

Кардіоваскулярна автономна нейропатія у хворих на цукровий діабет 2 типу



**Л. В. Журавльова,
Т. А. Рогачова,
О. О. Янкевич**

Харківський національний
медичний університет

Станом на 2024 р. на цукровий діабет 2 типу страждає 8 % населення планети, або близько 400 млн осіб. Кардіоваскулярна автономна нейропатія є дуже поширеним, але недооціненим ускладненням цукрового діабету 2 типу, яке виникає в 60 % випадків цього захворювання. Вона спричинює різні серцево-судинні захворювання, які призводять до летального наслідку в 50–80 % хворих на цукровий діабет 2 типу. В основі патогенезу кардіоваскулярної автономної нейропатії лежать порушення трофічних ефектів інсуліну та токсичні ефекти гіперглікемії, які спричинюють системне запалення та окисний стрес, зниження синтезу і біодоступності судинорозширювального, протизапального й антиагрегантного оксиду азоту, пригнічення тонуусу парасимпатичної нервової системи, підвищення активності симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Поганий контроль глікемії, інсулінорезистентність, тривалість цукрового діабету понад 15 років, вісцеральне ожиріння, куріння, надмірне вживання алкоголю, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, похилий вік є найбільш значущими чинниками розвитку й прогресування кардіоваскулярної автономної нейропатії. Раннє інтенсивне багатofакторне втручання щодо контролю всіх чинників ризику сприяє більш ніж 50 % зниженню ризику виникнення цього патологічного стану. Основними заходами профілактики та лікування кардіоваскулярної автономної нейропатії є модифікація способу життя й патогенетична фармакотерапія, зокрема застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу, метформіну, кардіоселективних β -адреноблокаторів, блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, комбінації сакубітрілу та валсартану.

У статті наведено сучасні доказові дані щодо епідеміології, патофізіології, клінічних виявів, діагностики, ускладнень і методів лікування кардіоваскулярної автономної нейропатії.

Ключові слова:

цукровий діабет 2 типу, кардіоваскулярна автономна нейропатія, серцево-судинні захворювання, інсулінорезистентність, гіперглікемія.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, за останні 50 років поширеність цукрового діабету 2 типу (ЦД-2) збільшилася в 4 рази через неправильне харчування, малорухливий спосіб життя та шкідливі звички. За оцінками Міжнародної діабетичної федерації, станом на 2024 р. на ЦД-2 страждає 8 % дорослого населення світу, а за прогнозами до 2045 р. цей показник може зрости до 11 %. Через відсутність типових симптомів 50 % випадків ЦД-2 діагностують на стадії розвитку хронічних ускладнень, тобто приблизно через 20 років після початку захворювання. У багатьох пацієнтів із ЦД-2 основними виявами захворювання є головний біль, зниження гостроти зору, відчуття оніміння в нижніх кінцівках, підвищення артеріального тиску (АТ). Ці симптоми є неспецифічними і часто подібні до таких інших поширених захворювань, що зазвичай призводить до пізнього звернення пацієнтів по медичну допомогу [1]. Близько 30 % випадків ЦД-2 стають вторинно інсулінозалежними через пізню діагностику, недотримання дієти, недостатню фізичну активність, куріння, надмірне вживання алкоголю, недостатню фармакотерапію.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

CORRESPONDING AUTHOR

**Журавльова
Лариса Володимирівна**

д. мед. н., проф., зав. кафедри
внутрішньої медицини № 3
та ендокринології

E-mail: lv.zhuravlova@knmu.edu.ua

<http://orcid.org/0000-0002-0051-3530>

Отримано • Received
13/09/2024

Прийнято до друку • Accepted
29/10/2024

© 2024 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0
Published under the CC BY-ND 4.0 license

Кардіоваскулярна автономна нейропатія (КАН) є дуже поширеним, але недооціненим ускладненням, яке виникає в 60 % випадків ЦД-2. Результати сучасних досліджень свідчать, що КАН може виникнути до розвитку ЦД-2, на стадії переддіабету або інсулінорезистентності (ІР) з нормоглікемією [1, 10, 11, 31]. Поширеність КАН становить близько 20 % у пацієнтів із переддіабетом, близько 30 % — у пацієнтів із нещодавно діагностованим ЦД-2 і близько 60 % — при тривалості ЦД-2 понад 15 років [31]. Кардіоваскулярна автономна нейропатія спричинює різні серцево-судинні захворювання (ССЗ), які призводять до летального наслідку в 50–80 % пацієнтів із ЦД-2. Наявність КАН значно підвищує ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), інсультів, хронічної серцевої недостатності (ХСН), життєзагрозливих аритмій і раптової серцевої смерті [31]. Основними чинниками розвитку КАН є тяжка ІР, поганий контроль глікемії, тривалість ЦД-2 понад 15 років, неконтрольована артеріальна гіпертензія (АГ), проатерогенна дисліпідемія, вісцеральне ожиріння, похилий вік [10].

