



**Проф. Л.В. Журавльова,
доц. Н.В. Сокольнікова,
ас. Т.А. Рогачова**

Харківський національний медичний університет,
м. Харків

Сучасні уявлення про патогенез і лікування хронічної серцевої недостатності: фокус на метаболічний синдром і його наслідки

Роль ожиріння у розвитку структурного ремоделювання міокарду

Дослідження показали, що наявність ожиріння ($IMT > 30 \text{ кг / м}^2$) збільшує ризик розвитку ХСН в 2 рази навіть за умов корекції інших факторів ризику і адекватного лікування супутніх захворювань [13]. У пацієнтів з помірним і важким ожирінням ($IMT > 35 \text{ кг / м}^2$) до того ж спостерігається переважання правих камер серця і легенева гіпертензія, пов'язані зі зменшенням дихальної експерсії легенів і хронічною гіпоксемією [14]. При ожирінні навіть на тлі нормального артеріального тиску виникають структурні зміни серця: ексцентрична гіпертрофія, підвищення маси міокарду і збільшення кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка (ЛШ), при цьому, систолічна функція ЛШ зберігається або лише слабо погіршується [12]. Ектопічне накопичення жиру в епікарді і перикарді корелює з вираженістю структурного ремоделювання міокарду і підвищенням ризику серцево-судинних подій [13]. Надмірна товщина перикардального жиру незалежно корелює з підвищеною масою міокарду ЛШ, а ектопічне відкладення жиру в міокарді асоціюється з дилатацією камер серця [14].

Роль вісцерального ожиріння в розвитку метаболічних порушень міокарду

МС характеризується надмірним накопиченням вісцерального жиру, що є основною причиною розвитку метаболічних порушень, які незалежно

пов'язані з високим ризиком розвитку ХСН, артеріальної гіпертензії і ЦД-2 [9]. Ектопічна жирова тканина серця має негативні метаболічні ефекти на міокард: зниження синтезу захисних адіпокінів, підвищення синтезу прозапальних і профібротичних цитокінів, локальна гіперактивація ренін — ангіотензин — альдостеронової та симпатико-адреналової систем [12]. Внутрішньочеревна вісцеральна жирова тканина є джерелом синтезу прозапальних цитокінів IL-6 і TNF- α , які викликають метаболічні порушення і структурні зміни органів-мішеней [11]. Доведений зв'язок підвищення IL-6 з розвитком гіпертрофії і діастолічної дисфункції міокарду лівого шлуночка, а підвищення TNF- α — не тільки з розвитком гіпертрофії міокарда, а і апоптозом кардіоміоцитів, ділятцією і зниженням систолічної функції лівого шлуночка [12]. Окрім того, вісцеральна жирова тканина є джерелом синтезу інгібітору активатора плазміногену типу 1 (PAI-1), що є фактором розвитку тромботичних захворювань, включаючи інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, тромбоемболію легеневої артерії [10]. Накопичення саме вісцеральної, а не підшкірної жирової тканини відіграє провідну роль у розвитку ІР і проатерогенної дисліпідемії. Для центрального ожиріння характерні постпрандіальна гіперінсулінемія і гіпертригліцеридемія, надмірне підвищення ВЖК в плазмі крові при стресі і переїданні, що викликає ІР і підвищений ризик серцево-судинних захворювань. Рівні сироваткових тригліцеридів (ТГ) є провідним предиктором атеросклеротичного серцево-судинного захворювання при ЦД-2, прогностична сила їх перевищує рівні ЛПНЩ і HbA1c. Дове-

дено, що збільшення обхвату талії за рахунок вісцерального ожиріння асоціюється з ІР, підвищенням рівнів прозапальних адіпокінів — лептину, резистину і вісфатину, порушенням синтезу і біодоступності NO, зниженням греліну — гормону кишечника, який зменшує окисний стрес, активність симпато-адреналової системи і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [12]. Окрім того, вісцеральна жирова тканина виробляє надлишок ангіотензину-II, який порушує функцію рецепторів інсуліну, підсилює окисний стрес, активує механізми розвитку фіброзу та апоптозу в міокарді та інших життєво важливих органах, надмірно підвищує тонус судин, стимулює продукцію мінералокортикоїдів, а також опосередковано сприяє хронічній гіперактивації адренергічної системи і затримці рідини та натрію у тканинах [13]. Всі вказані зміни незалежно пов'язані з підвищенням ризиком розвитку ХСН і негативно впливають на прогноз [14].

Роль гіперінсулінемії і ІР в розвитку ХСН

ІР, підтверджена підвищенням індексу НОМА-IR, спостерігається у 60% хворих на ХСН, а поширеність ЦД-2 серед пацієнтів з ХСН становить 30%-40% [1]. Як показують результати багатьох досліджень, ІР і гіперінсулінемія негативно впливають на функцію судин, викликають метаболічне та структурне ремоделювання міокарду, яке призводить до розвитку і прогресування ХСН, пов'язані з підвищенням серцево-судинної смертності незалежно від інших факторів ризику [5, 7]. Гіперінсулінемія має значну пряму кореляцію з несприятливими ехокардіографічними ознаками ХСН: розширенням лівого передсердя, підвищенням маси міокарду лівого шлуночка і змінами трансмітральної швидкості кровотоку [3]. ІР та гіперглікемія пригнічують функцію ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), наслідком цього є зниження мікросудинного кровотоку, дефіцит антиагрегантної і протизапальної дії NO. Хронічне погіршення кровопостачання міокарду через дефіцит NO на тлі ендотеліальної дисфункції виникає незалежно від розвитку атеросклерозу і сприяє прогресуванню ХСН [6].

Інсулін має дві основні групи периферичних ефектів на органи і тканини [2]. До першої групи відносяться метаболічні і трофічні ефекти: збільшення проникності плазматичних мембран для глюкози за допомогою протеїна-переносника GLUT-4 і збільшення кровотоку за рахунок активації ендотеліальної синтази оксиду азоту eNOS і збільшення синтезу NO, а друга група представляє собою анаболічні ефекти: група прозапальних і подібних до фактору росту внутрішньоклітинних сигнальних шляхів мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК), що контролюють транскрипцію генів, метаболізм, проліферацію та апоптоз клітин [3]. Вісцеральне ожиріння викликає ІР, при якій пригнічується метаболічний шлях і підсилюється шлях МАРК [2-4]. На тлі гіперінсулінемії і ІР гіперактивація шляху МАРК викликає запалення, вазоконстрикцію, проліферацію

гладком'язових клітин судин, гіпертрофію і фіброз міокарду, порушення функції ендотелію, апоптоз міокардіальних та ендотеліальних клітин, таким чином викликаючи розвиток ХСН [2].

