

## ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ КЛАССОВ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Миминошвили В.Р.

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк

**Ключевые слова:** гипогликемические препараты, хроническая сердечная недостаточность.

**Резюме:** используемая комбинация метформина с гликлазидом, а также метформина с аГПП-1 негативно влияла на величину теста с 6-ти минутной ходьбой, снижая данный показатель в 3-х летнем периоде. Комбинации метформина с ДПП-4 и метформина с иНГЛТ-2 сохраняли данный показатель на прежнем уровне, что можно рассматривать с позиции кардиопротективных характеристик данных средств.

**Resume:** the combination of metformin with gliclazide, as well as metformin with aHGP-1, negatively influenced the value of the test with 6 minutes of walking, reducing this indicator in a 3-year period. Combinations of metformin with DPP-4 and metformin with SGLT-2 kept this indicator at the same level, which can be considered from the standpoint of the cardioprotective characteristics of these drugs.

**Актуальность.** Сахарный диабет (СД) занимает 5-6 места среди основных факторов, индуцирующих развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 4]. Считается, что СД увеличивает риск развития ХСН в 5 раз у женщин и 2,6 раз - у мужчин, а распространенность ХСН среди больных с СД колеблется от 10 % до 22 % [2, 5]. Основной причиной формирования ХСН у этих пациентов является ИБС (стенокардия, безболевая ишемия миокарда, диабетическая кардиомиопатия, постинфарктный кардиосклероз) [6, 8].

Продолжаются исследования, посвященные особенностям течения и лечения синдрома ХСН у больных СД 2-го типа [7, 9]. Если тактика и принципы ведения больных ХСН и СД по отдельности в целом довольно хорошо изучена, то течение сочетанной кардио-диабетической патологии вызывает значительные трудности, касающиеся как диагностики, так и тактики, и предпочтения назначения глюкозонормализующих противодиабетических лекарственных средств, наличия и выраженности у них кардиотоксичных реакций [3].

**Цель:** проанализировать влияние разных классов противодиабетических препаратов на функциональные параметры кардио-респираторной системы в тесте с 6-ти минутной ходьбой у больных СД 2-го типа.

**Материал и методы.** Обследованы пациенты СД 2-го типа в возрасте  $43,7 \pm 0,5$  лет с длительностью диабета  $4,2 \pm 0,16$  года.

**Критерии включения:** СД 2-го типа с инсулинрезистентностью (индекс НОМА  $> 2,77$ ) и гиперинсулинемией, среднетяжелое течение диабета, недостаточный гипогликемический эффект метформина, метаболический синдром, ХСН вследствие хронических форм ИБС или перенесенного инфаркта миокарда, ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка  $\geq 50\%$ ).

Критериями исключения из исследования были: гипертензивное сердце, другие причины развития ХСН (микседематозный, воспалительный, анемический, медикаментозно индуцированный, токсический и пр.), 2–5-я стадии хронической болезни почек (диабетической нефропатии), тяжелая ХСН (функциональный класс IV по NYHA), ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка, беременность, вторичные причины варианты диабета (стероидный, на фоне панкреонекроза, склероза поджелудочной железы и пр.).

Верификацию диагноза СД 2-го типа проводили в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ по СД (1999 г.) и Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению диабета.

Методом случайной выборки пациенты были распределены в 4 группы наблюдения, которые были статистически гомогенными по возрасту ( $\chi^2=2,1$ ,  $p=0,34$ ), полу ( $\chi^2=0,9$ ,  $p=0,81$ ), длительности ( $\chi^2=1,3$ ,  $p=0,58$ ) и тяжести СД ( $\chi^2=2,8$ ,  $p=0,16$ ), тяжести ХСН ( $\chi^2=0,1$ ,  $p=0,92$ ), однако различающиеся по противодиабетической терапии. В группу 1 включено 26(26,3%) человек, которые получали метформин и гликлазид. В группу 2 вошли 25(25,3%) пациентов, которые получали метформин+производные глюкагонподобного пептида-1 (аГПП-1). В группу 3 включены 23(23,2%) пациента, которые получали метформин и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). В группу 4 включено 25(25,3%) пациентов, которые получали метформин и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). Базисная терапия включала ингибитор АПФ или сартан, бета-адреноблокатор или ивабрадин, нитрат продленного действия, реже – диуретик (в случае гипертензивного синдрома). Группа контроля состояла из 30 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста.

Для оценки влияния терапии на функциональную способность организма, использован тест с заданной скоростью ходьбы - SWT (Shuttle Walk Test). Перед началом исследования каждого больного инструктировали. В начале SWT пациент должен был находиться в покое в течение 15 минут. Фиксировали величину давления крови, частоту сердечных сокращений, сатурацию кислорода и оценивали одышку по шкале Борга (1982 г.). Тест проводили в два этапа. На первом этапе определяли максимальную нагрузку путем растущего темпа скорости ходьбы ISWT (Incremental Shuttle Walk Test). После расчета стабильного темпа на основе ISWT проводили второй этап с постоянным темпом скорости ходьбы ESWT (Essential Shuttle Walk Test).