Патофізіологія кардіоваскулярної автономної нейропатії

В основі патофізіології КАН лежить порушення трофічних ефектів інсуліну на тлі ІР і дефіциту інсуліну, а також токсичні ефекти гіперглікемії, які спричинюють системне запалення й окисний стрес, зниження синтезу та біодоступності судинорозширювального, протизапального й антиагрегантного оксиду азоту (NO), пригнічення тону парасимпатичної нервової системи, підвищення активності симпатoadреналової (САС) і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [1, 10, 11, 31]. Початкові стадії КАН виникають на стадії ІР з нормоглікемією або порушення толерантності до глюкози (переддіабету), характеризуються пригніченням парасимпатичної нервової системи та посиленням впливу САС на серцево-судинну систему, перебігають в субклінічній формі протягом багатьох років, виявляються наявністю діастолічної дисфункції міокарда, зниженням варіабельності серцевого ритму (ВСР) і барорефлекторної чутливості, що можна встановити за допомогою стандартного тестування вегетативної функції (CARTs) [1]. Тяжкі форми КАН характеризуються пригніченням обох відділів вегетативної нервової системи, що зумовлює розвиток хронічної ішемії міокарда і дисциркуляторної енцефалопатії, призводить до 3-разового підвищення ризику розвитку інфаркту міокарда (ІМ), інсульту, декомпенсації ХСН, загальної та серцево-судинної смертності [31]. Тяжкість КАН демонструє дозозалежний зв'язок із

підвищенням індексу НОМА-IR > 3, НОМА2-IR > 1,735, середньою добовою амплітудою коливань глікемії > 5 ммоль/л, підвищенням рівня маркерів запалення — інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини α і високочутливого С-реактивного білка [2, 10, 11, 37]. Дефіцит NO, окисний стрес і запалення зумовлюють порушення мікроциркуляторного кровотоку, ішемію та демієлінізацію нервових закінчень, апоптоз нейронів, що призводить до розвитку КАН [14].

Роль хронічної гіперглікемії в розвитку кардіоваскулярної автономної нейропатії

Підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) навіть у переддіабетичному діапазоні (5,7–6,4 %, або 38,8–46,4 ммоль/моль), є незалежним чинником розвитку КАН і його наслідків, особливо ІХС та ішемічного інсульту, підвищує ризик фатальних серцевих аритмій, а також раптової серцевої смерті [35]. Метааналіз досліджень UKPDS, ADVANCE, ACCORD і VADT продемонстрував, що досягнення цільового рівня HbA1c < 6,5 % значно знижує ризик розвитку КАН [21]. Гіперглікемія призводить до КАН унаслідок розвитку запалення, окисного стресу, пригнічення парасимпатичних і активації симпатoadреналових впливів на серцево-судинну систему, демієлінізації нервових закінчень, мітохондріальної дисфункції та апоптозу нейронів. Запалення, індуковане хронічною гіперглікемією, підсилює всі патофізіологічні механізми розвитку ССЗ, призводить до активації РААС і САС, наслідками чого є розвиток спочатку гіпертрофії та діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), а на пізніх стадіях — систолічної дисфункції ЛШ і застійної ХСН, мікросудинної дисфункції з хронічною ішемією міокарда, інтерстиціального фіброзу міокарда, проаритмогенного ефекту і схильності до гіперкоагуляції [33]. Хронічна гіперглікемія спричинює накопичення кінцевих продуктів глікації (AGEs) в усіх органах і тканинах з розвитком їх дисфункції в результаті окисної модифікації важливих білкових молекул. Цей процес стає незворотним при тривалому перебігу і лежить в основі розвитку хронічних ускладнень ЦД, зокрема КАН [29]. Утворення AGEs демонструє дозозалежний зв'язок з рівнем гіперглікемії. AGEs безпосередньо пригнічують ендотеліальну синтазу оксиду азоту (eNOS), що призводить до порушення ендотеліалезної вазодилатації та супроводжується пригніченням парасимпатичних впливів на серцево-судинну систему. Окрім того, AGEs стимулюють мітоген-активовані протеїнкінази, які спричинюють запалення, окисне пошкодження, фіброз, гіперкоагуляцію та апоптоз [24].

Роль варіабельності глікемії в розвитку кардіоваскулярної автономної нейропатії

Останнім часом такий показник варіабельності глікемії (ВГ), як середня добова амплітуда коливань глікемії, привертає дедалі більше уваги Американської діабетичної асоціації (ADA) і Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) як чутливий показник глікемічного контролю. Результати сучасних досліджень свідчать, що ВГ >5 ммоль/л є незалежним чинником розвитку КАН і демонструє сильний дозозалежний прямий зв'язок з її тяжкістю [21]. Тривале підвищення ВГ спричинює зниження ВСР, барорефлекторної чутливості, стійку тахікардію, АГ, збільшення вмісту HbA_{1c}, подовження інтервалу QT, що значно підвищує ризик раптової серцевої смерті [20]. Найнебезпечнішими щодо розвитку серцево-судинних ускладнень є коливання від гіпоглікемії до значної гіперглікемії. Інтенсивна корекція способу життя, застосування патогенетичної фармакотерапії, ретельний контроль глікемії за допомогою цілодобового моніторингу ефективно зменшують ВГ, що має важливе значення для профілактики та полегшення КАН [20, 21].

Роль переважання симпатoadреналової системи

Для КАН характерне переважання САС і дефіцит парасимпатичного впливу на серцево-судинну систему. Цей вегетативний дисбаланс підсилює ІР, активацію РААС, запалення, окисний стрес, мітохондріальну дисфункцію, спричинює кальційзалежний апоптоз клітин [33]. Тривале переважання САС на тлі КАН лежить в основі розвитку стійкої тахікардії, АГ, хронічної ішемії міокарда, кардіосклерозу, ІМ, діастолічної та систолічної ХСН, аритмій, порушень провідності серця, дисциркуляторної енцефалопатії, ішемічних інсультів, підвищення ризику загальної та серцево-судинної смертності [29].

