

УДК 616.12-008.464+616.379-008.64)-08

В.А. СКИБЧИК, д. мед. н., професор; О.Ю. МОЛЧКО, к. мед. н.

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

## Сучасні підходи до лікування хворих на діастолічну серцеву недостатність та цукровий діабет

### Резюме

У статті проаналізовано сучасні аспекти лікування хворих з діастолічною серцевою недостатністю і цукровим діабетом з урахуванням можливості впливу на покращення виживаності таких пацієнтів.

**Ключові слова:** діастолічна серцева недостатність, хронічна серцева недостатність, цукровий діабет

Захворювання серцево-судинної системи та цукровий діабет (ЦД) часто поєднуються: з одного боку ЦД може розцінюватися як стан, що сприяє розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН), з іншого – у багатьох пацієнтів з уже існуючою ХСН виявляють ЦД або предіабетичний стан [51]. ХСН може бути пов'язана як із систолічною, так і з діастолічною дисфункцією [50]. Однак останню не завжди верифікують і часто не вважають серйозним захворюванням, оскільки ХСН переважно асоціюють з порушенням скоротливої (сistolічної) функції, що є ніби більш доказовою і більш легкою до інтерпретації, наприклад, при інфаркті міокарда (ІМ) чи кардіоміопатіях, коли частина або весь міокард уражений та призводить до зниження насосної функції серця.

Виявилось, що симптоми ХСН можуть спостерігатися і при збереженій або, іншими словами, нормальній систолічній функції серця [30]. На теперішній час доведено, що приблизно 40% хворих із ХСН мають нормальну (збережену) фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), як один із головних критеріїв скоротливої здатності серця. Щорічна смертність хворих з діастолічною серцевою недостатністю (ДСН) становить 5–8% порівняно з хворими із систолічною СН (ССН), у яких вона достовірно вища – 10–15% на рік [6]. Проте через п'ять років віддалений прогноз є співставним у даних категоріях пацієнтів [47]. ХСН – супутній діагноз у 25–40% всіх пацієнтів із ЦД 2-го типу [46]. А ризик виникнення ЦД у хворих із ХСН суттєво вищий, ніж у загальній популяції.

Абсолютна величина глікозильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ) у плазмі крові тісно асоціюється з ризиком маніфестації фатальних та нефатальних кардіоваскулярних подій, у тому числі ХСН. Відносний ризик виникнення дисфункції ЛШ у хворих на ХСН прогресивно зростає приблизно на 10–15% на кожне підвищення на 1% рівня  $HbA_{1c}$  понад норму. У 2–3 рази зростає ризик нових випадків ХСН при ЦД 2-го типу. ЦД сприяє декомпенсації клінічного стану хворих із ДСН [32].

Тобто існують незаперечні докази співіснування таких тяжких захворювань, як ДСН та ЦД. На думку багатьох дослідників, виявлені вже на молекулярному рівні патологічні порушення часто

слугують і етіологічними чинниками, і елементами патогенезу ЦД та ДСН [51]. Актуальним залишається пошук оптимальних для них обох стратегій лікування.

### Патофізіологічні механізми формування діастолічної серцевої недостатності при цукровому діабеті

Експериментальні дослідження дозволили встановити, що при ДСН спостерігається превалювання концентричної гіпертрофії над ексцентричними формами ремоделювання на фоні вираженого екстрацелюлярного фіброзу, що призводить до порушення релаксації ЛШ [36]. При цьому формується ДСН внаслідок домінування низькоінтенсивної системної прозапальної активації, індукованої коморбідними станами, які розглядаються як безпосередня причина ХСН (ЦД 2-го типу, артеріальна гіпертензія – АГ, ожиріння). Системна прозапальна відповідь сприяє зниженню біодоступності ендогенних вазодилаторів (оксид азоту), сприяючи ескаляції оксидативного стресу [23]. Це спричиняє ендотеліальну дисфункцію артерій, ендокарда, яка є основою для виникнення мікроvasкулярної дисфункції кардіоміоцитів [48]. Дисметаболичні клітинні порушення, спричинені системним запаленням і вторинною ішемією міокарда, запускають каскад субклітинних змін, на ґрунті яких формується гіпертрофія міокарда з переважанням «жорсткості», погіршується релаксація серцевого м'яза, виникає механічна диссинергія і міжвентрикулярна дисоціація. Клінічним еквівалентом результату цих процесів є ДСН [3].

