многих крупных исследований, *пока для таких больных не найдено лечебных подходов, которые бы явно улучшали сердечно-сосудистый прогноз.* Определенный оптимизм могут внушать предварительные данные о благоприятных эффектах на диастолические свойства ЛЖ от применения иНГЛТ-2 (как у лиц с СД, так и без диабета), однако эти данные требуют подтверждения в крупном РКИ.

Лечение ХСН с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ

В лечении этих больных сейчас используют 2 основных подхода:

1. Лечение тех состояний, которые могли привести к развитию диастолической дисфункции ЛЖ и симптомов ХСН либо усугубляют их (т.е. лечение АГ, СД, ИБС, контроль ЧСС / ритма при ФП, протезирование клапана при аортальном стенозе, лечение хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек, анемии и др.).

2. Применение диуретиков при задержке жидкости (с особой осторожностью, т.к. в условиях жесткого миокарда ЛЖ уменьшение венозного возврата при приеме высоких доз диуретиков может вызвать развитие гипотонии) - используют обычно сочетание петлевых диуретиков (фуросемид 20-40 мг/сут или торасемид 5-10 мг/сут) с калийсберегающими (спиронолактон 25-75 мг/сут).