Окрім того, ІР характеризується зниженням кількості мітохондрій і синтезу АТФ, що викликано зниженням активності GLUT-4 і NO. Перенесення GLUT-4 на клітинну мембрану під дією інсуліну запроваджує поглинання глюкози міокардом і тканинами скелетних м'язів. У скелетних м'язах і підшкірній жировій тканині NO розширює судини і додатково збільшує активність GLUT-4 [3, 5]. ІР пригнічує використання глюкози — найбільш ефективного субстрату для синтезу АТФ. При цьому компенсаторно збільшується використання вільних жирних кислот (ВЖК). В умовах ендотеліальної дисфункції, через дефіцит судинорозширюючого, антиагрегантного і протизапального ефекту NO, порушується мікроциркуляція в дрібних судинах, що веде до дефіциту кисню. Процес окислення ВЖК потребує значно більше кисню ніж глюкоза. В умовах дефіциту кисню ВЖК окислюються неповністю, що призводить до суттєвого зниження синтезу АТФ і утворення цитотоксичних проміжних метаболітів, церамідів і діацилгліцеридів, які погіршують функцію кардіоміоцитів і сприяють їх апоптозу [4, 6]. Енергетичний дефіцит міокарду через порушення синтезу АТФ разом зі зниженням мікросудинного кровотоку на тлі дефіциту NO і судинного запалення призводять до порушення діастолічної функції і розвитку фіброзу міокарду, що є основою ХСН і сприяє розвитку аритмій [5].

Роль нейрогормональної активації в розвитку ХСН

Гіперінсулінемія і ІР, характерні для МС і ЦД-2, викликають хронічну гіперактивацію симпато-адреналової (СНА) і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем (РААС), вираженість яких корелює з показниками компенсації ЦД-2, особливо рівнем HbA1c, і вираженістю ІР, на яку вказує значення індексу НОМА-IR [7]. Інша назва цього процесу — нейрогормональна активація. При цьому виникає хронічне перевантаження міокарду об'ємом і тиском, яке призводить до гіпертрофії, діастолічної дисфункції і активації прозапальних і профіброзних процесів в міокарді [4, 11]. Міокард відповідає на перевантаження збільшенням сили і частоти серцевих скорочень, що призводить до збільшення потреби міокарду в кисні і АТФ [9]. Але наявність ІР викликає зниження мікросудинного кровотоку зі зменшенням постачання кисню шляхом пригнічення синтезу NO, а також порушення використання глюкози міокардом, що веде до зниження синтезу АТФ. Таким чином, надмірна нейрогормональна активація призводить до енергетичного дефіциту і погіршення кровопостачання міокарду і потребує корекції не тільки за допомогою відповідних медикаментозних препаратів, але і за допомогою модифікації способу життя [8]. Таким чином, гіперінсулінемія і ІР викликають такі добре відомі кардіологічні синдроми,

як артеріальна гіпертензія, резистентна тахікардія, які додатково ведуть до негативних метаболічних і структурних змін міокарду і приймають значну участь в патогенезі розвитку ХСН [5].

Внесок артеріальної гіпертензії в розвиток ХСН

Артеріальна гіпертензія (АГ) є відомим компонентом метаболічного синдрому [22]. Розвиток її в багатьому пов'язаний з надмірною нейрогормональною активацією — хронічною гіперактивацією симпатoadреналової (СНС) і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем (РААС) у відповідь на гіперінсулінемію і ІР [28, 29]. Звичайно, АГ виникає задовго до розвитку симптомної ХСН, але достатньо рано викликає латентні структурні зміни серця, які є предикторами майбутнього розвитку ХСН і погіршують прогноз. Механічне перевантаження міокарду при артеріальній гіпертензії (АГ) викликає структурне ремоделювання міокарду через надмірну нейрогормональну активацію, підвищення прозапальних цитокінів і профіброзних факторів росту [15]. Вищевказані патологічні процеси є основою розвитку ХСН при АГ. Для ранніх стадій АГ характерна асимптомна концентрична гіпертрофія ЛШ. При відсутності корекції способу життя і адекватного медикаментозного лікування, ремоделювання міокарду прогресує до розвитку симптомної СН із збереженою або зниженою фракцією викиду ЛШ [16]. Процес розвитку симптомної СН із збереженою фракцією викиду ЛШ характеризується фіброзними змінами позаклітинного матриксу, зниженням еластичності міокарду з погіршенням діастолічної функції. При гіперактивації шляхів апоптозу кардіоміоцитів виникає дилатація камер серця і зниження фракції викиду ЛШ [17].

Внесок дисліпідемій в розвиток ХСН

ІР і гіперінсулінемія є основної патогенетичною причиною розвитку проатерогенної дисліпідемії при МС і ЦД-2. Характерними рисами порушення ліпідного обміну при цьому є зниження рівнів ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), підвищення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові. Вказані зміни ліпідного профілю крові є не тільки проатерогенними, а також пов'язані із 40% підвищенням ризику розвитку СН [11]. У фізіологічних умовах інсулін пригнічує продукцію ЛПДНЩ печінкою і стимулює видалення ЛПДНЩ з кровотоку шляхом активації інсулінчутливої ліпопротеїніпази (ЛПЛ). При ІР і гіперінсулінемії збільшується печінковий синтез ЛПДНЩ, а видалення надлишкових проатерогенних ліпідів з організму зменшується через зниження активності ЛПЛ. Оптимальні рівні ЛПВЩ мають захисні ефекти проти розвитку СН: поліпшення функції ендотелію, зниження запалення та окисного стресу, але вони знижуються в умовах ІР і гіперінсулінемії [7, 8]. Рівні ТГ і ЛПДНЩ у сироватці крові тісно корелюють із ступенем гіперглікемії, гіперінсулінемії,