### Лікування діастолічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет

Первинна профілактика виникнення ДСН включає модифікацію способу життя (припинення куріння, зниження маси тіла, обмеження вживання алкоголю, регулярні фізичні навантаження), агресивний контроль АГ та гіперхолестеринемії [50]. Це є не лише

економічно доцільним, а й підвищує виживаність хворих за рахунок попередження виникнення і зменшення інтенсивності прогресування захворювання. ДСН може бути наявною протягом кількох років до того, як стає клінічно очевидною.

Слід наголосити, що жоден окремих препарат не має чисто люзитропних властивостей (тобто селективного поліпшення релаксації міокарда без інгібування скоротливості ЛШ). Теоретично сприяти покращенню саме діастолічної функції мають препарати, що зменшують гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ), посилюють активне розслаблення і податливість ЛШ. Лікування ДСН обмежене відсутністю великих переконливих рандомізованих клінічних досліджень.

Сучасна стратегія ведення пацієнтів з ДСН полягає у наступному: контроль артеріального тиску (АТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС) у хворих із фібриляцією передсердь (ФП); діуретична терапія для корекції периферичних набряків та застою в легенях; ревазкуляризація міокарда при ішемічній природі ДСН; застосування препаратів, які довели свою ефективність щодо покращення прогнозу та зменшення симптомів при лікуванні ХСН – інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів ( $\beta$ -АБ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) і блокаторів кальцієвих каналів [49, 50].

**Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів** безпосередньо не впливають на релаксацію міокарда. Їх ефективність при діастолічних розладах може видатися парадоксальною, оскільки зменшення симпатичного впливу супроводжується погіршенням процесу активної релаксації міокарда [14]. Проте на доповнення до сповільнення ЧСС (подовження діастолі і збільшення періоду діастолічного наповнення) переважають такі позитивні властивості  $\beta$ -АБ: здатність ефективно знижувати АТ, зменшувати ішемію міокарда, сприяти регресу ГЛШ і протидіяти надмірній адренергічній стимуляції, яка виникає при ХСН. Особливо показані за наявності гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця (ІХС) чи аритмії [22]. Існують докази, що  $\beta$ -АБ підвищують діастолічний резерв серця за рахунок підвищення скоротливої здатності передсердь за результатами навантажувальних проб. Серед  $\beta$ -АБ лише такі препарати, як карведілол, бісопролол, метопрололу сукцинат, небіволол, є препаратами першого вибору у хворих із ХСН та ЦД за відсутності протипоказань [4]. Лікування розпочинають з їх мінімальних доз, які в подальшому титрують кожні 2–4 тижні до досягнення цільової або максимально переносимої дози [18]. Окремих досліджень щодо застосування  $\beta$ -АБ при лікуванні ДСН у хворих на ЦД 2-го типу не проводилося.

**ІАПФ та БРА** впливають на релаксацію міокарда і його податливість через інгібування продукції ангіотензину II чи блокування його рецепторів. Внаслідок цього зменшується відкладання колагену в інтерстиції та фіброз міокарда, покращуються його еластичні характеристики. Позитивний вплив на ДСН зумовлений характерним для ІАПФ зниженням тиску наповнення ЛШ, посиленням дії вазодилатуючих простагландинів. ІАПФ є лікарськими засобами першого ряду в лікуванні хворих на ЦД із симптомною чи безсимptomною ХСН з метою зменшення дисфункції ЛШ [21]. За даними досліджень PER-CHF, Val-HeFT, MISCHF покращення показників трансмітрального кровотоку спостерігалося ще в термін 10–16 тижнів до статистично значущого регресу ГЛШ [38].