Клініка кардіоваскулярної автономної нейропатії

Основними клінічними виявами КАН є запаморочення, стійка тахікардія в стані спокою, погана переносність фізичного навантаження з непропорційним збільшенням і повільним відновленням частоти серцевих скорочень (ЧСС), а також АТ, ортостатична гіпотензія (ОГ), безбольова ішемія міокарда, часті пароксизми фібриляції передсердь, періопераційна гемодинамічна нестабільність [6, 26]. Стійка тахікардія в спокої є типовим симптомом КАН, але завжди рекомендується проводити диференційну діагностику з іншими причинами тахікардії, такими як анемія, дегідратація, гіпокаліємія та гіпертиреоз [13].

Початкові стадії КАН можуть бути зворотними за умов інтенсивного поліпшення способу життя та медикаментозного контролю чинників ризику [34]. Тяжка КАН характеризується денервацією симпатичного відділу вегетативної нервової системи, що призводить до ОГ, систолічної дисфункції та безбольової ішемії міокарда, а також до хронічної дисциркуляторної енцефалопатії. Частими ускладненнями тяжкої КАН є тихий ІМ, транзиторні ішемічні атаки й ішемічні інсульти. У 30 % випадків КАН спостерігається подовження інтервалу QT, що призводить до виникнення життєзагрозливих шлуночкових аритмій і раптової серцевої смерті [8].

У пацієнтів із тяжкою КАН часто реєструють ОГ, яка характеризується зниженням систолічного АТ на >20 мм рт.ст. та діастолічного АТ на >10 мм рт.ст. при вставанні з сидючого чи лежачого положення. Причиною цього патологічного стану є симпатична вазомоторна денервація. Типовими симптомами ОГ є запаморочення, потемніння в очах, слабкість, у тяжких випадках – непритомність при швидкому вставанні. Вияви ОГ можуть підсилюватися на тлі застосування петльових діуретиків, антагоністів α -адренорецепторів, трициклічних антидепресантів, високодозової інсулінотерапії [8, 13, 24].

У пацієнтів із КАН порівняно з особами без метаболічних порушень втричі частіше спостерігається розвиток періопераційних ускладнень, особливо гіпотензії та брадикардії, які потребують вазопресорної підтримки, а також підвищений ризик періопераційної смертності [13]. Таким чином, усі пацієнти з діагнозом ЦД підлягають ретельному доопераційному обстеженню, щоб мінімізувати ризик періопераційних ускладнень.

Результати метааналізу показали, що наявність КАН пов'язана зі збільшенням загальної та серцево-судинної смертності втричі. Дослідження Tesco продемонструвало, що серед пацієнтів із КАН раптова серцева смерть була основною причиною смерті в 27 % випадків, гострий ІМ – у 21 %, серцева недостатність – у 12 % [6]. У дослідженні Empa-REG раптова серцева смерть була основною причиною смерті в 30 % випадків КАН [13], а у дослідженні Savor-Timi – у 45 % [34]. Таким чином, у пацієнтів із ЦД слід проводити обстеження на наявність КАН.

Прогресування КАН у пацієнтів похилого віку з ожирінням супроводжується триразовим збільшенням частоти розвитку ССЗ і виникає на тлі тривалого перебігу ЦД-2 (понад 15 років), потреби у високих дозах інсуліну, поганого контролю глікемії з рівнем глюкози в плазмі натще >8 ммоль/л і HbA_{1c} $>7,5$ %, проатерогенної дисліпідемії з рівнем холестерину ліпопротеїнів

низької густини $> 2,5$ ммоль/л, мікроальбумінурії, зниження швидкості клубочкової фільтрації. Якщо ЦД-2 розвивається в пацієнта середнього віку і без надмірної маси тіла, то є висока ймовірність прогресування КАН і розвитку ССЗ у віці менше 60 років за тривалості захворювання менше 10 років, індекс маси тіла < 25 кг/м² і середньому HbA1c $> 9\%$. Ця категорія пацієнтів має в 5 разів більший ризик ССЗ і смертності [8]. У таких пацієнтів прогресування КАН може мати набагато більший вплив на розвиток ССЗ, ніж інші традиційні чинники ризику ССЗ. Таким чином, при ЦД для запобігання ССЗ необхідний регулярний скринінг прогресування КАН.

Діагностика кардіоваскулярної автономної нейропатії

Клінічні настанови ADA рекомендують проводити скринінг на наявність КАН у пацієнтів із вперше виявленим ЦД-2 і через 5 років після встановлення діагнозу ЦД-1 для поліпшення стратегії лікування та прогнозування серцево-судинного ризику. Золотим стандартом діагностики КАН є застосування CARTs [2]. Особливої уваги потребують пацієнти з поганим контролем глікемії (HbA1c $> 7\%$), наявністю основних чинників ризику ССЗ або хронічних ускладнень ЦД [11, 37]. Методика CARTs використовує 5 методів вимірювання серцево-судинної вегетативної функції: зміни ЧСС у відповідь на глибоке ритмічне дихання, зміну положення тіла з горизонтального на вертикальне і на маневр Вальсальви, реакція АТ на стояння та скорочення м'язів при стисканні рукоятки динамометра [5, 14]. Перші два тести оцінюють парасимпатичну функцію. Результати маневру Вальсальви відображують переважно парасимпатичний тонус і частково активність САС. Останні два тести дають змогу оцінити порушення функції САС за барорефлекторними змінами АТ. Поганий результат одного тесту з п'яти свідчить про нетяжку КАН або дуже високий ризик її розвитку і 2 тестів — про наявність помірної КАН. Наявність ОГ додатково до патологічних результатів тестів вказує на наявність тяжкої КАН [35].

