

УДК 616.379-008.64:616.1-071-08:612.015.36

ПАНЬКІВ В.І.

Відділ профілактики ендокринних захворювань Українського НПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

## ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Резюме.** Цукровий діабет і серцева недостатність часто є супутніми захворюваннями. У результаті проведених досліджень було виявлено, що в пацієнтів, які приймали метформін як монотерапію (відношення шансів 0,65 (0,48–0,87)) або разом з іншими препаратами (0,72 (0,59–0,90)), установлений більш низький рівень смертності. Наведені в огляді результати досліджень підтверджують ефективність лікування супутньої серцевої недостатності в пацієнтів із цукровим діабетом і показують переваги використання метформіну для зниження рівня глюкози в крові в даній категорії хворих.

На сьогодні аксіомою став той факт, що цукровий діабет (ЦД) не лише серйозне хронічне захворювання, але й стан, при якому досить високим є ризик виникнення різних супутніх патологій. Насамперед це стосується кардіоваскулярних захворювань. Численними дослідженнями підтверджено часте поєднання двох таких поширених тяжких прогностично несприятливих патологій, як ЦД і хронічна серцева недостатність. Отримані докази чіткого двобічного причинно-наслідкового зв'язку між ними і вірогідне погіршення прогнозу при їх поєднанні, зокрема в пацієнтів з ішемічною етіологією хронічної серцевої недостатності (De Groot P. et al., 2004). Незважаючи на різноманітність лікарських засобів, що використовуються для лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, слід враховувати низку особливостей за наявності ЦД у таких хворих. Тому ефективна допомога пацієнтам із поєднанням ЦД і серцевої недостатності є доволі складним завданням.

Важливим чинником у розвитку хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із ЦД є стан хронічної гіперглікемії, однак **ключовим моментом у взаємозв'язку між цими двома патологіями є порушення чутливості до інсуліну, або інсулінорезистентність.** Сучасна концепція припускає також провідну роль хронічної гіперактивації нейрогормональних систем, насамперед симпатoadреналової і ренін-ангіотензин-альдостеронової, як у патогенезі і прогресуванні серцевої недостатності, так і в розвитку судинних ускладнень при ЦД (Шестакова М.В., 2011). У дослідженнях 90-х років ХХ ст. показана необхідність і ефективність суворого контролю рівня глікемії щодо зниження сер-

цево-судинних і діабетичних ускладнень у пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози і ЦД 2-го типу (DCCT, STOP-NIDDM, UKPDS, DIGAMI, DIGAMI 2, Steno-2). Однак зовсім небагато проспективних досліджень, у яких би вивчався вплив ЦД і активної цукрознижувальної терапії на перебіг вже наявної серцевої недостатності.

В окремих дослідженнях встановлений взаємозв'язок між тяжкістю хронічної серцевої недостатності та інсулінорезистентністю. Тому можна припустити, що існує залежність між декомпенсацією серцевої недостатності і тяжкістю супутнього ЦД. За цих умов активна та ефективна терапія серцевої недостатності може позитивно впливати і на ЦД (Swan J.W. et al., 2009).

Пропорція хворих на ЦД серед осіб із застійною серцевою недостатністю в дослідженні CONSENSUS становила 23 %, у дослідженні SOLVD — 25 %, а в дослідженні V-HeFT II — 20 %. У дослідженні ATLAS хворі на ЦД також становили 20 % від усіх обстежених осіб із застійною серцевою недостатністю.

Оскільки ці дослідження проводилися на спеціально відібраній популяції, їх результати слід інтерпретувати з певною обережністю. У дослідженні NETWORK, спеціально спланованому для оцінки популяції хворих із застійною недостатністю кровообігу, хворі на ЦД становили 10 %. У той же час у дослідженні RESOLVD кількість хворих на ЦД досягала 35 % серед осіб із недостатністю кровообігу. У цьому дослідженні, як і в дослідженні SOLVD, було показано, що **ЦД є незалежним предиктором інвалідизації і смертності як при клінічно явній, так і при безсимптомній застійній серцевій недостатності.**

Фрамінгемське епідеміологічне дослідження вперше довело збільшення ризику застійної серцевої недостатності у хворих на ЦД. Порівняно з чоловіками і жінками без ЦД у молодих чоловіків із ЦД недостатність кровообігу виявлялася в 4 рази частіше, а в жінок із ЦД — у 8 разів частіше.