У дослідженні MICRO-HOPE ІАПФ раміприл у пацієнтів із ЦД знижував ризик розвитку ХСН на 20% [19]. Рекомендовані препарати з доведеним у великих рандомізованих дослідженнях впливом на прогноз пацієнтів із ХСН (еналаприл, каптоприл, лізиноприл, раміприл, трандолаприл) слід призначати у мінімальних дозах, які збільшують до цільових протягом кількох тижнів.

Ефекти впливу БРА багато в чому схожі з ІАПФ. У дослідженні I-PRESERVE ірбесартан та кандесартан в одній із гілок дослідження CHARM не засвідчили суттєвого позитивного впливу на смертність. Однак кандесартан у дослідженні CHARM однаково ефективно знижував ризик кардіоваскулярної смерті і частоту госпіталізації з приводу ХСН у хворих на ЦД, так і без нього [17]. Вальсартан у дослідженні Val-HeFT сприяв значному зниженню летальності як серед хворих не діабет, так і у осіб без ЦД [9]. Питання щодо застосування БРА у пацієнтів з ДСН вирішується індивідуально і потребує подальшої перевірки у відповідних контрольованих дослідженнях. Правила призначення і титрування дози БРА такі ж самі, що й для ІАПФ. Можливі прояви побічної дії БРА, аналогічні таким при прийомі ІАПФ, за винятком кашлю. Ефективність щодо лікування ХСН доведена для кандесартану, валсартану і лозартану.

**Діуретики.** Зважаючи, що застій в малому колі кровообігу відіграє важливу роль в патогенезі ДСН, показане використання сечогінних препаратів, які ефективно зменшують внутрішньосудинний об'єм рідини, послаблюють задишку і запобігають загостренню ДСН. Хоча діуретики допомагають контролювати АТ, сприяють регресу ГЛШ і зменшують жорсткість ЛШ, деякі пацієнти з ДСН чутливі до зменшення переднавантаження, і в них може виникнути гіпотензія або тяжка преренальна азотемія. Внутрішньовенне введення діуретиків слід застосовувати лише для полегшення гострих симптомів. При ХСН перевага, як правило, надається петльовим діуретикам (торасемід, фуросемід) [10]. Підтримуюча фаза терапії сечогінними полягає у регулярному прийомі діуретика (за необхідності – комбінації діуретиків) у режимі, який забезпечує підтримання еуволемічного стану, досягнутого впродовж активної фази лікування (основний критерій підтримання такого стану – стабільна маса тіла). Оптимальний підхід передбачає визначення самим хворим своєї маси тіла з подальшим консультуванням лікаря [21, 50].

Використання тіазидних діуретиків у лікуванні ДСН в певних випадках обмежене, враховуючи часту наявність хронічного захворювання нирок і зниженої швидкості клубочкової фільтрації. Крім того, тіазидні діуретики менш безпечні через ризик підвищення рівня глюкози та погіршення стану вуглеводного обміну внаслідок пригнічення секреції інсуліну [21, 50].

Гормон альдостерон сприяє розвитку фіброзу міокарда і як наслідок – діастолічній жорсткості. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМКР) можуть бути ефективними завдяки здатності сповільнювати експансію колагену, зменшувати ГЛШ та фіброз міокарда. Механізм дії АМКР полягає не лише у конкурентній блокаді несприятливих впливів альдостерону на рівні рецепторів у різних органах і системах, а й у гальмуванні біосинтезу цього гормону. АМКР спіронолактон вивчали у великому клінічному дослідженні RALES, результати якого засвідчили зниження смертності, пов'язаної з ХСН. Однак специфічні ефекти спіроно-

лактону при ДСН невідомі. Результати дослідження TOPCAT показали значне зниження частоти госпіталізацій з приводу ХСН зі збереженою ФВ ЛШ на фоні використання спіронолактону [44]. Європейські рекомендації дозволяють використовувати АМКР при декомпенсованій ХСН у хворих на ЦД як доповнення лікування ІАПФ, б-АБ, петльовими діуретиками [21].