рівнем ВЖК в крові і обсягом вісцеральної жирової тканини [12, 32]. Для МС і ЦД-2 дуже характерно надмірне підвищення хіломікронів і ТГ в крові після прийому їжі, яке називається постпрандіальною гіперліпідемією і виникає через ІР ентероцитів [11]. Подібно до виробництва ЛПДНЩ у печінці, виробництво хіломікронів у кишечнику регулюється інсуліном та циркулюючими ВЖК, і значно підвищується при ІР і надлишку вісцеральної жирової тканини [32]. Харчове навантаження пальмітиновою кислотою (насичені жири), глюкозою, фруктозою збільшує синтез ХМ ентероцитами і збільшує вивільнення ХМ із депо, яке існує в ентероцитах у вигляді ліпідних крапель. В той же час, кишковий гормон глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) знижує вироблення і вивільнення ХМ з ентероцитами і таким чином зменшує постпрандіальну гіперліпідемію. Але доведено, що годування навіть здорових досліджуваних фруктозою нівелює цей ефект [32]. Стійке переїдання зі збільшенням споживання насичених жирних кислот, може спричинити кишкову ІР. При надлишковому споживанні насичених жирів у пацієнтів з ІР і ЦД-2 підвищуються сироваткові і тканинні цераміди, які порушують сигнальні шляхи інсуліну в м'язах, печінці та жировій тканині. Харчування з високим вмістом насиченого жиру не тільки індукує ІР і вісцеральне ожиріння, а також викликає резистентність до лептину, яка в свою чергу пригнічує стимульовану глюкозою секрецію GLP-1 [11]. Припинення переїдання має велике значення відновлення чутливості кишечника до інсуліну і для зменшення дисліпідемії. Так, було показано, що у пацієнтів з ожирінням і ЦД-2 рівень ТГ натщесерце та після їжі значно зменшився вже через 2 тижні після бариатричної операції, а площа під кривою ТГ у плазмі після їжі зменшилася на 60% порівняно з доопераційним рівнем. Постпрандіальна гіперглікемія, викликана як надмірним надходженням глюкози або фруктози у дванадцятипалу кишку суттєво підвищує постпрандіальний синтез і вивільнення ХМ і ТГ ентероцитами і сповільнює їх кліренс [22]. ЛПЛ, розташована в ендотелію судин, розщеплює хіломікрони і відіграє головну роль у видаленні їх надлишку з кровотоку [22-24]. Головним активатором ЛПЛ є інсулін, тому ІР зменшує активність цього ензиму, що сприяє гіперліпідемії [14]. Тому при МС і ЦД-2 рівні хіломікронів в крові суттєво підвищуються через ІР, як внаслідок надлишкової продукції в кишечнику, так і внаслідок зниженого катаболізму хіломікронів через пригнічення ЛПЛ [32]. Вищевказані патогенетичні ланки обґрунтовують, чому хворим на ХСН і ЦД-2 рекомендується обмежувати вміст насичених жирів в раціоні харчування. Треба зазначити, що заходи, які ефективно покращують чутливість до інсуліну, здатні також суттєво покращити ліпідний профіль крові. Доказаними мірами в цьому напрямку є втрата вісцерального жиру за рахунок дотримання рекомендацій з харчування, помірна аеробна фізична праця, використання ряду цукрознижуючих препаратів і препаратів для лікування ХСН, тому що нелікована

ХСН сама по собі викликає розвиток ІР [22-24]. Опосередковане статином інгібування синтезу холестерину спричиняло компенсаторне збільшення всмоктування холестерину за рахунок збільшення кишкової експресії білка Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). Тому поширеною додатковою терапією до статинів є езетиміб, який пригнічує NPC1L1 [32]. Метформін накопичується в слизовій оболонці тощої кишки людей і приймає участь в регуляції метаболічних процесів ентероцитів, зменшуючи постпрандіальний синтез і вивільнення ХМ, а також постпрандіальну гіпертригліцеридемію [22-24]. Відомо, що агоністи рецепторів GLP-1 знижують постпрандіальну гіпертригліцеридемію [32]. Після 6 місяців лікування ліраглутидом при ЦД-2 продукція ХМ після їжі значно зменшилася, а їх кліренс підвищився [22-24]. Таким чином, агоністи рецепторів GLP-1 здатні додатково знижувати серцево-судинний ризик за допомогою зменшення постпрандіальної гіперліпідемії.

Роль порушення обміну натрійуретичних пептидів в розвитку ХСН

Секреція натрійуретичних пептидів (НУП) ANP і BNP, які зберігаються разом у передсердних гранулах, є захисним механізмом у відповідь переваантаження камер серця об'ємом і тиском. Ішемія та гіпоксія міокарда також стимулюють секрецію ANP і BNP незалежно від розтягування міокарда [3]. ANP і BNP збільшують діурез і натрійурез, мають вазодилаторний ефект, знижують симпатичний тонус, пригнічують секрецію реніну і альдостерону, протидіють гіпертрофії та фіброзу міокарду, розвитку легеневої гіпертензії. Встановлено, що при ХСН ступінь підвищення ANP, BNP і глікозильованого proBNP корелює з тяжкістю захворювання [22]. Але пацієнти з ХСН мають підвищену частку малоактивних форм НУП в кровотоці, що сприяє зниженню їх ефективності, погіршує компенсаторні механізми і викликає прогресування ХСН [23]. Окрім того, при ХСН посилюється ферментативна інактивація НУП через посилення активності неприлізину [24]. Реакція органів-мішеней на НУП також зменшується через зниження чутливості і щільності периферичних рецепторів [29]. Крім того, при ХСН спостерігається гіперактивація РААС, САС і ендотеліну-1, які є антагоністами системи НУП [18]. Ендотеліальний натрійуретичний пептид CNP покращує як системний артеріальний тиск, так і дистальний артеріолярний і капілярний кровотік через опосередкований вазодилатаційний ефект, знижує запалення, регулюючи активність циркулюючих лейкоцитів і тромбоцитів [8]. У міокарді CNP має антигіпертрофічний і антифіброзний ефекти, а також ефект м'якого блокатору кальцієвих каналів L-типу, зменшуючи тахікардію, ризик тахіаритмій і діастолічної дисфункції [9]. Але продукція CNP порушується в умовах ІР, гіперінсулінемії і гіперглікемії.

