

# Сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом типа 2 с хронической сердечной недостаточностью

С.В.Какорин<sup>1</sup>, И.А.Аверкова<sup>2</sup>, А.М.Мкртумян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница №4 Департамента здравоохранения города Москвы;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет

им. А.И.Евдокимова Минздрава России

**Резюме.** В статье представлен литературный обзор тактики сахароснижающей терапии при хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2). Применение современных фармакологических препаратов и инструментальных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивает продолжительность жизни и значительно улучшает качество жизни пациентов с ХСН как с нормальным углеводным обменом, так и с СД 2. Однако риск сердечно-сосудистой смертности у больных СД 2 по сравнению с имеющими нормальный углеводный обмен остается на прежнем уровне. Инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия играют ключевую роль в патогенезе СД 2. Проводимые в начале XXI в. исследования течения ишемической болезни сердца и ХСН у больных СД 2 выявляли неблагоприятное воздействие производных сульфонилмочевины (СМ) на метаболические процессы в миокарде и повышение риска смерти у больных с тяжелым течением ишемической болезни сердца. В сравнении с препаратами СМ и инсулином метформин не только снижает риск ССЗ, но и может предотвращать или отсрочивать развитие СД 2 у лиц с нарушением толерантности к глюкозе и нарушением глюкозы натощак. Метформин воздействует на ключевое звено патогенеза – ИР, влияя на более низкую заболеваемость ССЗ, развитие ХСН и смертность по сравнению с инсулином и препаратами СМ. Однако у пациентов с ХСН применение тиазолидиндионов противопоказано, а метформина – ограничено выраженностью ХСН до I–II функционального класса по New York Heart Association. При эффективном лечении кардиологами ХСН у больных СД 2 терапия препаратами, влияющими на ИР, должна стать обязательной.

**Ключевые слова:** сахарный диабет типа 2, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая смертность, гипергликемия, гликозилированный гемоглобин, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, метформин, производные сульфонилмочевины, инсулин.

## Hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure

S.V.Kakorin<sup>1</sup>, I.A.Averkova<sup>2</sup>, A.M.Mkrtumyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow City Clinical Hospital №4;

<sup>2</sup>Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Summary.** The article presents a literature review of prevalence, prognosis and treatment of overt tactics of chronic heart failure (CHF) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Application of modern pharmacological preparations and instrumental treatment of cardiovascular disease (CVD) increases life expectancy and improves the quality of life of patients with CHF as with normal carbohydrate metabolism (UO), and with type 2 diabetes. However, the risk of cardiovascular mortality (CAS) in patients with type 2 diabetes, compared to having a normal carbohydrate metabolism remains unchanged.

Insulin resistance (IR) and compensatory hyperinsulinemia (GI) play a key role in the pathogenesis of type 2 diabetes. Ongoing research in the twentieth century of coronary heart disease (CHD) and heart failure in patients with type 2 diabetes revealed adverse effects of sulfonylurea medications on the metabolic processes in the myocardium and increased risk of death in patients with severe coronary artery disease. In comparison with sulfonylurea drugs, metformin and insulin not only reduces the risk of cardiovascular disease, but also can prevent or delay the development of type 2 diabetes in individuals with impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose. Metformin acts on the key link of pathogenesis – IR, affecting the lower incidence of cardiovascular diseases, the development of chronic disease and mortality compared with insulin and sulfonylurea drugs. However, in patients with chronic heart failure is contraindicated the use of thiazolidinediones and metformin is limited to the severity

of CHF I–II FC NYHA. With effective treatment of chronic heart failure by cardiologists in patients with type 2 diabetes, affecting therapy with insulin resistance should be mandatory.

**Key words:** type 2 diabetes, chronic heart failure, cardiovascular mortality, hyperglycemia, glycosylated hemoglobin, insulin resistance, hyperinsulinemia, metformin, sulfonylurea medications, insulin.

#### Сведения об авторах

**Какорин Сергей Валентинович** – канд. мед. наук, зав. отд.-нием неотложной кардиологии ГБУЗ ГКБ №4.

E-mail: kakorin-s@yandex.ru

**Аверкова Ирина Александровна** – ассистент каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

**Мкртумян Ашот Мусаелович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Актуальность обсуждения тактики сахароснижающей терапии больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) обусловлена широкой распространенностью этих заболеваний, а также тем, что СД 2 сопровождается увеличением риска развития ХСН. Отмечено, что у больных пожилого и старческого возраста тяжесть клинической картины ХСН значительно ограничивает возможность назначения ряда сахароснижающих препаратов [1]. При инсулинорезистентности (ИР) для поддержания концентрации глюкозы в крови на нормальном уровне возникает компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), в последующем развиваются нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и формирование метаболического синдрома [2]. С другой стороны, при хронической нагрузке глюкозой инсулин усиленно высвобождается под влиянием гипергликемии [3]. Компенсаторная ГИ и ИР играют ключевую роль в патогенезе нарушения углеводного обмена (УО) [4] и являются мощными атерогенными факторами [5], ведущими к увеличению пролиферации клеток эндотелия [6]. Поэтому ИР тесно связана с риском развития артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных атеросклерозом (ишемическая болезнь сердца – ИБС, ХСН, инсульт) [7–9]. Опубликованные в 1999 г. (DIGAMI) и 2006 г. (DIGAMI-2) результаты исследований течения ИБС и ХСН у больных СД 2 основывались на изучении уровня компенсации УО при применении препаратов, не оказывающих влияния на ИР, а именно производных сульфонилмочевины (СМ) и инсулина.