По окончании теста проводили повторное определение степени одышки по шкале Борга. Конкретизировали причину прекращения теста. Через 15 минут измеряли артериальное давление (АД) и ЧСС. Вычисляли по таблицам уровень ходьбы ESWT, для дальнейших тестов с постоянной скоростью ходьбы, который отражает темп, при котором сатурация кислорода снижалась бы на 10% меньше, чем при ISWT. Следующие оценки следует проводить в рассчитанном на предыдущем этапе стабильном темпе - ESWT. Все процедуры в отношении пациента не отличались от предыдущих. Критерием оценки изменения толерантности к физической нагрузке является в первую очередь - продолжительность ходьбы. Так же имеет значение оценка ЧСС, АД, сатурация кислорода, степень одышки по шкале Борга.

Все изучаемые показатели оценивались до начала лечения, через 3 месяца (период подбора и оптимизации дозировок препаратов) и через 3 года от начала исследования.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета Statistica for Windows, Release 6.5 StatSoft, Inc. Нормальность распределения оценивали в тесте Колмогоров-Смирнова. Достоверность различий одноименных межгрупповых количественных показателей оценивалось при помощи парного t - критерия. Для оценивания различий качественных показателей использовали непараметрический критерий  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Динамика теста с 6-ти минутной ходьбой в группе 1 проявлялась в виде статистически значимого уменьшения пройденного расстояния между этапом 1 и 2 – 5,6 метров, между этапом 2 и 3 – 13,2 метра (таблица 1). В группе 2 достоверная разница между аналогичными этапами равнялась 4,5 и 12,6 метров соответственно. В группе 3 она составила 3,7 и 2,7 соответственно. В группе 4 различия между этапами равнялась 1,2 и 2,1 метра соответственно. Наибольшее снижение метража, проходимого больными, имело место в группе 1 и 2. Наименьшее – в группах 3 и 4.

**Табл. 1.** Параметры функциональной активности в тесте с 6-ти минутной ходьбой у больных на этапах исследования, а также у здоровых

Этапы исследования	Группы больных				Группа здоровых
	1-я (метформин+гликлазид)	2-я (метформин+аГПП-1)	3-я (метформин+ДПП-4)	4-я (метформин+иНГЛТ-2)	
1	387,9±2,18 <sup>1</sup>	387,5±2,47 <sup>1</sup>	388,7±2,14 <sup>1</sup>	388,3±2,23 <sup>1</sup>	470,5±2,23
2	382,3±2,30 <sup>1</sup>	383,0±2,11 <sup>1</sup>	385,0±2,39 <sup>1</sup>	387,1±2,17 <sup>135</sup>	
3	369,1±2,19 <sup>1</sup>	370,4±2,08 <sup>1</sup>	382,3±2,49 <sup>1234</sup>	385,0±2,90 <sup>1356</sup>	

Примечания (в таблице 1 и 2).

1. Этапы обследования: 1 - исходно, 2 - через 3 месяца, 3 - через 3 года;
- 2.<sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны;
- 2.<sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями у больных группы 1 и 3 статистически достоверны;
- 3.<sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями у больных группы 1 и 4 статистически достоверны;
- 4.<sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями у больных группы 2 и 3 статистически достоверны;
- 5.<sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями у больных группы 2 и 4 статистически достоверны;
- 6.<sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями у больных группы 3 и 4 статически достоверны.

**Выводы:** 1. Часто используемая на практике комбинация метформина с гликлазидом, а также метформином с аГПП-1 производными негативно влияла на величину теста с 6-ти минутной ходьбой, что проявлялось в виде прогрессирующего снижения данного показателя на протяжении 3-х летнего периода; 2. Комбинации метформина с ДПП-4 ингибиторами и метформина с иНГЛТ-2 продемонстрировали способность сохранять величину теста с 6-ти минутной ходьбой на прежнем уровне, что можно рассматривать с позиции кардиопротективных характеристик данных комбинаций глюкозоснижающих средств; 3. Важность полученных результатов является косвенным отражением разной степени влияния сахароснижающей терапии на морфофункциональное состояние левого желудочка в контексте выраженности миокардиального ремоделирования (атриодилатация, диастолическая дисфункция, гипертрофия левого желудочка) преимущественно левых отделов сердца.

### Литература

1. Коваленко В. Л. Диагноз и причины смерти при сахарном диабете / В. Л. Коваленко, О. В. Подобед // Архив патологии. – 2012. - №6. – С. 53–56.
2. Литяева Т. Ю. Лечение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 в клинической практике / Т. Ю. Литяева // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. - № 4. – С.119–122.
3. Мамедов М. Н. Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом: диагностика, лечение, профилактика / М. Н. Мамедов, Б. У. Марданов, Е. Н. Дудинская // М.: Фонд «Кардиопротекс», 2015. – 106 с.
4. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова, А. В. Железнякова, М. А. Исаков // Сах. диабет. – 2018. - №21 (3). – С. 144–159.
5. Сердечно-сосудистые риски при сахарном диабете / А. С. Аметов, Е. А. Парнес, Н. А. Черникова, Е. А. Ермакова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2013. - № 2. - С. 17–26.
6. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes / L. J. Boonman-de Winter, F. H. Rutten, M. J. Cramer et al. // Diabetologia. – 2012. - №55. – С. 2154–2162.
7. Hippisley-Cox J. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all-cause mortality: cohort study in primary care / J. Hippisley-Cox, C. Coupland // BMJ. – 2016. – Vol.354. – P.3477.
8. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored / J. J. V. McMurray, H. C. Gerstein, R. R. Holman, M. A. Pfeffer // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2014. – Vol.2(10). – P.843–851.
9. G. M. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus / G. M. Rosano, C. Vitale, P. Seferovic // Cardiac Failure Review. – 2017. – Vol.03(01). - P.52-55.