У популяційних дослідженнях серед хворих похилого віку було виявлено, що ЦД є незалежним чинником ризику розвитку недостатності кровообігу і що цей ризик зростає при збільшенні тяжкості захворювання. Багатофакторний аналіз показав, що підвищення в крові вмісту глікованого гемоглобіну (HbA1c) збільшує ризик розвитку застійної серцевої недостатності на 15 % (Chae S.U. et al., 1998).

Пацієнти із серцевою недостатністю не включалися в дослідження ефективності цукрознижувальної терапії, тому безпека протидіабетичних засобів у пацієнтів із серцевою недостатністю залишається не з'ясованою. Плацебо-контрольоване дослідження при серцевій недостатності було невеликим, за участю всього 224 осіб. Ця кількість клінічних випадків була недостатньою для висновків з позицій доказової медицини (Dargie H.J. et al., 2007). Для вирішення питання про безпеку застосування протидіабетичних препаратів у пацієнтів із супутньою серцевою недостатністю слід покладатися на дані клінічних спостережень.

Схильність хворих до розвитку недостатності кровообігу, як вважають, пов'язана з частішим розвитком у них ішемічної хвороби серця з вираженим зниженням резерву коронарного кровотоку внаслідок розвитку діабетичної мікроангіопатії, зі специфічним для ЦД ураженням міокарда і діастолічною дисфункцією, а також із розвитком діабетичної автономної кардіальної дисфункції (Masoudi F.A., Inzucchi S.E., 2007).

Як бачимо, велика частота цих патологій, незадовільний прогноз і низька якість життя визначають актуальність питання підбору оптимальної терапії. Нелегким є вибір ефективних цукрознижувальних препаратів з урахуванням можливості впливу на постпрандіальну глікемію та інсулінорезистентність, враховуючи їх провідну патогенетичну роль. Ці препарати не повинні погіршувати перебіг хронічної серцевої недостатності. З іншого боку, при виборі патогенетично обґрунтованих препаратів для лікування декомпенсації необхідно враховувати їх вплив на вуглеводний обмін для уникнення можливого прогресування ЦД.

У деяких клінічних дослідженнях були встановлені прогностичні відмінності між різними протидіабетичними препаратами при використанні їх у хворих із супутньою серцевою недостатністю (D.T. Eurich et al., 2007; D.D. Shah et al., 2006). Однак без наявності групи порівняння (виключно на дієтотерапії) неможливо підтвердити відмінності між препаратами. У більшості проведених досліджень не враховувався вплив таких чинників, як глікемічний контроль, маса тіла і дані лабораторних досліджень, прогностичних у плані серцевої недостатності.

**Тому особливий інтерес становить нещодавнє когортне дослідження «випадок — контроль» з викорис-**

**танням бази даних, сформованої лікарями загальної практики у Великобританії (MacDonald M.R. et al. Treatment of Type 2 Diabetes and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Nested Case–Control Study From the U.K. General Practice Research Database // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33, № 6. — P. 1213-1218), присвячене лікуванню ЦД 2-го типу в пацієнтів із серцевою недостатністю.** Слід підкреслити, що зазначена база цих досліджень надає високоякісну інформацію про супутні захворювання і методи терапії і використовується для вивчення ефективності медикаментозного лікування (Gelfand J.M. et al., 2005).

База даних містила інформацію про демографічні показники пацієнтів, результат обстеження (наприклад, АТ, ІМТ, ліпідограма, показники функції нирок), діагноз і призначені в амбулаторних умовах препарати. Клінічний діагноз кожного пацієнта виставлений і/або підтверджений лікарем і записаний з використанням Оксфордської медичної інформаційної системи класифікації клінічних станів. Для зменшення помилки вибір коду для кожного діагнозу проводився незалежно двома дослідниками, а результати потім ще раз перевірялися третьою особою.