Цели лечения и применяемые лекарственные препараты терапии ХСН у больных СД 2 те же, что и у больных с нормальным УО: замедление прогрессирования заболевания и увеличение продолжительности жизни. Возможности предотвратить прогрессирование ХСН успешным лечением СД 2 логичны, однако вопрос о том, какие препараты предпочесть, учитывая факт наличия и выраженность ХСН, является в настоящий момент актуальным и требует обсуждения. На наш взгляд, следует выделить два подхода в определении тактики лечения СД 2 у больных с ХСН:

- 1) в зависимости от выраженности ХСН, у больных с ХСН I–II и III–IV функционального класса (ФК) согласно критериям New York Heart Association (NYHA);
- 2) в зависимости от возможности влияния сахароснижающей терапии на ИР.

В настоящее время для лечения больных СД 2 в качестве первого перорального сахароснижающего препарата (ПСП) при неэффективности диеты и режима физической активности предлагается метформин [10]. Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД 2 метформин противопоказан пациентам с ХСН III–IV ФК или

ХСН, требующей госпитализации, однако он может использоваться при лечении больных СД 2 с ХСН I–II ФК и сохранной функцией почек [11].

Учитывая, что в основе развития СД 2 лежит резистентность периферических тканей к инсулину, основной терапией больных СД 2 является применение препаратов, уменьшающих ИР. Сама ХСН способствует развитию ИР и появлению новых случаев или утяжелению течения СД 2. При недостаточности диеты, эффективность которой оценивается через 3 мес, Европейское общество кардиологов (ЕОК) и EASD (European Association for the Study of Diabetes) в своих совместных рекомендациях (2007 г.) предлагают начинать терапию с метформина в дозе до 1000 мг 2 раза в день. Антигипергликемическое действие метформина обусловлено снижением периферической ИР и подавлением гиперпродукции глюкозы печенью [12]. Пациенты, получавшие метформин, имели меньше повторных эпизодов ухудшения течения ХСН [13]. Применение этого препарата обеспечивает не только контроль гликемии, но и, по данным исследования UKPDS, на 36% снижает число всех случаев смерти у больных СД 2 [14, 15]. Метформин не только снижает риск ССЗ, но и может, согласно результатам исследования Diabetes Prevention Program, предотвращать или отсрочивать развитие СД 2 у лиц в доклиническом периоде этого заболевания [16]. По сравнению с препаратами СМ терапия метформином (как монотерапия, так и в составе комбинированной терапии) связана с более низкой заболеваемостью ССЗ и смертностью у пациентов с ХСН и СД 2 [17].

Широкое применение метформина обусловлено его способностью оказывать гипогликемическое действие, не вызывая при этом гипогликемического состояния, свойственного препаратам СМ и инсулину. Был проведен анализ с учетом возраста, продолжительности заболевания, индекса массы тела, общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), терапии инсулином, назначения доз метформина, ацетилсалициловой кислоты, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и комбинированной терапии препаратами СМ/бигуанидов. Отмечено, что после коррекции по сопутствующим факторам комбинированная терапия СМ/бигуанидами и инсулинотерапия (ИТ) ассоциировалась с достоверно более высоким показателем смертности, в то время как более высокие дозы бигуанидов (метформин) сочетались с лучшими показателями выживаемости. После исключения из анализа больных, получавших инсулин, комбинированная терапия СМ/бигуанидами по-прежнему ассоциировалась с достоверно более высокой смертностью [18].

Внедрение новых сахароснижающих препаратов – ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) обес-

печивает возможность улучшения гликемического контроля, что может в конечном счете привести к предотвращению развития или замедлению прогрессирования сосудистых осложнений СД 2. Ингибируя ДПП-4, препараты данной группы повышают концентрацию двух известных гормонов семейства инкретинов: глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида [19]. Высокоселективные рецепторы к ГПП-1 были обнаружены в сердце и центральной нервной системе, особенно в ядре tractus solitarius, нейромодуляторном центре, контролирующем сердечно-сосудистую систему [20]. По сообщениям [21–23], ГПП-1 оказывает на миокард положительный инотропный и хронотропный эффект. В исследовании [24] A. Bose и соавт. выявили значительное уменьшение размера инфаркта под действием ГПП-1. T. Zhao и соавт. [25] обнаружили прямое влияние ГПП-1 на сократимость миокарда, поглощение глюкозы в здоровых и постишемических изолированных сердцах крыс. ГПП-1 почти в 3 раза увеличивает поглощение глюкозы миокардом за счет увеличения продукции оксида азота (NO) и транслокации GLUT-1 и снижает давление в левом желудочке. Кроме того, в состоянии постишемии ГПП-1 значительно улучшал конечно-диастолическое давление левого желудочка. Таким образом, ГПП-1 уменьшал сократимость и увеличивал поглощение глюкозы миокардом.