Роль порушень синтезу і біодоступності NO в розвитку ХСН

У фізіологічних умовах інсулін викликає вазодилатуючий ефект, активуючи eNOS і зменшуючи тонус судинних гладком'язових клітин. NO збільшує використання глюкози як субстрату енергії в підшкірній жировій тканині і скелетних м'язах, стимулюючи перенесення її молекул через мембрани клітин за допомогою GLUT-4 і таким чином перешкоджає розвитку постпрандіальної гіперглікемії. Окрім того, NO має потужні захисні ефекти на стінки судин: судинорозширюючий, протизапальний, антитромботичний і антифіброзний ефекти [19]. NO знижує системний судинний опір, перешкоджає розвитку артеріальної гіпертензії і покращує мікроциркуляторний кровотік в міокарді та інших органах-мішенях. Тому відновлення синтезу NO, в тому числі за допомогою лікування ІР, гіперінсулінемії і гіперглікемії, є однією з важливих цілей лікування ХСН [20]. Вже 24 години декомпенсованої гіперглікемії вище 15 ммоль/л значно знижують трофічні судинні ефекти інсуліну, при цьому суттєво і тривало посилюється МАРК-шлях дії інсуліну, що призводить до росту атеросклеротичних бляшок, гіпертрофії гладком'язової оболонки судин. Тому запобігання декомпенсації гіперглікемії шляхом дотримання дієти, уникання переїдання, своєчасного прийому рекомендованих ліків, уникання фізичних і емоційних переваантажень, адекватного лікування супутньої патології дуже важливе для профілактики серцево-судинних ускладнень при МС і ЦД-2 [20].

Тому усі способи корекції способу життя і медикаментозні стратегії, що підвищують чутливість до інсуліну — опосередковано сприяють вазодилатації, покращенню макро- і мікроциркуляції, мають непрямий антитромботичний ефект, знижують рівень запалення і окисного стресу, зменшують ремоделювання міокарду і судин — а саме гіпертрофію, фіброз і апоптоз, покращують метаболізм і знижують дефіцит енергії в міокарді та інших органах-мішенях. Прикладами таких стратегій є гіпокалорійна дієта, помірні аеробні фізичні навантаження, використання метформіну, інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [20]. В той же час надмірне голодування чи переїдання, паління, зловживання алкоголем, кофеїном, надмірні фізичні і психоемоційні навантаження, дефіцит сну, використання неселективних В-блокаторів (атенолол), недигідропіридинових антагоністів кальцієвих каналів (верапаміл, ділтіазем), тіазидних діуретиків — знижують чутливість до інсуліну, а таким чином і ефективність лікування ХСН [18].

Оновлення клінічних рекомендацій з лікування ХСН

В найновіших рекомендаціях Американського коледжу кардіології і Європейського товариства кардіологів з профілактики і лікування ХСН велика увага надається патофізіологічним аспектам структурного

і метаболічного ремоделювання серця і можливостям їх корекції. Протягом останнього десятиліття були виявлені і досліджені нові патофізіологічні шляхи структурного і метаболічного ремоделювання серця при СН, пов'язані з МС. Окрім того, була створена нова класифікація СН, в якій велика увага надається структурній хворобі серця. Також були запропоновані і впроваджені нові ефективні методи лікування СН зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночку (СНзНФВ): комбінація інгібітору рецептору ангіотензину-2 та інгібітору неперилізіну (ARNI), інгібітору натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2), черезшкірна корекція набутих дегенеративних клапанних вад серця — мітральної регургітації, аортального стенозу тощо [21].

В той же час в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) з діагностики і лікування гострої і хронічної серцевої недостатності за 2021 рік була представлена зміна терміну «СН з фракцією викиду середнього діапазону» на термін «СН з м'яко зниженою фракцією викиду» (СНмзФВ) для опису пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) від 41% до 49%. Ретроспективні дослідження пацієнтів з фракціями викиду в діапазоні 40—50%, свідчать про те, що вони можуть отримати користь від лікування, яке призначається пацієнтам з ФВЛШ $\leq 40\%$ [22].

Американський коледж кардіології (ACC) та Американська асоціація серця (АНА) співпрацювали над створенням нової класифікації СН, яка доповнює класифікацію за NYHA.

Стадія А: Високий ризик розвитку СН, але відсутні структурні порушення серця і симптоми СН

Стадія В: Наявність структурних порушень серця, але симптоми СН відсутні

Стадія С: Наявність структурних порушень серця і симптомів СН

Стадія D: Рефрактерна серцева недостатність, що вимагає спеціалізованих втручань

Треба зазначити, що стадії В і С як правило відповідають Класу І за NYHA.

Останнє оновлення консенсусу Американського коледжу кардіології з оптимізації лікування ХСН пропонує наступні основні патофізіологічні цілі лікування гемодинамічно стабільної СНзНФВ:

1) Зниження активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) — за допомогою інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (і-АПФ) або блокатору рецепторів ангіотензину-2 (БРА-2), з додаванням антагоністу мінералокортикоїдних рецепторів (АМКР)

2) Зниження гіперактивності симпатoadреналової системи — за допомогою бета-блокатору

3) Підвищення ефектів натрійуретичних та інших судинорозширювальних пептидів за допомогою інгібіторів неперилізіну в комбінації з БРА-2 (сакубітріл+валсартан)

4) Лікування порушень вуглеводного обміну — за допомогою інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i)

5) Покращення вазодилатації і зменшення окисного стресу — за допомогою гідралазину, ізосорбиду динітрату

6) Нормалізація підвищеної частоти серцевих скорочень — за допомогою бета-блокатору, івабрадину

7) Симптоматичне полегшення застійної серцевої недостатності — петльові діуретики (торасемід, фуросемід), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон, еплеренон)

8) Зниження ризику раптової смерті при наявності шлуночкових аритмій високого ризику — імплантація кардіовертера-дефібрилятора

9) Корекція несинхронного скорочення шлуночків через порушення провідності — ресинхронізуюча терапія серця

10) Корекція дисфункції клапанів серця. Корекція важкої мітральної регургітації (ішемічної, дегенеративної і тієї, що виникла через порушення геометрії міокарду — дилатацію, аневризму або ексцентричну гіпертрофію лівого шлуночку) — хірургічне або черезшкірне відновлення мітрального клапана. Для зменшення смертності та поліпшення симптомів рекомендується своєчасне втручання при порушенні функції аортального клапана: транскатетерна імплантація аортального клапана (TAVI) або хірургічне протезування аортального клапана (SAVR).

11) Фізична кардіореабілітація — дозоване виконання аеробних вправ

Пацієнти з ХСН повинні проходити обстеження на наявність анемії та прихованого дефіциту заліза з повним аналізом крові, концентрацією феритину та насиченням трансферину в сироватці крові.

Сучасний стандарт медикаментозної терапії СНзНФВ в стадії С включає в себе комбінацію В-блокатору, інгібітору АПФ або блокатору рецепторів ангіотензину II + ARNI, антагоністу мінералокортикоїдних рецепторів та інгібітору натрійзалежного котранспортера глюкози — 2 [23].

