

УДК 616.12-008.46-036.12-06:616.379-008.64:616.155.16

ВЛИЯНИЕ СНИЖЕНИЯ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

М.С. Конышева, Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка, Е.П. Морозова, Ю.В. Шебашева,

ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития»

Конышева Мария Сергеевна – e-mail: marimed@yandex.ru

Цель исследования: оценить влияние снижения уровня HbA_{1c} на темпы прогрессирования ХСН в течение 1 года у больных СД2 и определить факторы, влияющие на качество гликемического контроля.

Обследовано 62 больных СД2 в возрасте от 48 до 74 лет, страдающих ХСН II-IV ФК. Проводилось обучение пациентов методам самоконтроля, коррекция медикаментозного лечения ХСН и СД. Все больные были обеспечены глюкометрами. Через год оценивалась динамика показателей углеводного обмена по уровням гликемии, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), частоте гипогликемии и прогрессирования ХСН по тесту с 6-минутной ходьбой (Т6Х) и баллам по шкале оценки клинического состояния (ШОКС). Выявлено улучшение всех основных показателей углеводного обмена, достоверное снижение частоты гипогликемии. По итогам годовичного наблюдения пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 – больные со снижением HbA_{1c} на 1% и более (n=21), и группа 2 – больные с повышением HbA_{1c} или снижением менее чем на 1% (n=41). В группе 1 наблюдалось снижение темпов прогрессирования ХСН в виде недостоверного изменения показателей Т6Х и ШОКС. В группе 2 показатели Т6Х и ШОКС изменились достоверно. Таким образом, снижение уровня HbA_{1c} на 1% и более в течение 1 года сопровождается замедлением темпов прогрессирования ХСН. Доказано, что обучение больных, самоконтроль гликемии и оптимизация медикаментозной терапии СД2 позволяют улучшить углеводный обмен и приводят к снижению частоты гипогликемии независимо от степени снижения уровня HbA_{1c}.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, гликемический контроль, углеводный обмен.

Aim: to investigate influence of the lowering of glycated hemoglobin on course of chronic heart failure (CHF) in patients with type II diabetes mellitus (DM) and define factors which have an influence on the quality of glycemic control. We studied 62 patients with functional class II-IV CHF and type 2 DM. In the hospital all patients were learned to use glucometers, corrected the treatment of CHF and DM. In a year we checked the dynamics of glycemia, level of glycated hemoglobin (HbA_{1c}), frequency of hypoglycemic conditions and progress of CHF with the help of special tests. As a result the improvement of all parameters of carbohydrate metabolism was noted. Also the frequency of hypoglycemic conditions decreased. When the time expires 2 groups were formed: group 1 (n=21) comprised patients with achieved $\geq 1\%$ lowering of HbA_{1c}, group 2 (n=41) – patients with HbA_{1c} lowering $< 1\%$ and with increase of HbA_{1c}. In group 1 the rate of CHF progressing was slowed down. According to results of special test in group 2 we registered progress of CHF rate. Thus the lowering of HbA_{1c} $\geq 1\%$ is able to decrease the progressing of CHF rate. Use the self-control devices may help in improvement of carbohydrate metabolism and reduction of hypoglycemic events.

Key words: congestive heart failure; diabetes mellitus; glycemic control; carbohydrate metabolism.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) без сомнения является частым спутником больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Распространенность ХСН среди больных СД2 составляет 12%, возрастая до 22% в популяции старше 64 лет [1, 2]. По результатам многочисленных популяционных исследований и клинических трайлов сахарный диабет увеличивает риск смерти больных ХСН в 1,29–3,19 раза [3].