**Блокатори кальцієвих каналів** – препарати з потенційно сприятливим впливом на ДСН. Однією з важливих причин ДСН є недостатньо швидке видалення іонів кальцію з саркоплазми кардіоміоцитів, що, як припускають, може бути скориговано призначенням антагоністів кальцію [27]. Було засвідчено, що БКК безпосередньо поліпшують діастолічну функцію і сприяють релаксації міокарда шляхом зниження концентрації кальцію в цитоплазмі або опосередковано через зниження АТ, зменшення ішемії міокарда чи запобігання їй внаслідок зниження потреби міокарда в кисні, сприяння регресу ГЛШ і сповільнення ЧСС. Рекомендуються тривалодіючі дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (наприклад, амлодіпін, фелодипін, лацидипін) для контролю АТ і стенокардії, коли б-АБ протипоказані або неефективні. Великі рандомізовані клінічні дослідження не засвідчили, що БКК знижують смертність у пацієнтів з ізольованою ДСН [28]. У пацієнтів з ДСН та ЦД дослідження ефективності лікування блокаторами кальцію не проводилося.

**Вазодилататори** (наприклад, нітрати) можуть бути корисними, оскільки знижують переднавантаження і мають протішемічну дію, особливо при неможливості використання ІАПФ. Проте вони можуть погіршити серцевий викид і не впливають на регрес ГЛШ [8]. Дозування найбільш поширених препаратів залишається стандартним за умови хорошої переносимості пацієнтами.

**Дигоксин.** Точна роль дигоксину при лікуванні пацієнтів з ДСН не визначена. Дигоксин може чинити шкідливий вплив у пацієнтів похилого віку з ГЛШ і при гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії. Дослідження TREAT-AF засвідчило підвищення ризику смерті протягом найближчих 3 років на 20% у хворих і вперше діагностованою ФП, яким призначали дигоксин. Препарат може використовуватися у пацієнтів із симптомною ХСН та ФП для контролю ЧСС, у хворих з симптомною чи асимптомною ХСН (ФВ ЛШ менше 40%) та синусовим ритмом для покращення скоротливості серця і самопочуття хворих, також для зниження ризику госпіталізацій через прогресування ХСН [33]. Дотепер часу широкомасштабних досліджень із вивчення ефективності дигоксину у хворих на ЦД не було проведено.

Ефективність багатьох **статинів** щодо зменшення кардіоваскулярного ризику у хворих на ХСН доведена в дослідженнях CARE, OPTIMAAL, ASCOT-LLA, SCD-HeFT [41]. Якщо статини були призначені пацієнту з наявною ІХС, терапія може і повинна бути безпечно продовжена при виникненні симптомів ХСН. Доведена ефективна доза розувастатину – 10 мг на добу. У дослідженні TNT продемонстровано здатність аторвастатину зменшувати частоту госпіталізацій з приводу декомпенсації ХСН у хворих з ІХС та ЦД. Відмічали більшу ефективність високих доз (80 мг на добу), ніж малих (10 мг на добу) [24]. Загальновізнана користь плейотропних ефектів статинів у комплексному лікуванні хворих на ЦД та ХСН: вплив на міокардіофіброз, жорсткість міокарда, які є невід’ємними патогенетичними складовими ДСН і підґрунтям концентричної ГЛШ [15].

Коли зниження ЧСС не можливо досягнути шляхом призначення б-АБ, слід пам’ятати про інгібітори **If-каналів**. У дослідженні SHIFT розглядався вплив івабрадину в підгрупах хворих з ХСН незалежно від наявності ЦД, де він показав себе кращим, ніж плацебо [31]. Тому, як підтверджує дослідження BEAUTIFUL, івабрадин слід призначати хворим із ХСН II–IV ФК з синусовим ритмом, ФВ ЛШ менше 40% та ЧСС більше 70 уд./хв на додаток до основної терапії (включно з б-АБ) для зниження ризику суми смертей та госпіталізацій, зумовлених декомпенсацією ХСН [7]. Дослідження SIGNIFY показало збільшення ризику смерті від ускладнень ССЗ або розвиток несмертельного ІМ у підгрупі хворих зі стенокардією за відсутності ознак ХСН, яким призначався івабрадин [35].