По данным A. Bose и соавт. [24], ГПП-1 является фактором, активирующим антиапоптозные сигнальные механизмы, такие как фосфоинозитид-3-киназа и митогенактивируемая протеинкиназа, которые являются защитными факторами при повреждении миокарда. Таким образом, агонисты ГПП-1 обладают спектром свойств, указывающих на возможность улучшения сердечно-сосудистого прогноза у больных СД 2 [26]. Предварительные результаты пилотных исследований лираглутида у людей свидетельствуют о том, что аналог человеческого ГПП-1 может оказывать благоприятное воздействие при ХСН [27] или после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [28]. Рандомизированное исследование DREAM проводилось при участии больных с НТГ и нарушением глюкозы натощак, имеющих ИР. За 3-летний период было показано, что росиглитазон достоверно снизил риск развития СД 2 и смертность на 60% (с 26 до 11,6%), в то время как рамиприл не оказывал достоверного влияния. Полученные данные позволяют предположить, что лекарственная терапия ИР может снизить уровень прогрессирования СД 2 в группе риска [29]. Дальнейшие проспективные исследования в этом направлении могли бы подтвердить имеющиеся данные о независимом от улучшения гликемического контроля кардиопротективном эффекте у пациентов с СД 2. Следовательно, степень, с которой агонисты ГПП-1 или ингибиторы ДПП-4 модифицируют риск ССЗ у пациентов с СД 2, неизвестна и требует дальнейшего изучения [30]. В настоящее время ХСН любого ФК по NYHA является противопоказанием к применению тиазолидиндионов [11].

Таким образом, в лечении больных СД 2 мы имеем препараты, воздействующие на ключевое звено патогенеза – ИР, оказывающие влияние на более низкую частоту ССЗ и смертность по сравнению с инсулином и препаратами СМ. Однако у пациентов применение метформина возможно только при ХСН I–II ФК по NYHA, а использование тиазолидиндионов противопоказано. При этом пациенты, получавшие метформин, имеют меньше повторных эпизодов ухудшения

течения ХСН [31]. Следовательно, при эффективном лечении ХСН у больных СД 2 и уменьшении ФК до I–II по NYHA терапия препаратами, влияющими на ИР, должна стать обязательной.

Оригинальным препаратом метформина является Глюкофаж. В настоящее время появился препарат Глюкофаж® Лонг – инновационный оригинальный препарат метформина пролонгированного действия с возможностью применения 1 раз в сутки. Глюкофаж® Лонг отличается лучшей переносимостью: частота гастроинтестинальных эффектов на 50% ниже, чем при применении обычной формы метформина. На фоне применения препарата Глюкофаж® Лонг число впервые выявленных пациентов, испытывающих нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, в 2 раза ниже по сравнению с терапией обычным метформином. Однократный прием препарата и улучшенная переносимость увеличивают приверженность пациента к терапии на 30% [32].

Традиционное лечение больных СД 2 основано на повышении секреции инсулина и улучшении чувствительности тканей к инсулину [33]. Применение препаратов – производных СМ в настоящее время является спорным из-за наличия нежелательных влияний на ССЗ, связанных со способностью СМ провоцировать развитие гипогликемии [34]. В современных алгоритмах лечения СД 2 препараты СМ традиционно занимают лидирующие позиции в качестве 2-й линии терапии как в виде монотерапии, так и в сочетании с метформином при недостаточной эффективности последнего [35] либо, как альтернативный вариант, даже в качестве 1-й линии терапии при применении микролизированных форм согласно последним рекомендациям International Diabetes Federation (IDF) 2012 г. [36].

Метаанализ A.Gangji и соавт. (2007 г.) [37] показал, что применение глибенкламида ассоциируется с более высокой частотой гипогликемических состояний. Тяжелые эпизоды гипогликемии на фоне приема препаратов СМ могут быть более длительными и сопровождаться более высокой смертностью, особенно у больных СД 2 в пожилом возрасте. Результаты исследования UKPDS показали, что через 3 года от начала лечения только у 50% больных на фоне терапии диетой и монопрепаратами, применяемыми при лечении СД 2, достигается уровень  $HbA_{1c} < 7\%$ , а спустя 9 лет только 25% достигают этой цели [38]. Сравнивалась сахароснижающая эффективность монотерапии метформином, монотерапии глибенкламидом и сочетанной терапии метформином/глибенкламидом [39]. При назначении сочетанной терапии метформином/глибенкламидом отмечено достоверное снижение исходного уровня  $HbA_{1c}$  на 2,27%, после применения метформина – на 1,53% и после применения глибенкламида – на 1,9%. Доля больных, достигших концентрации  $HbA_{1c} < 7\%$ , в группе сочетанной терапии метформином/глибенкламидом составила 79%, в группе метформина – 62% и в группе глибенкламида – 68%. Кроме того, при комбинированной терапии метформином/глибенкламидом отмечалось достоверно большее снижение уровня глюкозы крови натощак и через 2 ч после приема пищи. Уровень глюкозы 2,8 ммоль/л и ниже был отмечен только у 0,6% больных на метформине, у 10,6% больных – на глибенкламиде и у 11,2% – на метформине/глибенкламиде. При комбинированной терапии наибольшая смертность отмечалась среди больных с признаками ХСН независимо от наличия или