Стратегії профілактики та лікування кардіоваскулярної автономної нейропатії

Згідно з клінічними рекомендаціями ADA і EASD, зменшення Іривісцерального ожиріння, контроль глікемії, АГ і дисліпідемії за допомогою модифікації способу життя та раціональної фармакотерапії є найефективнішими заходами профілактики та лікування КАН [2]. У дослідженні STENO-2 поєднання зміни способу життя (дієта, фізичні вправи, відмова від куріння) та

фармакологічного лікування (контроль глікемії, АГ і дисліпідемії) сприяло суттєвому зниженню частоти виникнення серцево-судинних ускладнень і смертності порівняно зі стандартною терапією через 13,3 року спостереження. Інтенсивне багатофакторне втручання дало змогу знизити ризик смертності від усіх причин на 46 %, ризик серцево-судинної смертності — на 57 %, ризик серцево-судинних ускладнень — на 59 % порівняно з контрольною групою [15]. У дослідженні DPP інтенсивна корекція способу життя сприяла зниженню ризику розвитку ЦД-2 на 58 % порівняно з групою плацебо [12]. У дослідженні DCCT інтенсивний контроль глікемії за допомогою комплексної зміни способу життя та медикаментозного контролю дав змогу знизити на 50 % захворюваність на КАН і на 31 % — частоту серцево-судинних подій протягом 6 років спостереження. Кардіопротекторні ефекти інтенсивного контролю глікемії в дослідженні DCCT зберігалися протягом принаймні 14 років після його закінчення [7].

У дослідженні DIRECT інтенсивна корекція харчування в групі втручання сприяла значному зниженню маси тіла, рівня HbA1c і АТ. У групі втручання застосовували повну заміну стандартного харчування на низькокалорійні рідкі заміники їжі (850 ккал/добу) протягом 3—5 міс із поступовим поверненням до звичайного харчування протягом 2—8 тиж, регулярні зустрічі зі спеціалістами для підтримки втрати маси тіла й зміни способу життя. Контрольна група отримувала рекомендації щодо дієти та фізичної активності й стандартну медикаментозну терапію ЦД-2. Пацієнти з групи втручання втратили в середньому 10 кг маси тіла порівняно з 1 кг у контрольній групі. У цьому дослідженні 46 % учасників групи втручання досягли ремісії ЦД-2 через 1 рік порівняно з 4 % у контрольній групі [22].

Таким чином, результати багатьох сучасних досліджень свідчать, що модифікація способу життя та контроль усіх чинників ризику ССЗ є ефективними для профілактики й лікування КАН.

Корекція стилю харчування

Поліпшення контролю глікемії за допомогою корекції стилю харчування є вкрай важливим для профілактики та сповільнення прогресування КАН. Споживання їжі з високим глікемічним і інсуліновим індексом спричинює високий рівні інсуліну в плазмі крові, збільшує ІР і гіперглікемію, блокує ліполіз і перешкоджає втраті маси тіла. Вживання достатньої кількості клітковини, білка та здорових жирів перед прийомом помірної кількості вуглеводів значно зменшує ІР і ВГ, а при

ЦД-2 може поліпшити постпрандіальну секрецію інсуліну за рахунок зменшення глюкозотоксичності й пов'язаного з нею зниження чутливості β-клітин до коливань глікемії [2, 22]. Слід мінімізувати споживання простих вуглеводів, особливо сахарози, фруктози, підсолоджених безалкогольних напоїв і фруктових соків. Крім того, споживання алкоголю має бути мінімальним, оскільки надмірна кількість етанолу підсилює ІР і АГ. Дієта з 30 % вмістом білка, 40 % вуглеводів і 30 % жиру спричинює більше зниження чинників ризику ССЗ (ВГ, НbA1c, ліпопротеїни низької густини, тригліцериди), ніж стандартна дієта (15 % білка, 55 % вуглеводів і 30 % жиру) у пацієнтів із ХСН з надмірною масою тіла й ожирінням [22].

Фізична активність

Клінічні рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) з профілактики та лікування ССЗ при ЦД (2023) стверджують, що згідно з результатами сучасних великих досліджень, виконання фізичної активності помірної інтенсивності від 150 хв на тиждень і до 90 хв на день зменшує вісцеральне ожиріння, проатерогенну дисліпідемію, ІР, гіперглікемію та надмірну активність САС у пацієнтів із переддіабетом і ЦД. Навіть проста ходьба в середньому темпі (6–10 тисяч кроків або 30–90 хв на день) поліпшує вегетативну регуляцію та мікроциркуляторний кровотік у всіх органах і системах, зменшує ризик серцево-судинної та загальної смертності. Тривале сидіння пов'язане зі значним збільшенням ІР, активності САС, постпрандіальної гіперглікемії та проатерогенної дисліпідемії, тому необхідно регулярно робити перерви для фізичної активності. Однак надмірно інтенсивне і тривале фізичне навантаження (у середньому понад 90 хв без епізодів відпочинку) спричинює надмірне підвищення кортизолу, що підсилює ІР, гіперглікемію, АГ, тахікардію в спокої. Тому виконання фізичної активності короткими епізодами кожні кілька годин протягом дня вважають кориснішим, ніж тривалу інтенсивну фізичну активність після багатогодинного сидіння [2, 16, 25]. Інтервальна фізична активність, чергування швидкої та повільної ходьби має виразніший ефект зменшення гіперглікемії, гіперліпідемії, вісцерального ожиріння, АГ і тахікардії в спокої порівняно з безперервною ходьбою помірної інтенсивності. Помірні силові вправи рекомендується виконувати 2–3 рази на тиждень протягом 30–90 хв з інтенсивністю 60–80 % від індивідуального максимуму одного повторення. Пацієнтам із ЦД та встановленим ССЗ рекомендовано провести кардіопульмональний тест до початку виконання програми фізичних навантажень [16, 25].