**Нові пероральні антикоагулянти (НОАК) та антагоністи вітаміну К (АВК)** показані хворим ХСН з постійною, персистуючою та пароксизмальною формами ФП за наявності факторів ризику тромбоемболії, тромбами в порожнинах серця. Прийом АВК (варфарин) має супроводжуватися регулярним моніторингом міжнародного нормалізаційного співвідношення (МНС), яке має підтримуватися у межах 2,0–3,0, а у хворих з протезованими клапанами серця – 2,5–3,5. Лікування НОАК такими препаратами, як прямі інгібітори Ха-фактора (епіксабан, ривароксабан) та прямі інгібітори тромбіну (дабігатран), на відміну від АВК (варфарин) не потребують лабораторного контролю показників згортання крові [50].

**Антитромбоцитарні засоби.** Ацетилсаліцилова кислота та інгібітори рецепторів P2Y<sub>12</sub> (тікагрелор, прасугрел), тієнопіридини (клопідогрель) – в комбінації або окремо – показані хворим із ХСН на фоні ІХС з гострим коронарним синдромом, перкутаними втручаннями, стенокардією – відповідно до чинних стандартів лікування зазначених категорій пацієнтів [27].

В останні роки принципово новими методами лікування ДСН стало використання апаратних та електрофізіологічних методів лікування, особливо ресинхронізації та програмованої кардіостимуляції. Кардіоресинхронізуюча терапія рекомендована для зменшення смертності та покращення клінічної симптоматики пацієнтам з ХСН II–IV класів за NYHA та ФВ ЛШ <30–35% на фоні фармакотерапії, оскільки шлуночкова асинхронія може сприяти прогресуванню дисфункції ЛШ [50].

## Контроль глікемії

Ефективне лікування ДСН у пацієнтів з ЦД 2-го типу залежить, безумовно, від контролю глікемії. Відомо, що зниження рівня HbA<sub>1c</sub> до нормального значення (6,0–7,0%) сприяє зниженню частоти і тяжкості мікросудинних ускладнень [25]. За результатами досліджень ADVANCE, ACCORD це дозволить уникнути багатьох ускладнень або небажаних ефектів лікування, таких як тяжка гіпоглікемія, що збільшують ризик серцево-судинних ускладнень та інших захворювань у хворих на ЦД 2-го типу [1, 34].

**Пероральні цукрознижуючі препарати.** Безпека та користь застосування метформіну при тяжкій ХСН, поєднаній з ЦД, порівняно з іншими пероральними антидіабетичними препаратами та інсуліном вивчена у цілій низці досліджень [45]. Позитивний вплив на клінічні наслідки у пацієнтів з ХСН та ЦД може бути обґрунтований його внутрішніми додатковими властивостями, такими як здатність до редукції рівня загального холестерину та холестерини-

ну ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ), концентрації в плазмі крові альдостерону, С-реактивного протеїна, фактора Вілебранда, індексу HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance). Також у метформіну виявлено деякий антикоагуляційний потенціал, що має клінічне значення [37]. Водночас Американська діабетична асоціація (ADA) вказує, що бігуаніди протипоказані хворим на ЦД з ХСН у зв'язку з можливістю розвитку метаболічного ацидозу [3]. Гіпоглікемізуючі лікарські засоби з групи похідних сульфонілсечовини широко застосовуються у пацієнтів з ЦД, також і з ХСН. Як показали результати дослідження UKPDS, використання даної групи препаратів не збільшує ризик розвитку ХСН [5]. Однак згідно з останніми даними не рекомендовано застосування похідних сульфонілсечовини у вигляді монотерапії. Тіазолідиндіони (глітазони) в останні роки теж широко застосовуються для контролю глікемії у хворих на ЦД 2-го типу [29]. Найкращого глікемічного контролю було досягнуто при використанні розиглітазону порівняно з метформіном та глібенкламідом у дослідженні S.E. Kahn та співавторів (2006) [26]. Проте через властивість затримувати рідину в організмі глітазони можуть суттєво погіршувати перебіг ХСН. Тому вони не рекомендовані пацієнтам із вираженою застійною ХСН (III–IV класи за NYHA), особливо у поєднанні з інсуліном ризик застійних явищ зростає, як показали результати дослідження RECORD [40]. Проте у консенсусі ADA та EASD (2012) визнано, що користь від призначення глітазонів перевищує ризик їх побічних ефектів [3].