Крім того, ця база даних також містить дані лабораторних досліджень, діагнози ЦД і серцевої недостатності. Саме цей факт дозволив виділити групу пацієнтів, які не отримували цукрознижувальні препарати. Метою дослідження було вивчення результатів лікування хворих на ЦД і серцеву недостатність, впливу цукрознижувальних препаратів на ефективність терапії.

Автори вибрали дизайн дослідження «випадок — контроль» для зниження вірогідності похибки і для обліку характеристик пацієнтів у динаміці на тлі прийому цукрознижувальних препаратів.

Під спостереженням у зазначеному дослідженні перебували пацієнти віком понад 35 років із вперше виявленим ЦД 2-го типу і вперше виявленою серцевою недостатністю за період із січня 1988 року до жовтня 2007 року.

У дослідження не включали пацієнтів, яким діагноз був виставлений до 1988 року, пацієнтів з ЦД 1-го типу, гестаційним або стероїдним ЦД. Під спостереженням були лише пацієнти, в яких до включення в дослідження були клінічні симптоми ЦД і серцевої недостатності щонайменше впродовж одного року. Відстежувалися всі пацієнти від моменту встановлення діагнозу ЦД або серцевої недостатності до смерті або до 31 жовтня 2007 року.

Дослідники вибрали випадки з когорти померлих пацієнтів з ЦД і серцевою недостатністю і зіставили їх в співвідношенні 1 : 1 з контрольною групою пацієнтів, враховуючи вік ( $\pm 5$  років), стать, тривалість спостереження лікарями. При цьому враховувалася смертність від усіх причин (а не тільки від серцевої недостатності або інших захворювань серця), оскільки вона дозволяла об'єктивніше оцінити безпеку і переваги протидіабетичної терапії. У контрольну групу включалися пацієнти з ЦД і серцевою недостатністю, які були живі на момент включення в базу (тобто до моменту формування вибірки).

Антидіабетичний препарат реєстрували, якщо пацієнт його вживав принаймні один раз на день протягом 90 днів до дати включення в дослідження. Залежно від застосування цукрознижувальних препаратів авторами виділено сім категорій: відсутність застосування цукрознижувальної терапії, монотерапія препаратами сульфонілсечовини, монотерапія метформіном, монотерапія тіазолідиндіонами, монотерапія інсуліном, комбінована терапія інсуліном і комбінована цукрознижувальна терапія без застосування інсуліну.

Зауважимо, що для оцінки надійності спостережень дослідники оцінювали «будь-яке використання» (і як монотерапії, і в комбінації з іншими препаратами) цукрознижувальних препаратів в аналізі чутливості впродовж 90 днів до дати індексування. Серед інших показників робилися поправки на тривалість ЦД, серцевої недостатності із врахуванням, яка патологія у пацієнта розвинулася раніше — ЦД чи серцева недостатність.

Для оцінки співвідношення шансів для семи описаних вище категорій впливу лікарських засобів авторами використовувалася умовна логістична регресія. Дані стосовно фракції викиду або ЕКГ були відсутні. Всі аналізи проводилися з використанням програми SAS версії 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

Із 8404 пацієнтів, які увійшли до бази даних, протягом періоду між 1988 і 2007 роками були вперше виявлені ЦД і серцева недостатність, до основної і контрольної груп вибрано по 1633 пацієнти. Середня тривалість життя пацієнтів з ЦД і серцевою недостатністю становила 2,8 року і не відрізнялася в обох групах. ЦД був вперше діагностований у 54 % пацієнтів основної групи і в 41 % пацієнтів контрольної групи, а середній час до встановлення діагнозу серцевої недостатності становив  $3,9 \pm 3,3$  і  $3,5 \pm 2,9$  року відповідно. Серцева недостатність була вперше діагностована у 44 % пацієнтів з основної і у 58 % пацієнтів контрольної групи, а середній час до встановлення діагнозу ЦД становив  $3,1 \pm 2,8$  і  $3,2 \pm 2,9$  року відповідно. ЦД і серцева недостатність одночасно були виявлені у 2 % пацієнтів основної і в 1 % пацієнтів контрольної групи.