Зменшення маси тіла

За наявності надмірної маси тіла або ожиріння поступове зниження маси тіла на 10 % від початкового рівня суттєво зменшує ІР, поліпшує глікемічний контроль, ліпідний профіль і контроль АТ, сприяє профілактиці та сповільненню прогресування КАН. Рекомендована швидкість втрати маси тіла становить 0,5 кг на тиждень, швидший темп часто призводить до надмірного ліполізу і надлишку вільних жирних кислот у плазмі крові, що може підсилити ІР і дисліпідемію, а також до зменшення м'язової маси, що має несприятливі метаболічні наслідки. Цільову калорійність раціону для втрати маси тіла розраховують шляхом обчислення щоденної кількості калорій, необхідної для підтримки маси тіла, яка на 10 % нижча за початкову. Результати багатьох досліджень показали, що втрата понад 10 % маси тіла та збереження цього результату понад 10 років значно поліпшує результати кардіопульмонального тесту, знижує ризик розвитку ХСН у середньому на 25 % і ризик загальної смертності на 21 % [25].

Відмова від нікотину

Припинення вживання нікотину забезпечує зниження смертності на 36 % у пацієнтів із ССЗ і ЦД-2 або без нього. За потреби можна розглянути медикаментозну терапію ніотинової залежності бупропіоном і варенікліном. Немає переконливих даних щодо ефективності та безпечності застосування електронних сигарет [19].

Лікування ортостатичної гіпотензії

Методи немедикаментозного лікування ОГ, пов'язаної з тяжкою КАН, — це корекція харчування та помірні фізичні вправи [8]. Важливо уникати страв із високим глікемічним та інсуліновим індексом, споживати оптимальну кількість води та харчової солі, менші порції та регулярно виконувати фізичні вправи, особливо присідання і нахили, перехресування піднятих ніг у положенні лежачи на спині. Також рекомендується уникати різкої зміни пози тіла, носити панчохи, що утягують, за можливості припинити прийом лікарських препаратів, які спричинюють розвиток ОГ (трициклічні антидепресанти, діуретики й антагоністи α-адренорецепторів). За неефективності зазначених заходів препаратом першої лінії вважають периферичний селективний α₁-адренергічний агоніст мідодрин, механізм дії якого полягає у вазоконстрикції периферичних артерій і вен. Альтернативним препаратом для випадків КАН із тяжкою постпрандіальною гіпотензією є інгібітор α-глюкозидази акарбоза [8, 38].

Патогенетична фармакотерапія Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1

Застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) ліраглутиду, ексенатиду або семаглутиду в пацієнтів із ЦД-2 значно знижує амплітуду постпрандіальних коливань глікемії, у середньому — з 5–6 до 2 ммоль/л, що сприяє зниженню рівня HbA_{1c}, маркерів запалення, поліпшенню функції вегетативної нервової системи. Результати метааналізу досліджень застосування арГПП-1 свідчать про зниження ризику розвитку КАН на 15 %, ІМ на 12 %, інсульту на 19 %, госпіталізації через погіршення серцевої недостатності на 12 %, смертності від ССЗ на 15 %. Згідно з клінічними рекомендаціями ADA Standards Diabetes (2024), арГПП-1 пропонують як один із препаратів вибору для початку лікування вперше виявленого інсулінонезалежного ЦД-2 або підсилення фармакотерапії при недостатньому контролі глікемії на тлі монотерапії метформіном у пацієнтів із ЦД-2 [2, 17].

Інгібітори натрійзалежного

котранспортера глюкози 2-го типу

Ефективність інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ) емплагліфлозину й дапагліфлозину для профілактики та лікування КАН при ЦД-2 доведена в багатьох сучасних дослідженнях. Результати нещодавнього метааналізу свідчать, що іНЗКТГ і арГПП-1 мають більшу ефективність для профілактики та зменшення прогресування КАН, ніж інші протидіабетичні препарати, завдяки зменшенню ВГ для запобігання серцево-судинним ускладненням [2, 4, 23, 25, 27, 30, 32]. Установлено, що іНЗКТГ інгібує ниркову реабсорбцію глюкози та збільшує виведення її із сечею, що сприяє зменшенню ВГ та її токсичних ефектів (ІР, пригнічення парасимпатичної вегетативної функції, надмірна активація САС і РААС, підвищений аритмогенез, системне запалення та окисний стрес, гіперкоагуляція і проатерогенна дисліпідемія) [4, 27]. У дослідженнях пацієнтів із КАН застосування емплагліфлозину або дапагліфлозину протягом 6 міс спричинило поліпшення показників серцево-судинної вегетативної функції, збільшення ВСрізменшення частоти шлуночкових екстрасистол у пацієнтів з ЦД-2. Зазначені ефекти іНЗКТГ сприяють зниженню ризику раптової серцевої смерті та загальної смертності [23, 27]. Використання іНЗКТГ забезпечує зниження середньої амплітуди коливань глікемії з 5,0–6,1 до 2,2 ммоль/л, що відповідає одній з головних цілей лікування ЦД-2 і профілактики ССЗ — забезпечення стабільного глікемічного

профілю [25, 32]. Згідно з останніми клінічними рекомендаціями ADA і EASD, лікування вперше виявленого ЦД-2 можна розпочати з іНЗКТГ і/або арГПП-1 для зниження ризику розвитку та прогресування КАН і пов'язаних із ним ССЗ [2].