Використання більш сучасних цукрознижуючих препаратів – інгібіторів ферменту діпептидилпептидази-4 (інгібітори ДПП-4), а саме саксагліптину, порівняно з плацебо збільшувало частоту госпіталізацій з приводу декомпенсації ХСН [60]. Проте використання інших інгібіторів ДПП-4, а саме алогліптину та ситагліптину продемонструвало хороший цукрознижувальний ефект без негативного впливу на серцево-судинний ризик [2, 16]. Позитивний ефект відмічено і при застосуванні емпагліфлозину (інгібітора натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу – SGLT2) у дослідженні EMPA-REG OUTCOME: зниження ризику смерті та частоти госпіталізацій з приводу ХСН було більш статистично вагомим, ніж у групі плацебо [12]. Однак чітких рекомендацій щодо застосування цього ряду препаратів у хворих на ЦД з супутньою ХСН ще немає.

**Інсулін.** Позитивні ефекти інсуліну при ХСН ґрунтуються на зниженні рівня глюкози крові та збільшенні міокардіального кровообігу, що, в свою чергу зумовлює зменшення ознак дисфункції ЛШ, зменшення його розмірів та зростання скоротливої здатності [11]. Проте в ряді досліджень відмічали статистично обґрунтоване підвищення ризику загальної та кардіоваскулярної смертності в групі пацієнтів, які отримували інсулін з приводу ЦД, на противагу тим, хто лікувався за допомогою дієти, метформіну і/або препаратів сульфонілсечовини [39].

Отже, арсенал лікарських засобів, які дають можливість тримати під контролем основні симптоми ХСН, в тому числі ДСН, є досить великим. Серед них – добре вивчені і рекомендовані до застосування більшістю міжнародних настанов – ІАПФ, БРА, діуретики, БКК, β-АБ. Можуть бути корисними в певних клінічних ситуаціях – інгібітори Іf-каналів, НОАК, АВК. Підхід до призначення тих чи інших препаратів має бути індивідуалізованим, з урахуванням

тяжкості перебігу, об'єктивних даних пацієнта (АТ, ЧСС, ознаки застою рідини), наявності коморбідної патології тощо.

У лікуванні хворих із ХСН та супутнім ЦД 2-го типу незаперечні докази ефективності належать пероральним цукрознижуючим препаратам: метформіну (обережно при ознаках метаболічного ацидозу) та похідним сульфонілсечовини, які визнані безпечними. Серед нових цукрознижуючих препаратів заслуговують на увагу ситагліптин та алогліптин із групи інгібіторів ДПП-4, що не виявляють негативного впливу на серцево-судинний ризик. На теперішній час особлива увага звернена на інгібітори SGLT2 (емпагліфлозин), оскільки вони знижують ризик смерті та частоту госпіталізацій з приводу ХСН. Тіазолідиндіони не рекомендовані пацієнтам із ХСН (III–IV класи за NYHA). Інсулін слід призначати при загостренні перебігу або при неможливості досягти нормоглікемії іншими засобами, однак його дійсна роль щодо позитивного впливу на ХСН не встановлена.