Лікування МС

Для попередження розвитку і покращення перебігу ХСН необхідне оптимальне лікування МС шляхом дотримання здорового способу життя і медикаментозної корекції метаболічних порушень: вісцерального ожиріння, ІР, гіперінсулінемії, артеріальної гіпертензії, гіперглікемії і дисліпідемії [24]. Рациональне харчування без переїдання, помірна фізична активність без виснаження і уникнення надмірного стресу є досить ефективними для суттєвого зниження кількості вісцерального жиру і зменшення пов'язаних з ним метаболічних порушень, особливо ІР, гіперінсулінемії, гіперглікемії і дисліпідемії [25].

Якщо пацієнт з МС веде малорухливий спосіб життя, потрібно поступово збільшити фізичну активність, починаючи з 10 хвилин на день. Метааналіз клінічних досліджень показав, що помірні аеробні вправи здатні знизити кількість вісцерального жиру і покращити чутливість до інсуліну [26]. Корекція хронічного стресу, що є відомим тригером гіперак-

тивації SAC і PAAC, також дуже важлива для профілактики і лікування MC [23]. Розроблені клінічні рекомендації щодо лікування кожного з компонентів MC. Лікування гіперглікемії у пацієнтів з MC висвітлене у консенсусі Американської діабетичної асоціації (ADA) і Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) «Лікування гіперглікемії при цукровому діабеті 2 типу», опублікованому в 2018 році і його оновленні за 2019 рік [27]. Міжнародне товариство гіпертензії (ISH) в 2020 розробило оновлені клінічні рекомендації з лікування артеріальної гіпертензії [28, 29]. Для лікування дисліпідемії доцільно використовувати рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства атеросклерозу (EAS) 2019 року [30].

Лікування гіперглікемії при ЦД-2 у хворих на ХСН

В міжнародних клінічних рекомендаціях підкреслюється, що зниження рівнів глюкози в крові при ЦД-2 у хворих на ХСН має здійснюватися поступово і помірно, уникаючи гіпоглікемії. У великому когортному дослідженні важка гіпоглікемія в хворих на ЦД-2 була незалежно пов'язана зі збільшенням ризику виникнення ХСН [22-24]. Фактори ризику гіпоглікемії включають похилий вік, комбіновану терапію, лікування інсуліном або препаратами сульфонілсечовини, метиглінідами, зниження функції нирок і захворювання печінки [23]. Метформін знижує рівень глюкози в крові шляхом пригнічення глюконеогенезу в печінці і не несе високого ризику гіпоглікемії. Метформін рекомендований в якості препарату вибору, є безпечним для застосування у пацієнтів з СНЗнФВ [31]. Агоністи GLP-1, ліраглулід і ексенатид, пригнічують постпрандіальну секрецію глюкагону і мають відносно низький гіпоглікемії. Застосування комбінації похідних сульфонілсечовини з інсуліном знижує ризик гіпоглікемії в порівнянні з лікуванням лише інсуліном, оскільки застосування пероральних гіпоглікемічних засобів зменшує необхідну кількість інсуліну [22-24]. Нещодавнє дослідження DAPA-HF показало, що застосування дапагліфлозину покращує перебіг СНЗнФВ як при ЦД-2, так і за його відсутності, а саме: зафіксовано 30% зниження ризику планової госпіталізації з приводу погіршення ХСН, 57% зменшення ургентної госпіталізації з ХСН і 18% зменшення ризику серцево-судинної смерті. Ці результати призвели до затвердження дапагліфлозину у 2020 році для лікування СНЗнФВ у дорослих із ЦД-2 та без нього. Згідно з оновленими рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Американської асоціації кардіологів, інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози-2 (SGLT2i), емплагліфлозин і дапагліфлозин, рекомендовані для лікування СНЗнФВ, незалежно від наявності ЦД-2 [22, 31]. Метформін, агоністи GLP-1 і SGLT2i допомагають знизити зайву вагу, що сприяє зменшенню ІР, гіперглікемії, гіперінсулінемії, і таким чином покращує перебіг ХСН і знижує ризик несприятливих серцево-судинних подій [23]. Великі дослідження

показали, що при ожирінні зниження ваги навіть на 1% зменшує ризик ХСН і несприятливих подій на 2-3% [24, 27]. Інші цукрознижувачі препарати (антагоністи DPP-4, глітазони, препарати сульфонілсечовини, інгібітори α -глюкозидази, метиглініди) не покращують перебіг і прогноз СНЗнФВ або навіть можуть шкідливими [22]. Комбінація базального інсуліну і агоністів рецепторів GLP-1 включена в рекомендації ADA (Американської діабетичної асоціації) і допомагає зменшити добову дозу інсуліну у пацієнтів з ЦД-2 для зниження ризику ускладнень використання високих доз інсуліну [31]. Використання високих доз інсуліну при ЦД-2 корелює з підвищеним ризиком гіпоглікемії, затримкою натрію і води, погіршенням систолічної функції лівого шлуночку у пацієнтів із СНЗнФВ. Велике клінічне випробування, проведене Cosmi et al. показало, що застосування інсуліну в порівнянні з лікуванням комбінацією цукрознижувачих препаратів у пацієнтів з СНЗнФВ було пов'язано з більш тяжким перебігом ХСН і гіршими результатами лікування. Таким чином, перед призначенням інсуліну хворим на СН слід враховувати ризик і користь від застосування [33].

Лікування артеріальної гіпертензії при MC, ЦД-2 і СН

Лікування артеріальної гіпертензії при MC, ЦД-2 і ХСН слід розпочинати з іАПФ або БРА-2. Бета-блокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, діуретики, гідралазин або амлодипін можна призначати і вважати досить безпечними при СНЗнФВ. Недігідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (верапаміл і ділтіазем) спричиняють зниження скоротливої функції ЛШ і протипоказані пацієнтам із СНЗнФВ [29]. Рекомендації з лікування ХСН 2021 року пропонують призначати ARNI — комбінацію інгібітору непрілізину сакубітрілу і блокатору рецепторів ангіотензину-II (БРА-2) валсартану замість іАПФ або БРА-2, якщо немає схильності до гіпотонії і гіповолемії, або потреби у великих дозах петльових діуретиків, або якщо застосування всіх необхідних препаратів першої лінії не дає задовільного ефекту. У дослідженнях, що проведені після 2017 року, ARNI демонструють зворотне ремоделювання міокарду і покращення якості життя пацієнтів. Інгібітори РААС підвищують чутливість до інсуліну, тоді як великі дози блокаторів кальцієвих каналів збільшують ІР [22]. Згідно нових міжнародних рекомендацій з лікування ХСН, серцеві глікозиди призначаються для контролю частоти ритму при фібриляції передсердь у пацієнтів зі СНЗнФВ, але не включені до списку першочергових препаратів для лікування СНЗнФВ за умов синусового ритму [21, 23, 24]. У багатьох сучасних дослідженнях доведено, що тахікардія у стані спокою суттєво підвищує ризик смертності у пацієнтів з СНЗнФВ. Препаратам першої лінії для усунення тахікардії залишаються бета-блокатори, а саме біспролол, небіволлол, карведилол або метопрололу сукцинат. Проте прийом бета-блокаторів не слід розпочинати у разі симптомної декомпенсованої ХСН