Метформін

Застосування метформіну зменшує ІР і гіперглікемію шляхом пригнічення печінкового глюконеогенезу, зменшення всмоктування глюкози в тонкому кишечнику та збільшення чутливості периферичних клітин до інсуліну. Прийом метформіну знижує рівень HbA_{1c} у середньому на 1–2 % [2, 25]. Завдяки цим ефектам метформін зменшує підвищений тонус САС і поліпшує функцію парасимпатичної нервової системи, окисний стрес, запалення, дисліпідемію, гіперкоагуляцію, функцію ендотелію, відновлює синтез і біодоступність вазодилататорного, протизапального й протитромботичного NO, знижує ризик розвитку вегетативної нейропатії та мікросудинної дисфункції. Таким чином, застосування метформіну знижує ризик розвитку й прогресування КАН [2, 25, 36]. У дослідженні UKPDS у пацієнтів із вперше діагностованим ЦД-2 метформін знизив частоту розвитку ІМ та інсульту на 40 %, коронарної смерті — на 50 % протягом 10 років спостереження. Результати метааналізу досліджень метформіну свідчать про серцево-судинну безпечність цього препарату [2, 25].

Згідно з останніми клінічними рекомендаціями ADA та EASD, призначення метформіну рекомендується для профілактики ЦД-2 при високому ризику його розвитку та лікування інсулінонезалежного ЦД-2 із HbA_{1c} ≤ 8 %, за умов достатньої функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації ≥ 45 мл/(хв · 1,73 м²). Застосування метформіну забезпечує ефекти, які знижують ризик розвитку КАН і пов'язаних із ним ССЗ у середньому на 30 %. Останні клінічні рекомендації, на підставі результатів метааналізів, стверджують, що комбінація метформіну з іНГКТ-2 і/або арГПП-1 зменшує серцево-судинні та загальні ризики незалежно від додаткового контролю глікемії [2, 25]. Відповідно до клінічних рекомендацій ADA Standards Diabetes (2024), пацієнтам, які отримують терапію метформіном понад 5 років або при додаткових чинниках ризику (похилий вік, бариатрична хірургія або противиразкова терапія), необхідно проходити щорічний скринінг на дефіцит вітаміну B₁₂ (< 150 пмоль/л) і своєчасно починати замісну терапію за допомогою вітамінно-мінеральних комплексів [2, 25].

Препарати сульфонілсечовини

Результати сучасних досліджень ефективності й безпечності препаратів сульфонілсечовини

глімепіриду (CAROLINA), гліклазиду (ADVANCE), хлорпропаміду та глібенкламіду (UKPDS) продемонстрували статистично незначуще поліпшення серцево-судинних результатів і відсутність серйозних проблем із серцево-судинною безпечністю [2, 18, 25, 28].

Кардіоселективні β-адреноблокатори

Продемонстровано, що більшість пацієнтів із КАН мають хронічно підвищений тонус САС, що пов'язане зі збільшенням частоти розвитку АГ, ХСН, тихої ішемії міокарда, життєзагрозливих аритмій, госпіталізацій та смертності. Кардіоселективні β-адреноблокатори (небіволол, карведілол, бісопролол) протидіють ефектам надмірної активації САС при КАН. Окрім того, β-блокатори мають антигіпертензивний ефект, що зменшує перевантаження міокарда, поліпшує мікроциркуляторний кровотік, зокрема кровопостачання нервових закінчень. Шляхом стабілізації ЧСС, АТ і зменшення ризику аритмій, кардіоселективні β-блокатори можуть поліпшити прогноз у пацієнтів із КАН. Згідно з рекомендаціями ESC та Американського коледжу кардіологів/Американської асоціації серця (ACC/AHA), призначення кардіоселективних β-адреноблокаторів показано пацієнтам із ЦД-2 і без нього, які мають АГ, ІХС, особливо з ІМ в анамнезі, та ХСН, для зниження ризику серцево-судинних подій і смерті. Однак при застосуванні β-блокаторів у пацієнтів з ІР, переддіабетом або ЦД слід пам'ятати, що препарати цієї групи можуть маскувати симптоми гіпоглікемії та підсилювати гіперглікемію через збільшення ІР. З огляду на це рекомендують ретельніше контролювати рівень глюкози в крові під час титрування дози β-адреноблокатору [2, 25].

Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

Застосування блокаторів РААС, а саме блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА II) або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), а також антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) спричинює зменшення ІР, активності РААС, САС, АГ, гіперглікемії, системного запалення та окисного стресу, поліпшує мікроциркуляторний кровотік, що сприяє поліпшенню кровопостачання та метаболізму

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: всі автори брали участь в пошуку інформації, написанні і редагуванні тексту.