Гликемический контроль лежит в основе современного управления сахарным диабетом. Влияние гликемии на риск развития ХСН убедительно доказано: повышению гликированного гемоглобина (HbA1c) на каждый 1% соответствует увеличение относительного риска развития ХСН на 9–19% [4, 5]. В исследовании UKPDS 35 снижение HbA1c на 1% приводило к достоверному уменьшению риска развития ХСН на 16% [4]. В то же время взаимосвязь между прогнозом ХСН и состоянием гликемии носит нелинейный характер. «U-образная» зависимость между уровнем HbA1c и смертностью больных с ХСН выявлена нами в небольшом обсервационном исследовании [6]: больные с HbA1c менее 6,5% и более 9,5% характеризовались худшим 12-месячным прогнозом. В другом обсервационном исследовании продемонстрировано, что у больных ХСН с уровнем HbA1c менее 7% относительный риск смерти в течение 2 лет в 2,3 раза выше, чем у больных с HbA1c более 7% [7]. Более позднее когортное исследование подтвердило «U-образный» характер зависимости, причем большое количество включенных пациентов (5815 больных ХСН, страдающих сахарным диабетом) позволило сузить диапазон относительно безопасного уровня HbA1c до 7,1–7,8% [8].

Границы оптимального уровня гликированного гемоглобина, безопасная скорость его снижения, влияние на прогноз при ХСН остаются не до конца ясными. Исследования последних лет (ACCORD [9], ADVANCE [10] и VADT [11]) не выявили положительного влияния интенсивной гликемической терапии на сердечно-сосудистые осложнения. Более того, в исследовании ACCORD, включавшем 10 251 пациента, снижение медианы HbA1c с 8,1 до 6,4% в течение 12 месяцев в группе интенсивного гликемического контроля сопровождалось достоверным увеличением риска смерти, эта закономерность была особенно сильна у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Данные результаты привели к пониманию необходимости дифференцированного подхода при определении целевых значений гликемии в зависимости от коморбидного состояния пациента.

Возможность интенсивного гликемического контроля у больных ХСН рассматривалась в единичных небольших исследованиях. В частности, в российском проекте РЭМБО-СД ХСН [12] в группе интенсивного контроля за 12 месяцев при отсутствии достоверного снижения HbA1c наблюдалось небольшое улучшение систолической функции левого

желудочка, толерантности к нагрузке и качества жизни. Таким образом, гликемический контроль, его безопасность и влияние на течение ХСН требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования: оценить влияние снижения уровня HbA1c на темпы прогрессирования ХСН в течение 1 года у больных СД2 и определить факторы, влияющие на качество гликемического контроля.

Материалы и методы

Обследованы 62 больных СД2 в возрасте от 48 до 74 лет, страдающих ХСН. Длительность СД2 от впервые выявленного составляла до 25 лет. 24 больных (39%) имели II функциональный класс (ФК) ХСН, 36 больных (58%) – III ФК, 2 (3%) – IV ФК. Все больные имели ишемический генез ХСН; 24 больных (34%) имели постинфарктный кардиосклероз, 29 больных (47%) – хроническую форму фибрилляции предсердий. Большинство больных имели диастолический вариант ХСН: средняя фракция выброса (ФВ) по данным эхокардиоскопии составила 57%; ФВ менее 45% имели 7 пациентов (11%).

19 больных (30%) получали для лечения СД2 препараты сульфонилмочевины, 7 (11%) – препараты метформина, 16 (26%) – их комбинацию; 10 больных (16%) – моноинсулинотерапию, 8 (13%) – комбинацию продленного инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов, 3 (4%) – диетотерапию. Терапия ХСН осуществлялась согласно российским рекомендациям по лечению ХСН.

В стационаре проводилось обучение пациентов методам самоконтроля. Все больные были обеспечены портативными глюкометрами «Акку-чек Актив» и «Акку-чек Гоу» с необходимым количеством тест-полосок для адекватного контроля гликемии в течение 1 года. Контроль гликемии осуществлялся с помощью исследования гликемического профиля в стандартных 8 точках (тощаковая, постпрандиальная и ночная гликемии) и HbA1c исходно и через 1 год. Данные памяти глюкометров сверялись с дневниками самоконтроля с помощью устройства Smart-Pix. Плановые визиты больных в стационар и контроль гликемии осуществлялись каждые 3 месяца, при необходимости – чаще. Проводилась коррекция медикаментозной терапии ХСН и СД2. Течение ХСН оценивалось с помощью данных шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) и теста с 6-минутной ходьбой (Т6Х). Время наблюдения составило 1 год.