[22, 23]. Якщо ЧСС у спокої залишається більшою за 70 ударів на хвилину на тлі прийому максимально переносимої дози бета-блокатору, рекомендується додавання івабрадину. Після досягнення цільових або максимальних переносимих доз інгібітора РААС (іАПФ або БРА-2) і бета-блокатора, пацієнтам без суттєво зниженої функції нирок (ШКФ > 30 мл/хв) слід додати антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон або еплеренон) та / або інгібітор натрій-глюкозного котранспортеру-2 (SGLT2i), емплагліфлозин або дапагліфлозин). У пацієнтів зі стійким перевантаженням серця об'ємом слід розпочати терапію петльовими діуретиками (торасемід або фуросемід) [21–24].

Роль підвищення рівнів натрійуретичних пептидів за допомогою ARNI — комбінації інгібітору неприлізину з БРА-2 (сакубітрин+валсартан) у лікуванні СНзНФВ

НУП є ендогенними інгібіторами РААС і ендотеліну-1, їх основними ефектами є вазодилатація, підвищення діурезу і натрійурезу, зниження альдостерону, симпатичного тону і артеріального тиску, покращення чутливості до інсуліну. НУП мають антифіброзний вплив на органи-мішені, покращують контроль глікемії при ЦД-2 [34]. Непрілізін є ендогенним енімом, що руйнує НУП. Медикаментозне пригнічення неприлізіну здатне збільшувати ефекти НУП, і таким чином протидіяти ремоделюванню міокарду і інших органів-мішеней [18]. Але при тривалому застосуванні інгібіторів неприлізіну їх ефект послаблюється внаслідок компенсаторної активації синтезу ангіотензину-II і ендотеліну-1, тому вони застосовуються тільки в комбінації з блокатором рецепторів ангіотензину II (БРА II). В дослідженні PARADIGM-HF застосування комбінації блокатору рецепторів ангіотензину II (БРА II) валсартану і інгібітору неприлізіну сакубітрину в порівнянні з еналаприлом покращувало контроль глікемії у пацієнтів з ЦД-2, знижувало частоту призначення додаткових пероральних антигіперглікемічних препаратів і інсуліну, покращувало ехокардіографічні показники функції і структурного ремоделювання міокарду, знижувало частоту виникнення шлуночкових аритмій і госпіталізації через погіршення СН у пацієнтів з СНзНФВ і ЦД-2 [34]. Дослідження PROVE-HF і EVALUATE-HF показали покращення ехокардіографічних показників функції та структури лівого шлуночка і рівнів біомаркерів в результаті лікування комбінацією сакубітрину з валсартаном [35]. На основі результатів дослідження PARAGON-HF у 2020 році сакубітрин / валсартан був затверджений для лікування СНзбФВ [36].

Роль застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози-2 (SGLT2i) у лікуванні СНзНФВ

SGLT2i блокують реабсорбцію глюкози в проксимальних звивистих канальцях нирок. При застосу-

ванні препаратів цієї групи гіпоглікемія зазвичай не виникає, оскільки глюкозуричний ефект послаблюється і припиняється за відсутності гіперглікемії. Окрім того, знижується реабсорбція натрію шляхом перехресної реакції з натрієво-водневим обмінником. Завдяки видаленню надлишку глюкози і натрію з сечею, препарати цієї групи, емплагліфлозин та дапагліфлозин, знижують перед- і післянавантаження на міокард, зменшують судинний тонус і ремоделювання міокарду, покращують метаболізм глюкози і синтез АТФ в міокарді [37].

Недавнє дослідження ефективності дапагліфлозину DAPA-HF повідомило про зниження ризику погіршення СН та смерті від серцево-судинних причин у пацієнтів з СН II-III або IV класу NYHA і фракцією викиду нижче 40% незалежно від наявності ЦД-2: 9% в групі дапагліфлозину і 11,6% в групі плацебо. Зафіксовано 30% зниження ризику планової госпіталізації з приводу погіршення ХСН, 57% зменшення ургентної госпіталізації з ХСН і 18% зменшення ризику серцево-судинної смерті. Також суттєво покращувалася якість життя за результатами анкетування. За даними ехокардіографії у пацієнтів з СНзНФВ відбувалося зменшення дилатації ЛШ і покращення фракції викиду. За результатами моніторингу глюкози крові і HbA1C, дапагліфлозин знижував ризик розвитку ЦД-2 в пацієнтів з СНзНФВ. Всі ці позитивні ефекти дапагліфлозину були отримані на тлі лікування СН з використанням всіх найбільш ефективних і безпечних класів препаратів (іАПФ, БРА-2, В-блокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів). Згідно з оновленими рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC HF-2021), інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 (SGLT2i), емплагліфлозин і дапагліфлозин, рекомендовані для лікування СНзНФВ, незалежно від наявності ЦД-2 [37].

У дослідженні EMPEROR-Preserved вивчали ефект додавання 10 мг емплагліфлозину один раз на день до звичайної терапії у пацієнтів зі збереженою систолічною функцією ЛШ (СН класу II — IV за NYHA і ФВ ЛШ > 40%), як з ЦД-2, так і без нього. Загальна кількість госпіталізацій з приводу ХСН була нижче при прийомі емплагліфлозину (13,6%), в порівнянні з плацебо (18%). Також спостерігалася незначне зниження ризику серцево-судинної смерті. При застосуванні емплагліфлозину частіше повідомлялося про неускладнені інфекції статевих органів та сечовивідних шляхів та гіпотензію. Було зроблено висновки, що емплагліфлозин знижує ризик серцево-судинної госпіталізації через погіршення СН у пацієнтів із СНзбФВ, незалежно від наявності або відсутності ЦД-2 [38].