нервових закінчень, має сприятливий вплив на перебіг КАН, знижує ризик розвитку ХСН, поліпшує толерантність до фізичних навантажень. У дослідженнях за участю пацієнтів із КАН тривале пероральне застосування валсартану або квінаприлу поліпшувало функцію парасимпатичної нервової системи. Окрім того, результати досліджень АМР показали, що прийом еплеренону або спіронолактону також поліпшує перебіг КАН [9]. Настанови ESC та ACC/AHA наголошують на важливій ролі застосування інгібіторів РААС у лікуванні пацієнтів із ССЗ і ЦД та без нього. Призначення препаратів цієї групи дає змогу суттєво зменшити ризик несприятливих серцево-судинних подій [2, 3, 25].

Комбінація сакубітрілу та валсартану

Застосування комбінації сакубітрілу і валсартану (С/В) поліпшує перебіг КАН і результати кардіо-пульмонального функціонального тесту в пацієнтів із ХСН зі зниженою фракцією викиду. Сприятливі ефекти С/В на перебіг КАН пов'язані зі зменшенням активності САС і значним поліпшенням тонуусу парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. Згідно з результатами останніх досліджень, після 1 року прийому С/В у більшості пацієнтів із ХСН із систолічною дисфункцією зареєстровано значне поліпшення фракції викиду ЛШ (з $28 \pm 5,8$) до $31,8 \pm 7,3$ %, $p < 0,0001$), а також результатів кардіо-пульмонального тесту. Американська колегія кардіологів рекомендує використовувати С/В для зниження ризику госпіталізації та смерті пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду [3, 9, 25].

Висновки

Кардіоваскулярна автономна нейропатія є дуже поширеним і часто недіагностованим ускладненням ЦД, яке пов'язане з розвитком ССЗ і періопераційних ускладнень, підвищеним ризиком серцево-судинної та загальної смертності. Зміна способу життя та використання патогенетичної фармакотерапії КАН, яка передбачає застосування арГПП-1, іНЗКТГ, метформіну, кардіоселективних β-блокаторів, БРА II, іАПФ, АМР, комбінації сакубітрілу і валсартану, значно зменшує частоту виникнення та прогресування КАН.