## Список використаної літератури

1. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group, H.C. Gerstein, M.E. Miller et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358 (24). – P. 2545–2559.
2. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes / W.B. White, Ch.P. Cannon, S.R. Heller et al. for the EXAMINE Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 1327–1335.
3. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia 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) / S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse et al. // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35 (6). – P. 1364–1379.
4. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of largescale clinical trials / S.J. Haas, T. Vos, R.E. Gilbert et al. // *Am. Heart J.* – 2003. – Vol. 146. – P. 848–853.
5. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study / I.M. Stratton, A.I. Adler, H.A. Neil et al. // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321 (7258). – P. 405–412.
6. Auriogemma G.P., Gaasch W.H. Clinical practice. Diastolic heart failure // *N. Engl. J.* – 2004. – Vol. 351 (11). – P. 1097–1105.
7. Beautiful investigators ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / K. Fox, L. Ford, P.G. Steg et al. // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372. – P. 807–816.
8. Clinical correlates of isolated left ventricular diastolic dysfunction among hospitalized older heart failure patients / A. Ahmed, N.C. Nanda, M.T. Weaver et al. // *Am. J. Geriatr. Cardiol.* – 2003. – Vol. 12. – P. 82–89.
9. Cohn J.N., Tognoni G. for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure (Val-HFT) // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1667–1675.
10. Cos n J., D ez J. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // *Eur. J. Heart Fail.* – 2002. – Vol. 4 (4). – P. 507–513.
11. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II / J.A. Beckman, F. Paneni, F. Cosentino, M.A. Creager / *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34 (31). – P. 2444–2452.
12. Diastolic heart failure and left ventricular diastolic dysfunction: what we know, and what we don't know! / R.L. Shammah, N.U. Khan, R. Nekkanti, A. Movahed // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 115 (3). – P. 284–292.
13. Dunlay S.M., Pereira N.L., Kushwaha S.S. Contemporary strategies in the diagnosis and management of heart failure // *Mayo Clin. Proc.* – 2014. – Vol. 89 (5). – P. 662–676.
14. Effect of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy / S. Chio, G. Magrini, A. Serio et al. // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 27. – P. 562–568.
15. Effect of Rosuvastatin on Repeat Heart Failure Hospitalizations. The CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) / J.K. Rogers, P.S. Jhund, A. Perez et al. // *JCHF.* – 2014. – Vol. 2 (3). – P. 289–297.
16. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / J.B. Green, M.A. Bethel, P.W. Armstrong et al. on behalf of the TECOS Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373. – P. 232–242.



17. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial / S. Yusuf, M.A. Pfeffer, K. Swedberg et al. // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 777–781.
18. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new on-set diabetes in patients with chronic heart failure data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET) / C. Torp-Pedersen, M. Metra, A. Charlesworth et al. // *Heart*. – 2007. – Vol. 93. – P. 968–973.
19. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials / P.G. Shekelle, M.W. Rich, S.C. Morton et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1529–1538.
20. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes / B. Zinman, Ch. Wanner, J.M. Lachin et al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2015, Sept. 17. – doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
21. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / Task Force Members, Rydén L., Grant P.J. et al. // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34 (39). – P. 3035–3087.
22. Factors influencing survival in patients with diastolic heart failure in Olmsted County, Minn / H.H. Chen, J.B. Lainchbury, M. Senni, M.M. Redfield // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. II412.
23. Features of cardiac remodeling, associated with blood pressure and fibrosis biomarkers, are frequent in subjects with abdominal obesity / R. Eschalier, P. Rossignol, A. Kearney-Schwartz et al. // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 63 (4). – P. 740–746.
24. For the Treating to New Targets Investigators. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study / J. Shepherd, P. Barter, R. Carmena et al. // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 1220–1226.
25. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes // C. Iribarren, A.J. Karter, A.S. Go et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103 (22). – P. 2668–2673.
26. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy / S.E. Kahn, S.M. Haffner, M.A. Heise et al. ADOPT Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355 (23). – P. 2427–2443.
27. Gupta A., Ghimire G., Hage F.G. Guidelines in review: 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure // *J. Nucl. Cardiol.* – 2014. – Vol. 21 (2). – P. 397–399.
28. Gutierrez C., Blanchard D.G. Diastolic heart failure: challenges of diagnosis and treatment // *Am. Fam. Physician*. – 2004. – Vol. 69. – P. 2609–2616.
29. Haberbusch W. Effects of thiazolidinediones on dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. Are all equally vasoprotective? // *Herz*. – 2007. – Vol. 32 (1). – P. 51–57.
30. Hogg K., Swedberg K., McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 317–327.
31. HR as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between HR and outcomes in a randomised placebo-controlled trial / M. Böhm, K. Swedberg, M. Komajda et al. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376 (9744). – P. 886–894.
32. <http://www.unian.ua/society/719422-tsukroviy-diabet-virok-dlya-gromadyan-bidnih-krajin.html>.
33. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study / M.P. Turakhia, P. Santangeli, W.C. Winkelmayr // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64 (7). – P. 660–668.
34. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / ADVANCE Collaborative Group, A. Patel, S. MacMahon, J. Chalmers et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2560–2572.
35. Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure / K. Fox, I. Ford, Ph.G. Steg, M.D. et al. for the SIGNIFY Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371 (12). – P. 1091–1099.
36. Kovacs S.J., Meisner J.S., Yellin E.L. Modeling of diastole [published correction appears in *Cardiol Clin* 2000;18: following table of contents] // *Cardiol. Clin.* – 2000. – Vol. 18. – P. 459–487.
37. Metformin-pioglitazone and metformin-rosiglitazone effects on non-conventional cardiovascular risk factors plasma level in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome / G. Derosa, A. D'Angelo, P.D. Ragonesi et al. // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2006. – Vol. 31 (4). – P. 375–383.
38. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study / J.G. Cleland, M. Tendera, J. Adamus et al. On behalf of the PEP investigators // *Eur. J. of Heart Fail.* – 1999. – Vol. 3. – P. 211–217.
39. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) / H. Gerstein, S. Yusuf, M.C. Riddle et al. Origin Trial Investigators // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 155 (1). – P. 26–32.
40. RECORD Study Group Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis / P.D. Home, S.J. Pocock, H. Beck-Nielsen et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357 (1). – P. 28–38.
41. Redistribution of heart failure as the cause of death: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / M.L. Snyder, S.A. Love, P.D. Sorlie et al. // *Popul. Health Metr.* – 2014. – Vol. 12 (1). – P. 10.
42. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial – lipid-lowering arm (ASCOT-LLA) / P.S. Sever, N.R. Poulter, B. Dahlöf et al. // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 1151–1157.
43. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / B.M. Scirica, D.L. Bhatt, E. Braunwald et al. for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 1317–1326.
44. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction / B. Pitt, M.A. Pfeffer, S.F. Assmann et al., TOPCAT Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370 (15). – P. 1383–1392.
45. Scheen A.J. ADOPT study: which first-line glucose-lowering oral medication in type 2 diabetes? // *Rev. Med. Liege*. – 2007. – Vol. 62 (1). – P. 48.
46. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update / G.A. Nichols, C.M. Gullion, C.E. Koro et al. // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 1879–1884.
47. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis / Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1750–1757.
48. van Linthout S., Miteva K., Tschöpe C. Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells // *Cardiovasc. Res.* – 2014. – Vol. 102 (2). – P. 258–269.
49. Амбросова Т.Н., Ащелулова Т.В., Смирнова В.И. Нейрогормональные антагонисты в лечении сердечной недостаточности с низкой фракцией левого желудочка // *Укр. мед. часопис*. – 2015. – №3 (107), V/VI. – С. 65–68.
50. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (скорочений варіант). – Асоціація кардіологів України, Українська Асоціація Фахівців з серцевої недостатності, 2012. – 53 с.
51. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Хронічна серцева недостатність у хворих на цукровий діабет: прості розв'язання непрості проблеми // *Ліки України*. – 2009. – №10 (136). – С. 70–75.

## Резюме

### Современные подходы в лечении больных с диастолической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом

В.А. Скибчик, О.Ю. Молчок

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

В статье проанализированы современные аспекты лечения больных диастолической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом с учетом возможностей влияния на улучшение выживаемости таких пациентов.

**Ключевые слова:** диастолическая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет

Статья надійшла: 30.11.2015

## Summary

### Modern approaches to the treatment of patients suffered from diastolic heart failure with diabetes

V.A. Skybchyk, O.Y. Molchko

Danylo Halysky Lviv National Medical University

In the article the modern aspects of the treatment of patients suffered from diastolic heart failure with diabetes accordingly to the opportunities of influence on survival improvement in these patients was analyzed.

**Key words:** diastolic heart failure, chronic heart failure, diabetes

Received: 30.11.2015