отсутствия артериальной гипертензии, стенокардии напряжения или перенесенного ИМ [40]. Данные исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation Trial), в котором сравнивалось влияние интенсивного и стандартного лечения на макро- и микроваскулярные осложнения, различаются с показателями сердечно-сосудистой смертности (ССС) в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), в котором сравнивались результаты влияния интенсивного и стандартного лечения на уровень сахара и липидов в крови, артериальное давление и макроваскулярные осложнения. Целью терапии в группе интенсивного контроля гликемии являлось достижение уровня  $HbA_{1c} < 6\%$ , – для этого пациентам назначали метформин (95% пациентов), препараты СМ – глимепирид (78%), тиазолидиндионы (91,7%). Кроме того, 77% больных получали интенсивную ИТ. Таким образом, лечение пациентов в группе интенсивного контроля гликемии было достаточно агрессивным. В результате лечения у пациентов в группе интенсивной терапии был достигнут очень хороший контроль гликемии: уровень  $HbA_{1c}$  в среднем составил 6,4%. При этом было достигнуто резкое снижение уровня  $HbA_{1c}$  практически до 6,5% в первые 6 мес лечения. Однако достижение такого эффективного контроля гликемии в исследовании ACCORD привело к увеличению уровня общей смертности (ОС) в группе интенсивного контроля на 22%, в связи с чем этический комитет прекратил исследование ранее запланированного срока [41].

Повышение риска ОС и ССС на терапии глибенкламидом по сравнению с другими препаратами СМ показано многими исследованиями, в том числе по данным крупных национальных регистров [1]. Интересны данные Датского национального регистра всех пациентов в возрасте старше 20 лет, большинство (77%) пациентов которого получали секретогоги (препараты, которые стимулируют выработку инсулина) или метформин в виде монотерапии в течение всего периода наблюдения (в среднем 3,3 года). В общей сложности были включены 107 806 пациентов, из них 9607 – с ИМ в анамнезе. В качестве конечных точек оценивались ОС, ССС и комбинированная точка, включавшая ИМ, инсульт. Результаты анализа показали достоверное повышение риска ОС и комбинированной сердечно-сосудистой точки на терапии глибенкламидом у пациентов без ИМ и еще большее повышение рисков у пациентов с ИМ в анамнезе, достигавшее статистически значимых различий и по риску ССС. Аналогичные данные получены в группах других неселективных препаратов СМ – толбутамида, глипизида и глимепирида – как у больных с ИМ, так и без него. И напротив, риски ОС и ССС на терапии гликлазидом и репаглинидом значимо не отличались от группы метформина и между собой [42]. При анализе Украинского национального регистра, включившего 64 288 пациентов, получавших глибенкламид ( $n=50\ 341$ ), глимепирид ( $n=2479$ ) или гликлазид ( $n=11\ 368$ ), терапия гликлазидом и глимепиридом ассоциировалась с достоверно меньшим риском ОС по сравнению с глибенкламидом: относительный риск 0,33; 95% доверительный интервал 0,26–0,41 ( $p < 0,001$ ) и относительный риск 0,605; 95% доверительный интервал 0,413–0,886 ( $p < 0,001$ ) соответственно. Статистическая значимость этого показателя сохранялась после добавления в регрессионную модель таких факторов, как возраст, длительность СД 2, пол, ин-

декс массы тела, систолическое артериальное давление и уровень гликемии натощак [43].

Особый интерес представляют эффекты глибенкламида в группе риска – у пациентов с СД 2 в сочетании с ИБС. По данным крупного регистра Франции [44], включившего 1310 пациентов с ИМ, анализ предшествующей сахароснижающей терапии показал наименьшую смертность в группе пациентов, получавших СМ (3,9%), по сравнению с другими сахароснижающими препаратами (6,4%), инсулином (9,4%) или отсутствием терапии (8,4%;  $p=0,014$ ). При этом внутри класса СМ смертность пациентов на терапии глибенкламидом (7,5%) была достоверно выше по сравнению с гликлазидом/или глимепиридом (2,7%;  $p=0,014$ ).