Середній вік пацієнтів досліджуваної вибірки — 78 років (стандартне відхилення (СВ) становило 8 років), 1738 учасників були чоловічої статі (53 %), а середній час спостереження — 11 років (СВ 4 роки). Пацієнти з основної і контрольної груп були оптимально підібрані за віком, статтю і тривалістю спостереження. Як і очікувалося, у пацієнтів основної групи (тобто в пацієнтів, які померли) була значно вища частота супутніх захворювань і порушень в лабораторних показниках порівняно з пацієнтами контрольної групи; вони також отримували значно менше різних лікарських препаратів, спрямованих на лікування серцевої недостатності. **Артеріальна гіпотензія, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, анемія, хронічні обструктивні захворювання легень, рак, деменція, цереброваскулярні захворювання та інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі були несприятливими прогностичними чинниками у пацієнтів із ЦД і серцевою недостатністю, але, з іншого боку,**

**підвищене значення ІМТ асоціювалося з нижчим ризиком летального кінця.**

З метою лікування серцево-судинної патології 604 (18 %) пацієнти отримували інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину (БРА) і  $\beta$ -блокатор; 271 (12 %) пацієнт з атеросклерозом (тобто з патологією, що передуює ІМ, стенокардії, цереброваскулярним захворюванням або захворюванням периферичних судин) отримував інгібітор АПФ/БРА,  $\beta$ -блокатор, статини й аспірин. Застосування інгібіторів АПФ, БРА,  $\beta$ -блокаторів, аспірину, дигоксину й статинів незалежно асоціювалося зі зниженням ризику смертності в пацієнтів із наявністю супутніх серцево-судинних захворювань і ЦД.

Частина пацієнтів із ЦД (1306 осіб, або 40 %) не отримували цукрознижувальних препаратів упродовж 90 днів до дати включення в дослідження. Ймовірно, ці пацієнти контролювали прояви ЦД за допомогою дієти і модифікації способу життя. Найпоширенішим способом лікування ЦД серед пацієнтів основної і контрольної груп була монотерапія препаратами сульфонілсечовини ( $n = 753$ , або 23 %), далі йшли комбінована пероральна терапія без інсуліну ( $n = 470$ , 14 %) і монотерапія метформіном ( $n = 376$ , 12 %).

При порівнянні даних пацієнтів основної і контрольної груп було встановлено, що особи, які отримували монотерапію препаратами сульфонілсечовини, монотерапію метформіном або комбіновану терапію, мали нижчий ризик смертності. **Найнижчий ризик смертності виявлений в осіб, які отримували монотерапію метформіном (співвідношення ризиків 0,65 (0,48–0,87)).** Цей показник не залежав від тривалості ЦД і серцевої недостатності і від того, яке з цих захворювань виникло в пацієнта раніше. Автори не знайшли будь-якого зв'язку між застосуванням інших протидіабетичних препаратів (у тому числі інсуліну) і смертністю від усіх причин.

Результати дослідження M.R. MacDonald et al. продемонстрували, що **застосування метформіну порівняно з іншими цукрознижувальними препаратами і повною відсутністю протидіабетичної терапії, пов'язане з нижчим ризиком смертності навіть із поправкою на інші потенційні прогностичні чинники, включаючи контроль глікемії, функції нирок, ІМТ і АТ.** Слід підкреслити, що ці дані узгоджуються з результатами попередніх досліджень, в яких встановлене зниження ризику смертності у пацієнтів із серцевою недостатністю на тлі прийому метформіну порівняно з іншими цукрознижувальними препаратами (Eurich D.T. et al., 2007; Shah D.D. et al., 2010).

Завдяки наявності групи пацієнтів із серцевою недостатністю і ЦД, яка не отримувала протидіабетичних препаратів, в описаному дослідженні на основі доказової медицини встановлено, що **переваги метформіну порівняно з іншими протидіабетичними засобами полягають у зниженні ризику смертності, а не в тому, що інші препарати мають більше побічних ефектів.** Завдяки можливості оцінки відстрочених ефектів препарату в різних дослідженнях можна стверджувати, що при-

значення метформіну пацієнтам із ЦД і серцевою недостатністю в амбулаторній практиці цілком безпечно.