Обработка данных. Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0» с помощью методов Вилкоксона, МакНемара, Манна-Уитни и χ^2 Пирсона. Результаты в таблицах представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов (ИКИ), долей в %.

Результаты

В исследуемой когорте пациентов через 1 год выявлено улучшение всех основных показателей углеводного обмена: медиана и интерквартильный интервал HbA1c исходно и через год составили соответственно 9,1 [8,0–10,5] и 8,7 [7,5–9,9], $p=0,01$. Достоверно улучшилась постпрандиальная

гликемия: 11,6 [9,5–14,1] исходно и 9,4 [7,4–13,1] через год ($p=0,004$); а также ночная гликемия: 8,0 [6,4–9,8] и 6,6 [5,2–8,9], $p=0,005$. Наблюдалась тенденция к нормализации утренней тощаковой гликемии: 8,3 [6,7–10,5] исходно и 7,2 [5,9–9,3] через год, $p=0,06$ (метод Вилкоксона). Исходно 28 (40%) больных отмечали случаи ночных гипогликемий, через год - 8 (11%) имели ночные гипогликемии, $p=0,005$ (метод МакНемара).

ТАБЛИЦА 1.
Сравнение двух групп пациентов по исходным данным (методы Манна-Уитни и χ^2 Пирсона)

Показатель	Группа 1 (n=21)	Группа 2 (n=41)	p
Возраст, годы медиана и ИКИ	56 [55-67]	59 [57-65]	0,2
Длительность СД 2, годы медиана и ИКИ	7 [5-8]	5 [1,25-10]	0,2
Степень ХСН II III,IV	11 больных (52,4%) 10 больных (47,6%)	12 больных (29,3%) 29 больных (70,7%)	0,03
Осложнения СД 2 Полинейропатия Нефропатия Ретинопатия	86% 43% 38%	63% 41% 49%	0,06 0,9 0,4
Доля больных на инсулинотерапии	19%	29%	0,3
Доля больных, имеющих гипогликемии	33%	36%	0,8
HbA1c, % медиана и ИКИ	10,3 [9,1-11,1]	8,9 [7,7-10,0]	0,002
ШОКС, баллы медиана и ИКИ	5 [4-8]	6 [5-8]	0,5
Т6Х, метры медиана и ИКИ	300 [240-368]	358 [310-398]	0,02

ТАБЛИЦА 2.
Показатели гликемии и ХСН в динамике у пациентов группы 1, n=21 (методы Вилкоксона, Мак-Немара)

Показатель	исходно	через 1 год	p
HbA1c, % (медиана и ИКИ)	10,3 [9,1-11,1]	7,7 [7,2-8,8]	<0,001
Доля больных, имеющих гипогликемии	33%	9%	0,03
Доля больных на инсулинотерапии	19%	33%	0,03
ШОКС, баллы (медиана и ИКИ)	5 [4-8]	5 [4-8]	0,1
Т6Х, метры (медиана и ИКИ)	300 [240-368]	310 [210-367]	0,4

ТАБЛИЦА 3.
Показатели гликемии и ХСН в динамике у пациентов группы 2, n=41 (методы Вилкоксона, Мак-Немара)

Показатель	исходно	через 1 год	p
HbA1c, % (медиана и ИКИ)	8,9 [7,7-10,0]	9,2 [8,4-10,2]	<0,001
Доля больных, имеющих гипогликемии	36%	10%	0,03
Доля больных на инсулинотерапии	29%	44%	0,09
ШОКС, баллы (медиана и ИКИ)	6 [5-8]	7 [6-9]	0,01
Т6Х, метры (медиана и ИКИ)	358 [310-398]	300 [241-370]	<0,001

При этом наблюдалось прогрессирование ХСН в виде достоверного изменения показателей ШОКС и Т6Х: 6 [5–8] исходно и 7 [5–9] через 1 год ($p=0,01$); 336 [278–397] и 300 [220–370], $p<0,001$ соответственно.