Гипогликемия – наиболее частое осложнение, ассоциируемое с классом препаратов СМ [45], и один из мощных провоцирующих факторов ишемии миокарда, – рассматривается в качестве независимого предиктора смертности, особенно у больных с ИБС [46]. Гипогликемия может вызывать развитие сердечно-сосудистых осложнений за счет нескольких механизмов. При гипогликемии происходит выброс катехоламинов, которые повышают сердечную сократимость, усиливают сердечный выброс и нагрузку на миокард, что может приводить к развитию ишемии миокарда у больных с ИБС. Гипогликемия ассоциируется со значительным удлинением интервала QT у пациентов с СД 2 как с высоким риском желудочковых тахикардий и внезапной смерти, так и без него. Повышение секреции катехоламинов и ГИ могут приводить к развитию гипокалиемии, потенцирующей нарушения реполяризации миокарда, во время гипогликемии. Было показано повышение таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок, интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , эндотелин-1 при развитии гипогликемии, потенцирующих повреждение эндотелия и нарушения в коагуляции и функции тромбоцитов, что ведет к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений [47]. Результаты исследований выявили неблагоприятное воздействие производных СМ на метаболические процессы в миокарде и повышение риска смерти у больных с тяжелым течением ИБС [41, 48]. В исследовании UKPDS частота осложнений у больных СД 2, получавших терапию инсулином и глибенкламидом, была одинаковой [49]. В условиях двух патологий, при которых имеются выраженные нарушения метаболизма и гипоксия тканей, при лечении СД 2 предпочтительнее использование селективных препаратов СМ (гликлазида, глимепирида), которые связываются только с аденозинтрифосфатчувствительными калиевыми каналами  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [50]. Кардиопротективный эффект глимепирида обусловлен, с одной стороны, его избирательным влиянием на аденозинтрифосфатзависимые калиевые каналы, с другой – влиянием на сосудистый эндотелий и стимуляцией высвобождения NO, являющегося мощным вазодилататором [51].

Проведенный анализ риска гипогликемии и ССС при применении сахароснижающих препаратов не делал акцента на группе больных с разной степенью выраженности ХСН по NYHA.

Известно, что инсулин – это анаболический гормон, основными функциями которого являются утилизация глюкозы и синтез гликогена. Однако его роль в регуляции обмена веществ выходит за рамки только регуляции уровня глюкозы в крови. Инсулиновые рецепторы находятся в разных тканях:

- скелетной мускулатуре и миокарде, где происходит утилизация глюкозы;
- адипоцитах жировой ткани, где под влиянием инсулина происходит торможение липолиза;
- гладкомышечных клетках сосудов, которые при ГИ подвергаются пролиферации;
- эндотелии сосудов, где инсулин влияет на синтез простагландинов, NO, брадикинина (вазодилатирующий эффект);
- почках, где инсулин, воздействуя на почечные канальцы, усиливает реабсорбцию натрия и воды;
- клетках симпатической нервной системы (СНС) – инсулин стимулирует СНС, увеличивая сердечный выброс и спазм периферических сосудов.

Таким образом, в условиях хронической ГИ происходят активный липолиз в жировых депо и повышение концентрации свободных жирных кислот в крови, кроме того, увеличение толщины мышечного слоя сосудов и гипертрофия миокарда, стимуляция СНС, усиление реабсорбции и снижение экскреции натрия и воды [52], ослабление вазодилатирующего свойства инсулина за счет дефицита выработки NO [53]. Поэтому ИР тесно связана с риском развития артериальной гипертензии и ССЗ, обусловленных атеросклерозом (ИБС, инсульт), что доказано в многочисленных исследованиях [3, 5, 54]. При этом наличие ХСН также очевидно, однако в проведенных исследованиях этому вопросу не уделялось должного внимания.

Число больных СД 2, требующих экзогенного введения инсулина, неуклонно возрастает. Результаты исследований, оценивающих эффективность ИТ в плане предотвращения риска развития и прогрессирования ССЗ, а также улучшения выживаемости, весьма противоречивы. В протоколе UGDP больные, получавшие ИТ и находящиеся на диете, практически не различались по степени риска развития ССЗ [55]. В протоколе Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) риск развития ИБС ассоциировался с лечением инсулином [56], в UKPDS ИТ не влияла на риск развития макрососудистых осложнений [51], в исследовании Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes (VA CSDM) у пожилых больных интенсивная ИТ привела к достоверному росту риска развития ССС [57]. Позже было отмечено, что лечение инсулином не влияет на функцию левого желудочка [58]. По данным протоколов Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) и Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity programme (CHARM), ИТ ассоциировалась с повышением риска смерти (SAVE) и ССС или госпитализацией по причине ХСН (CHARM). Оценка была ретроспективной, многофакторного анализа и прямого рандомизированного сравнения ИТ с другой сахароснижающей терапией не проводилось. Поэтому трудно сказать, что является причиной полученных результатов – сама ИТ или тяжесть течения СД 2 [59]. Таким образом, место ИТ в комплексном лечении диабета в условиях ХСН окончательно не определено, хотя раннее применение инсулина следует начинать, если другие методы лечения не позволяли поддерживать уровень  $HbA_{1c} < 8\%$  [60]. По современным данным, инициация ИТ должна осуществляться при сохраняющемся на фоне подобранной пероральной сахароснижающей терапии уровне  $HbA_{1c} > 7,5\%$  [61]. Высокая летальность в группе больных на ИТ скорее обусловлена уже имеющимися осложнениями СД 2, наличием сопутствующей хронической почечной недостаточности и других забо-

леваний. Таким образом, мы говорим о тяжелой группе больных с наличием коморбидности, которым инсулин назначается по тяжести течения СД 2 и сопутствующей патологии с противопоказаниями для терапии ПСП.