Список літератури

1. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2018;14(4):251-6. doi: 10.14797/mdcj-14-4-251.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(1):158-78. doi: 10.2337/dc24-S009.
3. Arnett D, Blumenthal R, Albert M, Buroker A. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140:596-646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.
4. Balçoğlu A, Çelik E, Şahin M, Göçer K, Aksu E, Aykan A. Dapagliflozin improves cardiac autonomic function measures in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Anatol J Cardiol.* 2022;26(11):832-40. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2022.1934.
5. Batista J, Faria A, Ribeiro T, Silva A. Cardiomyopathy: a narrative review. *Life (Basel).* 2023;13(7):1598. doi: 10.3390/life13071598.
6. Bissinger A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? *J Diabetes Res.* 2017;2017:5374176. doi: 10.1155/2017/5374176. Epub 2017 Oct 29. PMID: 29214181; PMCID: PMC5682059.
7. Braffett B, Gubitosi-Klug R, Albers J, Feldman E, Martin C. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes.* 2020;69(5):1000-10. doi: 10.2337/db19-1046.
8. Breder I, Sposito A. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients. *Rev Assoc Med Bras.* 2019;65(1):56-60. doi: 10.1590/1806-9282.65.1.56.
9. Chin K, Collier T, Pocock S. Impact of eplerenone on major cardiovascular outcomes in patients with systolic heart failure according to baseline heart rate. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(7):806-14. doi: 10.1007/s00392-018-1410-4.
10. Dimitropoulos G, Tahrani A, Stevens M. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014;5(1):17-39. doi: 10.4239/wjcd.v5.i1.17.
11. Dhumad M, Hamdan F, Khudhair M, Al-Matubsi H. Correlation of staging and risk factors with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type II diabetes mellitus. *Scientific Reports.* 2021;11(3576). doi: 10.1038/s41598-021-80962-w.
12. Duque A, Mediano M, De Lorenzo A, Rodrigues Jr L. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Pathophysiology, clinical assessment and implications. *World J Diabetes.* 2021;12(6):855-67. doi: 10.4239/wjcd.v12.i6.855.
13. Fisher V, Tahrani A. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017;10:419-34. doi: 10.2147/DMSO.S129797.
14. Gad H, Elgassim E, Mohammed I. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with increased glycemic variability driven by hyperglycemia rather than hypoglycemia in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;200:110670. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110670.
15. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348(5):383-93. doi: 10.1056/NEJMoa021778.
16. Gallardo-Gómez D, Salazar-Martínez E, Alfonso-Rosa R, Ramos-Munell J, Pozo-Cruz J. Optimal dose and type of physical activity to improve glycemic control in people diagnosed with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2024;47(2):295-303. doi: 10.2337/dc23-0800.
17. Greco C, Santi D, Brigante G, Pacchioni C, Simoni M. Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Autonomic Function in Subjects with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab J.* 2022 Nov;46(6):901-911. doi: 10.4093/dmj.2021.0314. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35410110; PMCID: PMC9723196.
18. Heller S. A summary of the ADVANCE Trial. *Diabetes Care.* 2009;32(2):357-61. doi: 10.2337/dc09-S339.
19. Jeong S, Yoo J, Park J, Jung W, Lee K. Smoking behavior change and risk of cardiovascular disease incidence and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22:193. doi: 10.1186/s12933-023-01930-4.
20. Jun JE, Jin SM, Baek J, Oh S, Hur KY, Lee MS, Lee MK, Kim JH. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015 Jun 4;14:70. doi: 10.1186/s12933-015-0233-0. PMID: 26041130; PMCID: PMC4462181.
21. Lai Y, Huang C, Chiu W. HbA1C variability is strongly associated with the severity of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes after longer diabetes duration. *Front Neurosci.* 2019;13:458. doi: 10.3389/fnins.
22. Lean M, Leslie W, Barnes A, Brosnahan N. 5-year follow-up of the randomised Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT) of continued support for weight loss maintenance in the UK: an extension study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(4):233-46. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00385-6.
23. Lee H, Park S, Kim E. Glycemic variability impacted by SGLT2 inhibitors and GLP 1 agonists in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2021;10(18):4078. doi: 10.3390/jcm10184078.
24. Liu Y, Peng Y, Jin J. Insulin resistance is independently associated with cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2021;12(9):1651-62. doi: 10.1111/jdi.13507.
25. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajan R. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023;44(39):4043-140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.
26. McCarty N, Silverman B. Cardiovascular autonomic neuropathy. *Proc Bayl Univ Med Cent.* 2016;29(2):157-9. doi: 10.1080/08998280.2016.11929397.
27. Raza S, Osasan S, Sethia S, Batool T. A systematic review of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and sympathetic nervous system inhibition: an underrated mechanism of cardiorenal protection. *Cureus.* 2022;14(6):e26313. doi: 10.7759/cureus.26313.
28. Rosenstock J, Kahn S, Johansen O, Zinman B, Espeland M. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;322(12):1155-66. doi: 10.1001/jama.2019.13772.
29. Salvatore T, Pafundi P, Galiero R. The diabetic cardiomyopathy: the contributing pathophysiological mechanisms. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:695792. doi: 10.3389/fmed.2021.695792.
30. Sardu C, Massetti M, Rambaldi P. SGLT2-inhibitors reduce the cardiac autonomic neuropathy dysfunction and vaso-vagal syncope recurrence in patients with type 2 diabetes mellitus: the SCAN study. *Metabolism.* 2022;137:155243. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155243.
31. Sudo S, Montagnoli T, Rocha B. Diabetes-induced cardiac autonomic neuropathy: impact on heart function and prognosis. *Biomedicines.* 2022;10(12):3258. doi: 10.3390/biomedicines10123258.
32. Torimoto K, Okada Y, Koikawa K, Tanaka Y. Early effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: study based on continuous glucose monitoring. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2017;9(60). doi: 10.1186/s13098-017-0258-5.
33. Vinik A, Erbas T, Casellini C. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig.* 2013;4(1):4-18. doi: 10.1111/jdi.12042.
34. Williams S, Raheim S, Khan M, Rubab U. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and 2 diabetes: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clinical Therapeutics.* 2022;44(10):1394-416. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.09.002.
35. Xu W, Zhu Y, Yang X, Deng H, Yan J. Glycemic variability is an important risk factor for cardiovascular autonomic neuropathy in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Int J Cardiol.* 2016;15:215:263-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.078.
36. Yu S, Hong C, Chen W. Metformin adherence and the risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Ther Adv Chronic Dis.* 2023;14. doi: 10.1177/20406223231163115.
37. Yun J, Park Y, Cha S, Ahn Y, Ko S. Progression of cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:109. doi: 10.1186/s12933-018-0752-6.
38. Zhou Y, Ke S, Qiu X, Liu L. Prevalence, risk factors, and prognosis of orthostatic hypotension in diabetic patients. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(36):e8004. doi: 10.1097/MD.0000000000008004.

Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes

According to the data, obtained in 2024, type 2 diabetes affects 8% of the global population, totaling 400 million patients worldwide. Cardiovascular autonomic neuropathy is a very common but underestimated complication of type 2 diabetes, occurring in 60% of cases. It causes various cardiovascular diseases, which are the cause of 50-80% of deaths among patients with type 2 diabetes. The pathogenesis of cardiovascular autonomic neuropathy involves the disruption of insulin's trophic effects and the toxic effects of hyperglycemia. These disorders cause systemic inflammation and oxidative stress, reduce the synthesis and bioavailability of the vasodilator, antiinflammatory, and antiplatelet agent nitric oxide, inhibit the parasympathetic nervous system, and increase the activity of the sympathoadrenal and reninangiotensinaldosterone systems. Poor glycemic control, insulin resistance, a duration of diabetes of more than 15 years, visceral obesity, smoking, excessive alcohol consumption, arterial hypertension, dyslipidemia, and advanced age are the most significant factors in the development and progression of cardiovascular autonomic neuropathy. Early intensive multifactorial intervention to control all risk factors leads to a more than 50% reduction in the risk of this pathological condition. The main measures for the prevention and treatment of cardiovascular autonomic neuropathy are lifestyle modification and pathogenetic pharmacotherapy, which includes the use of glucagonlike peptide1 receptor agonists, sodiumdependent glucose cotransporter type 2 inhibitors, metformin, cardioselective β blockers, blockers of the reninangiotensinaldosterone system, and combinations of sacubitril and valsartan.

The article provides current evidence regarding the epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, complications, and current methods of treatment of cardiovascular autonomic neuropathy.

Keywords: type 2 diabetes, cardiovascular autonomic neuropathy, cardiovascular diseases, insulin resistance, hyperglycemia.