Дослідження EMPEROR-Reduced проводилося для оцінки ефектів додавання емплагліфлозину 10 мг один раз на день у пацієнтів із СНзНФВ, з ЦД-2 або без нього, які вже отримували всі відповідні методи лікування СН. Емплагліфлозин на 25% знизив ризик госпіталізації з приводу погіршення СН, незначно знизив ризик серцевої смерті і на 50% сповільнив зниження швидкості клубочкової фільтрації [39].

Незважаючи на всі переваги SGLT2i, існує підвищений ризик гострого ураження нирок у пацієнтів літнього віку і на тлі прийому петльових діуретиків, а також при призначенні нестероїдних протизапальних засобів і застосуванні йодованого контрастного барвника. Еуглікемічний діабетичний кетоацидоз є рідкісним, але серйозним побічним ефектом, і його можливість слід враховувати у випадку незрозумілого метаболічного ацидозу [21].

Оновлені рекомендації ESC рекомендують призначати емплагліфлозин або дапагліфлозин пацієнтам з ЦД-2 для зменшення ризику госпіталізації з приводу СН та інших серйозних серцево-судинних подій, термінальної стадії ниркової недостатності, смерті від серцево-судинної хвороби. Окремо дапагліфлозин, емплагліфлозин рекомендували пацієнтам з ЦД-2 та СНзНФВ для зменшення ризику госпіталізації з приводу СН та смерті від серцево-судинної хвороби [22].

Роль застосування івабрадину в лікуванні ХСН

В рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства з лікування СН за 2021 рік івабрадин рекомендується для гемодинамічно стабільних па-

цієнтів з СНзНФВ, ФВ ЛШ $\leq 35\%$, при синусовому ритмі з ЧСС ≥ 70 , які вже отримують максимальну переносиму дозу бета-блокатору або якщо бета-блокатор протипоказаний, за умов супутнього лікування і-АПФ або БРА-II і при необхідності антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів (еплеренон або спіронолактон) [22]. Івабрадин селективно інгібує If-канали в синоатріальному вузлі, що призводить до зменшення ЧСС. Усунення тахікардії призводить до подовження діастолі, при цьому збільшується кровотік у коронарних артеріях, надходження кисню і поживних речовин в кардіоміоцити [40]. Перевагою івабрадину є те, що він не пригнічує провідну систему серця і не чинить негативного інотропного ефекту [21, 22, 40].

Висновки: всі заходи, спрямовані на покращення чутливості до інсуліну і усунення надмірної гіперглікемії є ефективними у профілактиці і лікуванні ХСН, що підтверджується регресом структурних і метаболічних порушень міокарду, зниженням частоти госпіталізацій, ускладнень і смерті при їх використанні. Рациональне застосування нових цукрознижуючих і кардіологічних препаратів, є обґрунтованим і ефективним для покращення перебігу і прогнозу СН.

Література:

- Purwowiyoto S., Prawara A. Metabolic syndrome and heart failure: mechanism and management // *Med Pharm Rep.* — 2021. — Vol. 94 (1). — P. 15—21.
- Lira V., Soltow Q., Long J., Betters J., Sellman J., Criswell D. Nitric oxide increases GLUT4 expression and regulates AMPK signaling in skeletal muscle // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* — 2007. — Vol. 293 (4). — P. 1062-8.
- Tanaka T., Nakatani K., Morioka K., Urakawa H., Maruyama N., Kitagawa N. Nitric oxide stimulates glucose transport through insulin-independent GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes // *Eur J Endocrinol.* 2003. — Vol. 149 (1). — P. 61—67.
- Cabandugama P., Gardner M., Sowers J. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome (CRS) // *Med Clin North Am.* — 2017. — Vol. 101(1). — P. 129—137.
- Kosmala W., Sanders P., Marwick T. Subclinical Myocardial Impairment in Metabolic Diseases // *JACC: Cardiovascular Imaging.* — 2017. — Vol. 10 (6). — P. 692—703.
- Sansbury B., Hill B. Regulation of obesity and insulin resistance by nitric oxide // *Free Radical Biology and Medicine.* — 2014. — Vol. 73. — P. 383—399.
- Thorp A., Schlaich M. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome // *J Diabetes Res.* — 2015. — (341583).
- Karwi Q., Sun Q., Lopaschuk G. The Contribution of Cardiac Fatty Acid Oxidation to Diabetic Cardiomyopathy Severity. Cells. — 2021. — Vol. 10 (11). — P. 3259.
- Ceriello A., Catrinou D., Chandramouli C., Cosentino F., Dombrowsky A. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management // *Cardiovascular Diabetology.* — 2021. — Vol. 20 (218).
- Chong C., Clarke K., Levelt E. Metabolic remodelling in diabetic cardiomyopathy // *Cardiovascular Research.* — 2017. — Vol. 113 (4). P. 422—430.
- Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Aguayo C., Salomon C., Zuñiga F. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease // *Cardiovascular Diabetology.* — 2018. — Vol. 17 (122).
- Scherer P., Hill J. Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Diseases: A Compendium. *Circ Res.* — 2016. — Vol. 118 (11). — P. 1703—1705.
- Piché M., Tchernof A., Després J. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases // *Circulation Research.* — 2020. — Vol. 126. — P. 1477—1500.
- Ceriello A., Catrinou D., Chandramouli C., Cosentino F., Dombrowsky A. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management // *Cardiovascular Diabetology.* — 2021. — Vol. 20 (218).
- González A., Ravassa S., López B., Moreno M. Myocardial Remodeling in Hypertension // *Hypertension.* — 2018. — Vol. 72 (3). — P. 549-558.
- Tadic M., Cuspidi C. Left Ventricular Remodeling and Masked Hypertension: Don't Forget Nighttime Diastolic Blood Pressure // *American Journal of Hypertension.* — 2019. — Vol. 32 (6). — P. 535—537.
- Sahiti F., Murbach C., Cejka V. Left Ventricular Remodeling and Myocardial Work: Results From the Population-Based STAAB Cohort Study // *Front. Cardiovasc. Med.* — 2021.
- Bozkurt B., Hershberger R., Grady K., Heidenreich P., Isler M. 2021 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2021; 14.