Согласно результатам систематического обзора, опубликованным в апреле 2012 г. в «British Medical Journal», комбинация метформина с инсулином не имеет никакого преимущества по сравнению с монотерапией инсулином в плане снижения ОС и кардиоваскулярной смертности при СД 2 [62].

Одним из разделов дискуссии об эффективности лечения СД 2 является вопрос безопасности как отдельных сахароснижающих препаратов, так и их комбинаций. Современная концепция предполагает раннее назначение терапии ПСП в комбинации с немедикаментозными методами, а также раннее начало ИТ при отсутствии эффекта от ПСП и наличии сопутствующих заболеваний [63, 64]. Повысить результат сахароснижающей фармакотерапии, которая является важной мерой профилактики развития и прогрессирования ССЗ и ХСН, позволяет применение лекарственных средств, воздействующих на ИР [65]. В настоящее время метформин и препараты СМ являются наиболее распространенной комбинацией пероральной сахароснижающей терапии у больных СД 2 [66]. Согласно алгоритму лечения СД 2 в основе консенсуса American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) 2012 г. имеются положения о необходимости использования при лечении больных СД 2 комбинированной сахароснижающей терапии, направленной на достижение целевых показателей гликемии и предупреждение развития диабетических осложнений. При отсутствии противопоказаний метформин считается оптимальным препаратом 1-й линии. В настоящее время недостаточно данных в отношении преимуществ тех или иных препаратов при следующем этапе лечения. Поэтому разумной является комбинация метформина с ПСП или инсулином с учетом возможных побочных эффектов и противопоказаний. Основное внимание в алгоритме лечения СД 2 консенсусом ADA/EASD было уделено снижению риска ССЗ [67].

Согласно данным рекомендациям ADA/EASD и IDF при лечении СД 2 необходимо стремиться к снижению уровня  $HbA_{1c} < 7\%$ . Достижение более низких показателей  $HbA_{1c}$  (6,0–6,5%) может быть рекомендовано пациентам с небольшой длительностью заболевания, ожидаемой высокой продолжительностью жизни, при отсутствии тяжелых ССЗ. По рекомендациям экспертов Российской ассоциации эндокринологов монотерапия сахароснижающими препаратами в сочетании с модификацией образа жизни возможна лишь при исходном уровне  $HbA_{1c}$  6,5–7,5%; при исходном уровне  $HbA_{1c}$  7,6–9,0% начинают комбинированную терапию, а при уровне  $HbA_{1c} > 9,0\%$  – ИТ [68].

По данным консенсуса по лечению гипергликемии у пациентов с СД 2 (ADA, 2013) было показано, что каждому конкретному пациенту необходимо стремиться к максимально физиологическим уровням гликемии натощак – 7,0 ммоль/л или  $HbA_{1c} < 7\%$ . Было бы разумно предлагать более жесткие целевые значения  $HbA_{1c}$ , например, менее 6,5% для отдельных пациентов, если эти значения могут быть достигнуты без риска развития гипогликемии или других побочных эффектов лечения. К таким пациентам могут быть отнесены имеющие малую длительность диабета, ожидаемую большую продолжительность жизни и

не имеющие существенных ССЗ [69]. В связи с гетерогенностью патофизиологических дефектов, определяющих развитие СД 2, комбинированная сахароснижающая терапия наиболее оправдана, поскольку позволяет добиваться целевых уровней гликемического контроля [70], что определяет прогноз у больных с ХСН.

## Заключение

Таким образом, применение современных фармакологических препаратов и инструментальных методов лечения ССЗ увеличивает продолжительность жизни и значительно улучшает качество жизни пациентов с ХСН как с нормальным УО, так и с СД 2. Однако риск ССЗ у больных СД 2 по сравнению с имеющими нормальный УО остается на прежнем уровне. Результаты проводимых в XX в. исследований течения ИБС и ХСН у больных СД 2 основывались на изучении уровня компенсации УО при применении препаратов – производных СМ и инсулина, не оказывающих влияния на ГИ и ИР. Эти результаты выявляли неблагоприятное воздействие производных СМ на метаболические процессы в миокарде и повышение риска смерти у больных с тяжелым течением ИБС. Уровень гликемии важен, но он должен быть в пределах 6,5–7,0%, так как низкие показатели  $HbA_{1c}$  также оказывают отрицательный эффект и увеличивают летальность. Это в первую очередь связано с применением препаратов инсулина и производных СМ, при которых частота осложнений была одинаковой. ИР и компенсаторная ГИ играют ключевую роль в патогенезе СД 2. Широкое применение метформина обусловлено его способностью оказывать гипогликемическое действие, влияя на ИР и не вызывая гипогликемического состояния, свойственного препаратам СМ и инсулину. В сравнении с препаратами СМ и инсулином метформин не только снижает риск ССЗ, но и может предотвращать или отсрочивать развитие СД 2 у лиц с НТГ и нарушением глюкозы натощак. Возможности предотвратить прогрессирование ХСН успешным лечением СД 2 логичны, однако вопрос о том, какие препараты предпочесть, учитывая факт наличия и выраженности ХСН, является в настоящий момент актуальным. На наш взгляд, следует выделить два подхода в определении тактики лечения СД 2 у больных ХСН:

- 1) в зависимости от выраженности ХСН, у больных с ХСН I–II и III–IV ФК согласно критериям NYHA;
- 2) в зависимости от влияния сахароснижающей терапии на ИР.