Для выявления зависимости темпов прогрессирования ХСН от степени снижения HbA1c по итогам годичного наблюдения пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 – больные, у которых HbA1c снизился на 1% и более (21 больной, 34%), и группа 2 – больные, у которых HbA1c повысился или снизился менее, чем на 1% (41 больной, 66%). Эти группы были сопоставимы по полу и возрасту, длительности и тяжести СД2 (таблица 1). При этом пациенты группы 1 исходно имели более выраженную декомпенсацию углеводного обмена. Пациенты, составляющие группу 2, оказались более тяжелыми по выраженности ХСН.

Результаты годичного наблюдения в группах представлены в таблицах 2 и 3.

Обсуждение

Как видно из представленных результатов, клинически значимого снижения уровня HbA1c удалось достичь в течение года только у 21 больного из 70 (34%). Для сравнения, в российском проекте РЭМБО-СД ХСН подобный результат наблюдался лишь у 18 больных из 81 (22%), что подтверждает объективную трудность в достижении компенсации углеводного обмена в реальной практике. Между тем, по результатам нашего исследования, в общей группе больных все параметры углеводного обмена имели тенденцию к улучшению: уровни HbA1c, постпрандиальной и ночной гликемии, частота случаев гипогликемии уменьшились достоверно. Таким образом, обучение больных, регулярное использование средств самоконтроля, своевременная коррекция терапии позволяют безопасно улучшить углеводный обмен и снизить риск развития гипогликемических состояний.

Частота гипогликемических событий достоверно снизилась в обеих группах, разделенных ретроспективно по уровню снижения HbA1c: исходно в группе 1 случаи гипогликемии наблюдались у 33% больных, через год – у 9% ($p=0,03$), в группе 2 – исходно у 36%, через год – у 10% ($p=0,03$). Таким образом, терапевтическое обучение и регулярный самоконтроль приводят к достоверному снижению частоты гипогликемии независимо от степени снижения HbA1c.

Через год в обеих группах пациентов отмечена тенденция к интенсификации терапии СД2 и увеличению числа больных, получающих инсулинотерапию: в группе 1 доля пациентов на инсулинотерапии увеличилась на 75%, в группе 2 – на 50%. Пациенты группы 1 исходно имели более выраженную декомпенсацию углеводного обмена: медиана и ИКИ составили в этой группе 10,3 [9,1–11,1], в группе 2 – 8,9 [7,7–10,0] соответственно ($p=0,002$). Очевидно, что при более выраженной декомпенсации углеводного обмена удается достичь более значимого его улучшения.

По мнению исследователей, досрочное прекращение одной из ветвей проекта ACCORD в связи с увеличением летальности в группе больных с агрессивным снижением HbA1c объясняется пожилым возрастом больных (средний возраст 62 года), длительностью СД2 (около 10 лет) и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты, включенные в наше исследование, имели средний возраст 60 лет, среднюю длительность СД2 около 7 лет. Все больные имели ХСН, то есть по сути находились на терминальной стадии сердечно-сосудистого континуума. Однако, по результатам нашего исследования, в группе больных с клинически значимым снижением HbA1c на 1% и более (группа 1) наблюдалось снижение темпов прогрессирования ХСН в виде недостоверного изменения показателей Т6Х и ШОКС: 300 [240–368] исходно и 310 [210–367] через год ($p=0,4$) и 5 [4–8] исходно и 5 [4–8] через год ($p=0,1$) соответственно. В группе пациентов с нарастанием HbA1c или снижением его менее 1% (группа 2) несмотря на соблюдение пациентами всех врачебных рекомендаций и медикаментозный контроль показатели Т6Х и ШОКС изменились достоверно: 358 [300–398] и 300 [241–370], $p<0,001$; 6 [5–8] и 7 [6–9], $p=0,03$, соответственно. При этом исходно пациенты этой группы имели более выраженную ХСН (доля больных с III и IV ФК ХСН составила 70,7%), что, по-видимому, повлияло и на качество и эффективность гликемического контроля. Таким образом, улучшение параметров гликемии не сопровождается ухудшением прогноза и способно замедлить темпы прогрессирования ХСН.