19. Siragusa M., Fisslthaler B. Enhanced Insulin Receptor Signaling Induces Endothelial Dysfunction // *Circulation Research*. — 2017. — Vol. 120. — P. 748–750.
20. De Nigris V., Pujadas G., La Sala L., Testa R., Genovese S., Ceriello A. Short-term high glucose exposure impairs insulin signaling in endothelial cells // *Cardiovascular Diabetology*. — 2015. — Vol. 14 (114).
21. Maddox T., Januzzi J., Allen L., Breathett K., Butler J. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment. // *J Am Coll Cardiol*. — 2021. — Vol. 77 (6). — P. 772–810.
22. McDonagh T., Metra M., Adamo M., Gardner R., Baumbach A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. — 2021. — Vol. 42 (36). — P. 3599–3726.
23. Bozkurt B., Coats A., Tsutsui H., Abdelhamid C., Adamopoulos S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure // *European Journal of Heart Failure*.
24. Perrone-Filardi P., Paolillo S., Costanzo P., Savarese G., Trimarco B., Bonow R. The role of metabolic syndrome in heart failure // *European Heart Journal*. — 2015. — Vol. 36 (39). — P. 2630–2634.
25. Janus A., Szahidewicz-Krupska E., Mazur G., Doroszko A. Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction Constitute a Common Therapeutic Target in Cardiometabolic Disorders // *Mediators Inflamm*. — 2016. — P. 3634948.
26. Yang D., Yang Y., Li Y., Han R. Physical Exercise as Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus: From Mechanism to Orientation // *Ann Nutr Metab*. — 2019. — Vol. 74. — P. 313–321.
27. Buse J., Wexler D., Tsapas A., Rossing P. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care*. — 2020. — Vol. 43 (2). — P. 487–493. Buse J, Wexler D, Tsapas A, Rossing P. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020; 43 (2): 487-493.
28. Verdecchia P., Reboldi G., Angelic F. The 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines — key messages and clinical considerations // *European Journal of Internal Medicine*. — 2020. — Vol. 82. — P. 1–6.
29. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N., Poulter N. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines // *Hypertension*. — 2020. — Vol. 75. — P. 1334–1357.
30. Mach F., Baigent C., Catapano A., Koskinas K. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *European Heart Journal*. — 2020. — Vol. 41 (1). — P. 111–188.
31. Dunlay S., Allen L., Chan M., Desai A., Deswal A. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update // *Circulation*. — 2019. — Vol. 140. — P. 294–324.
32. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia // *J Atheroscler Thromb*. — 2018. — Vol. 25(9). — P. 771–782.
33. Cosmi F., Shen L., Magnoli M., Abraham W., Anand I. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes // *European Journal of Heart Failure*. — 2018 — Vol. 20 (5). — P. 888–895.
34. Cuthbert J., Pellicori P., Clark A. Cardiovascular Outcomes with Sacubitril-Valsartan in Heart Failure: Emerging Clinical Data // *Ther Clin Risk Manag*. — 2020. — Vol. 16. — P. 715–726.
35. James L., Januzzi J., Prescott M., Butler J. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction // *JAMA*. — 2019. — Vol. 322 (11). — P. 1085–1095.
36. Gronda E., Vanoli E., Iacoviello M. The PARAGON-HF trial: the sacubitril/valsartan in heart failure with preserved ejection fraction // *European Heart Journal Supplements*. — 2020. — Vol. 22. — P. 77–81.
37. Jhund P., Ponikowski P., Docherty K., Gasparyan S. Dapagliflozin and Recurrent Heart Failure Hospitalizations in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: An Analysis of DAPA-HF // *Circulation*. — 2021. — Vol. 143. — P. 1962–1972.
38. Anker S., Butler J., Filippatos G., Ferreira J., Bocchi E. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. — 2021.
39. Packer M., Anker S., Butler J., Filippatos G., Ferreira J. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial // *J Am Coll Cardiol*. — 2021. — Vol. 77 (11). — P. 1381–1392.
40. Maagaard M., Nielsen E., Gluud C., Jakobsen J. Ivabradine for coronary artery disease and/or heart failure—a protocol for a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and Trial Sequential Analysis // *Syst Rev*. — 2019. — Vol. 8 (39).

Сучасні уявлення про патогенез і лікування хронічної серцевої недостатності: фокус на метаболічний синдром і його наслідки

Проф. Л.В. Журавльова, Н.В. Сокольнікова, Т.А. Рогачова

Харківський національний медичний університет

Протягом останніх десятиліть у всьому світі спостерігається неухильне зростання поширеності хронічної серцевої недостатності, яка за останніми оцінками уражує до 2% дорослого населення і до 10% людей похилого віку. Дуже важливим моментом є тісний зв'язок патогенезу хронічної серцевої недостатності з метаболічним синдромом. Метаболічний синдром спостерігається у 60% пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю. Найбільш поширеними і потужними факторами ризику хронічної серцевої недостатності є такі компоненти метаболічного синдрому як вісцеральне ожиріння, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія і цукровий діабет 2 типу. Адекватне лікування основних компонентів МС за допомогою корекції способу життя і сучасної медикаментозної терапії здатне пригнічувати розвиток і прогресування хронічної серцевої недостатності. У цій статті узагальнюються спільні патогенетичні механізми метаболічного синдрому і хронічної серцевої недостатності, а також сучасні можливості їх корекції.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, метаболічний синдром, вісцеральне ожиріння, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, дисліпідемія

Modern concepts on the pathogenesis and treatment of chronic heart failure: focus on the metabolic syndrome and its consequences

Prof. L.V. Zhuravlyova, PHD N.V. Sokolnikova, PHD T.A. Rogachova

Kharkiv national medical university

In recent decades, there has been a steady increase in the prevalence of chronic heart failure worldwide, which is estimated to affect up to 2% of the adult population and up to 10% of the elderly. The pathogenesis of chronic heart failure is closely linked to metabolic syndrome. Metabolic syndrome is observed in 60% of patients with chronic heart failure. The most common and potent risk factors for chronic heart failure are the components of metabolic syndrome such as visceral obesity, hyperinsulinemia, insulin resistance, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes. Adequate treatment of the main components of metabolic syndrome with lifestyle adjustments and modern drug therapy can inhibit the development and progression of chronic heart failure. This article summarizes the common pathogenetic mechanisms of metabolic syndrome and chronic heart failure, as well as current opportunities for their correction.

Key words: chronic heart failure, metabolic syndrome, visceral obesity, hyperinsulinemia, insulin resistance, dyslipidemia

Контактна інформація: 1. Журавльова Лариса Володимирівна, д.мед.н., професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології ХНМУ, м. Харків, пр. Незалежності 13, 660 друкованих праць, prof.zhuravlyova@gmail.com, +380504002195