Таким образом, в лечении больных СД 2 мы имеем препараты, воздействующие на ключевое звено патогенеза – ИР, оказывающие влияние на более низкую заболеваемость ССЗ, развитие ХСН и смертность по сравнению с инсулином и препаратами СМ. Однако у пациентов с ХСН применение тиазолидиндионов противопоказано, а метформина – ограничено выраженностью ХСН только при I–II ФК по NYHA. При этом пациенты, получавшие метформин, имеют меньше повторных эпизодов ухудшения течения ХСН. Следовательно, при эффективном лечении этого заболевания у больных СД 2 и уменьшении ФК до I–II по NYHA терапия препаратами, влияющими на ИР, должна быть обязательной. Сахароснижающая терапия должна назначаться индивидуально в зависимости от состояния УО и заключаться в оценке возможности назначения препаратов, направленных на разные механизмы регуляции уровня глюкозы, в том числе и влияющих на ИР.

## Литература

1. Визулова ОК, Шестакова МВ. Терапия глибенкламидом: за или против? Сахарный диабет. 2011; 3: 92–5.
2. Standl E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2005; 7: 10–3.
3. Midaoui A, Chantplain J. Effects of glucose and insulin on the development of oxidative stress and hypertension in animal models of type 1 and type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 23 (3): 581–8.
4. Демидова ТЮ. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете 2 типа. *Фарматека*. 2010; 16: 18–24.
5. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A<sub>1c</sub> and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (5): 422–8.
6. Chris PH Lexis, Brain M Rabel, Joan G Meeder et al. *Cardiovascular Diabetology* 2009; 8: 41. Doi: 10.1186/1475-2840-8-41
7. Аметов АС. Инсулиносекретция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали. *Проблемы эндокринологии*. 2002; 48 (3): 31–6.
8. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005; 294: 334–40.
9. Prior J, Quinones M, Hernandez-Pampaloni M et al. Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 111: 2291–8.
10. Global Guideline for Type 2 Diabetes. *International Diabetes Federation* 2005; p. 35–6.
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Изд. 6-е. Под ред. ИИ Дедова, МВ Шестаковой. М., 2013; с. 60.
12. Kirpichnikov D, McFarlane S, Sowers J. Metformin: An Update. *Ann Intern Med* 2002; 137: 25–33.
13. Mc Donald A, Eurich DT, Majumdar SR. Treatment of type 2 Diabetes and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Nested Case-Control Study From UK General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010; 33: 1210–9.
14. Johnson J, Simpson S, Toth E, Majumdar S. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 497–502.
15. Eurich D, Majumdar S, McAlister F et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28: 2345–51.
16. Curtis J, Wilson C. Preventing type 2 diabetes mellitus. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18 (1): 37–43.
17. Смирнова ОМ, Кононенкова ИМ. Гипогликемизирующая терапия больных сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца, в том числе с инфарктом миокарда и после интервенционных вмешательств. *Сахарный диабет*. 2012; (3): 27–38.
18. Monami M, Luzzi C, Chiasserini V et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 477–82.
19. Трунина ЕН, Петунина НА, Чорбинская СА. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в лечении сахарного диабета 2 типа. Возможности кардиопротекции. *Сахарный диабет*. 2011; 2: 59–64.
20. Cabou C, Campistron G, Marsollier N et al. Brain glucagon-like peptide-1 regulates arterial blood flow, heart rate, and insulin sensitivity. *Diabetes* 2008; 57 (10): 2577–87.
21. Bullock BP, Heller RS, Habener JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 1996; 137: 2968–78.
22. Campos RV, Lee YC, Drucker DJ. Divergent tissue-specific and developmental expression of receptors for glucagon and glucagonlike peptide-1 in the mouse. *Endocrinology* 1994; 134: 2156–64.
23. Thorens B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8641–5.
24. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005; 54: 146–51.
25. Zhao T, Parikh P, Bhasbhyam S et al. Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 317: 1106–13.
26. Александров АА. Сахарный диабет и гормональная энтерология: путь в прекрасное далеко. *Сахарный диабет*. 2001; 2: 41–8.
27. Sokos GG et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 694–9.
28. Nikolaidis LA et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962–5.
29. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: Rio-North America: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761.
30. Шестакова МВ. Лираглутид – возможности комплексного терапевтического подхода в терапии СД 2 типа. *Сахарный диабет*. 2009; 5: 3–6.
31. Sakbarova OV, Inzucchi SE. Treatment of diabetes in the elderly. Addressing its complexities in this high-risk group. *Postgrad Med* 2005; 118 (5): 19–26.
32. Blonde L et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (4): 565–72.
33. Мкртумян АМ. Оптимизация лечения сахарного диабета 2 типа: комбинированная терапия фиксированной дозой Амарила и метформина (Амарил М). *Эффективная фармакотерапия*. 2011; 2: 3–10.
34. Александров АА. Кардиальные свойства сахароснижающих препаратов. Сульфаниламиды и сердце. *Сердце*. 2004; 3 (1): 34–5.
35. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012; 55 (6): 1577–96. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2534-0>
36. International Diabetes Federation treatment algorithm for people with type 2 diabetes. 2012. Available from: [http://www.idf.org/Global\\_guideline](http://www.idf.org/Global_guideline)
37. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events. A comparison of glyburide with other secretagogues and insulin. *Diabetes care* 2007; 30 (2): 389–94.
38. Turner RC et al. *JAMA* 1999; 281: 2005–12.
39. Garber A, Donovan D, Bruce S, Park J-S. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (8): 3598–604.
40. Fisman EZ, Tenenbaum A, Boyko V et al. Oral antidiabetic treatment in patients with coronary disease: time-related increased mortality on combined gliburide/metformin therapy over a 7,7-year follow-up. *Clin Cardiol* 2001; 24 (2): 151–8.
41. Смирнова ОМ. Нужен ли контроль гликемии при сахарном диабете: за и против. *Эффективная фармакотерапия*. 2011; с. 16–21.
42. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011. Doi: 10.1093/eurheartj/ehr077
43. Kbalangot M, Tronko M, Kravchenko V, Kovtun V. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86: 247–53.