Выводы

1. При хронической декомпенсации углеводного обмена обучение больных, самоконтроль гликемии и оптимизация медикаментозной терапии СД 2 позволяют улучшить углеводный обмен у пациентов, страдающих ХСН.
2. Терапевтическое обучение приводит к достоверному снижению частоты гипогликемии независимо от степени снижения уровня HbA1c.
3. Снижение уровня HbA1c на 1% и более в течение 1 года сопровождается замедлением темпов прогрессирования ХСН.

4. Исходно более выраженная степень ХСН снижает эффективность гликемического контроля.

МД

ЛИТЕРАТУРА

1. Thrainsdottir I.S., Aspelund T., Thorgeirsson G., Gudnason V., Hardarson T., Malmberg K., Sigurdsson G., Ryden L. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care*. 2005. № 28. P. 612–616.
2. Bertoni A.G., Hundley W.G., Massing M.W., Bonds D.E., Burke G.L., Goff D.C. Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004. № 27. P. 699–703.
3. Michael R. MacDonald, Mark C. Petrie, Nathaniel M. Hawkins, John R. Petrie, Miles Fisher, Robert McKelvie, David Aguilar, Henry Krum, John J.V. McMurray Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2008. № 29. P. 1224–1240.
4. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000. № 321. P. 401–412.
5. Iribarren C., Karter A.J., Go A.S. et al. Glycemic control and heart failure among adult patient with diabetes. *Circulation*. 2001. № 103. P. 2668–2673.
6. Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Алейник Д.Я., Чарыкова И.Н. Прединдикторы выживаемости больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2004. № 4. С. 14–18.
7. Eshaghian S., Horwich T.B., Fonarow G.C. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *Am Heart J*. 2006. № 151. 91 p.
8. Aguilar D., Bozkurt B., Kumudha Ramasubbu, Deswal A. Relationship of Hemoglobin A1C and Mortality in Heart Failure Patients With Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2009. № 54. P. 422–428.
9. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C.Jr., Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., Ismail-Beigi F., Grimm R.H.Jr., Probstfield J.L., Simons-Morton D.G., Friedewald W.T.: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008. № 358. P. 2545–2559.
10. ADVANCE Collaborative Group Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., Marre M., Cooper M., Glasziou P., Grobbee D., Hamet P., Harrap S., Heller S., Liu L., Mancia G., Mogensen C.E., Pan C., Poulter N., Rodgers A., Williams B., Bompoint S., de Galan B.E., Joshi R., Travert F.: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008. № 358. P. 2560–2572.
11. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D., Zieve F.J., Marks J., Davis S.N., Hayward R., Warren S.R., Goldman S., McCarren M., Vitek M.E., Henderson W.G., Huang G.D.: VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009. № 360. P. 129–139.
12. Лапина Ю.В., Филатов Д.Н., Мареев В.Ю., Нарусов О.Ю., Болотина М.Г., Шестакова М.В., Масенко В.П., Литонова Т.Н., Бакланова Н.А., Беленков Ю.Н. Влияние строго гликемического контроля на клиническое состояние и течение заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. Результаты исследования «рациональная эффективная многокомпонентная терапия в борьбе с сахарным диабетом у больных ХСН» (РЭМБО-СД ХСН). *Кардиология*. 2008. № 48 (9). С. 17–27.