Метформін підвищує чутливість до інсуліну, що розглядається як дуже важливий факт, оскільки резистентність до інсуліну належить до несприятливих прогностичних чинників у пацієнтів із серцевою недостатністю і асоціюється з прогресуванням симптомів цього захворювання (Saccà L. et al., 2009). На сьогодні зниження резистентності до інсуліну є потенційною метою терапії у пацієнтів із серцевою недостатністю (Witteles R.M. et al., 2008). Однак для остаточного висновку, чи призодять інсуліносенсibiliзуючі препарати (такі як метформін) до зниження захворюваності і смертності у пацієнтів із серцевою недостатністю і резистентністю до інсуліну (з наявністю або відсутністю супутнього ЦД), необхідні подальші рандомізовані дослідження.

У багатьох дослідженнях не встановлено значущого зв'язку між початковим або подальшим показником HbA1c і рівнем смертності у пацієнтів (Gerstein H.C. et al., 2008; Eshaghian S. et al., 2006). У той же час питання про оптимальні точки прикладання препаратів, що регулюють метаболізм глюкози в пацієнтів із ЦД 2-го типу (із супутньою серцевою недостатністю і без неї), залишається суперечливим (Montori V.M. et al., 2009).

На сьогодні не викликає сумніву можливість зниження ризику смертності у пацієнтів з ЦД і серце-

вою недостатністю на тлі прийому інгібіторів АПФ і  $\beta$ -блокаторів, що підтверджує доведену ефективність цих препаратів при застосуванні в рутинній клінічній практиці (Shekelle P.G. et al., 2003). Однак не лише в Україні, але й у Великобританії лише 18 % пацієнтів отримували інгібітор АПФ/БРА і  $\beta$ -блокатор і тільки 12 % пацієнтів, які страждають від серцевої недостатності, ЦД і атеросклерозу, отримували інгібітор АПФ/БРА,  $\beta$ -блокатор, статини й аспірин. Недостатнє використання методів лікування з доведеною ефективністю у пацієнтів із ЦД є провідною темою досліджень у практичній охороні здоров'я (Паньків В.И. и соавт., 2012; Bolen S. et al., 2007).

Слід також підкреслити позитивний вплив метформіну на показники ліпідного обміну, що перевершує аналогічні ефекти інших цукрознижувальних препаратів. Пацієнти з серцевою недостатністю на тлі лікування метформіном мають кращі результати порівняно з пацієнтами, які отримують інші протидіабетичні препарати.

**Результати досліджень підтверджують, що пацієнти, які приймають метформін, мають нижчий ризик смертності порівняно з пацієнтами з ЦД без жодного протидіабетичного лікування. Ця перевага не залежить від контролю рівня глікемії, ІМТ та інших прогностичних чинників.**

Отримано 26.01.14 □

Паньків В.И.

Отдел профилактики эндокринных заболеваний Украинского НПЦ эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

#### ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Резюме.** Сахарный диабет и сердечная недостаточность часто являются сопутствующими заболеваниями. В результате проведенных исследований было выявлено, что у пациентов, принимавших метформин в качестве монотерапии (отношение шансов 0,65 (0,48–0,87)) или вместе с другими препаратами (0,72 (0,59–0,90)), установлен более низкий уровень смертности. Приведенные в обзоре результаты исследований подтверждают эффективность лечения сопутствующей сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом и показывают преимущества использования метформина для снижения уровня глюкозы в крови у данной категории больных.

Pankiv V.I.

Department of Endocrine Disorders Prevention of Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

#### FEATURES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 WITH HEART FAILURE (LITERATURE REVIEW)

**Summary.** Diabetes mellitus and heart failure are often comorbid conditions. The studies found that patients taking metformin as monotherapy (odds ratio 0.65 (0.48–0.87)) or in conjunction with other drugs (0.72 (0.59–0.90)), mortality rate is lower. Research results given in the survey confirm the efficacy of treatment for concomitant heart failure in patients with diabetes mellitus and show the benefits of using metformin to lower blood glucose levels in these patients.