44. Zeller M, Danchin N, Simon D et al. Impact of type 2 preadmission sulphonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 2010. Doi: 10.1210/jc.2010-0449
45. Salas M, Caro JJ. Are hypoglycemia and other adverse effects similar among sulphonylureas. *Advers Drug React Toxicol Rev* 2002; 21: 205–17.
46. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL et al. Low fasting plasma glucose level as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality. *Circulation* 2000; 101 (17): 2047–52.
47. Kitsios K, Tsapas A, Karagianni P. Glycemia and cardiovascular risk: challenging evidence based medicine *Hippokratia* 2011; 15 (3): 199–204.
48. Mannucci E, Monami M, Masotti G, Marchionni N. All-cause mortality in diabetic patients treated with combination of sulphonylureas and biguanides. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20 (1): 44–7.
49. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. *Lancet* 1998; 352 (12): 837–53.
50. Латынина Ю.В. Оценка взаимного влияния хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа на клиническое состояние больных в процессе длительной комплексной терапии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
51. Недосугова Л.В. Роль препаратов сульфонилмочевины в развитии сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2013; (2): 26–35.
52. Temelkova-Kurktschiev T, Henkel E, Koebler C et al. Subclinical inflammation in newly detected type II diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2002; 45: 151–6.
53. Ceriello A, Esposito K, Piconi L et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57: 1349–54.
54. Van Melle JP, Bot M, De Jonge P et al. Diabetes, Glycemic Control, and New-Onset Heart Failure in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Diabetes Care* 2010; 33 (9): 2084–9.
55. Knatterud GL, Klimt CR, Levin ME et al. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *JAMA* 1978; 240: 37–42.
56. Saito I, Folsom AR, Brancati FL et al. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 81–91.
57. Abraira C, Colwell JA, Nuttall FQ et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. *Arch Int Med* 1997; 157: 181–8.
58. Pitale SU, Abraira C, Emanuele NV et al. Two years of intensive glycemic control and left ventricular function in the Veterans Affairs Cooperative Study in Type 2 Diabetes Mellitus (VA CSDM). *Diabetes Care* 2000; 23: 1316–20.
59. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007; 335: 497.
60. Майоров А.Ю., Науменкова И.В. Современные сахароснижающие средства в лечении сахарного диабета 2 типа. *Рус. мед. журн.* 2001; 24 (9): 1105–12.
61. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (8): 1963–72.
62. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ* 2012; 344: e1771.
63. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy (ADA-EASD). *Diabetologia* 2008; 51: 8–11.
64. Ryden L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88–136.
65. Бирюкова Е.В. Эффективный и безопасный контроль гликемии с помощью препарата Глюкофаж Лонг – залог успешной профилактики сосудистых осложнений. *Рус. мед. журн.* 2013; 4: 194–8.
66. Викулова О.К. Выбор тактики лечения у пациентов с неудовлетворительной компенсацией сахарного диабета 2 типа: возможности назначения миметика инкретинной эксенатиды (на примере клинического случая). *Сахарный диабет*. 2008; 4: 84–8.
67. Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш. 72-й Ежегодный конгресс Американской диабетической ассоциации (ADA), 8–12 июня 2012 г. Филадельфия. *Сахарный диабет*. 2012; (2): 109–10.
68. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа». *Сахарный диабет*. 2011; 1: 98–108.
69. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes Diabetes Care 2013; 36 (Suppl. 1): S4–S10.
70. Аметов А.С., Карпова Е.В. Эффективность терапии ингибиторами ДПП-4 в комбинации с базальным инсулином у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2011; 4: 55–9.

\* —————