

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ МОЛОДІ І СПОРТУ УКРАЇНИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

УДК: 616.12-005.4:616.12-008.315:616.379-008.64]-085(043.3)

Анцибор Ірина Сергіївна

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ
ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У
ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ЗА
НАЯВНІСТЮ СУПУТНЬОГО ЦУКРОВОГО
ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

14.01.38 – «Загальна практика-сімейна медицина»

Науковий керівник:

Деміхова Надія Володимирівна

д. мед. наук, доцент кафедри сімейної та соціальної
медицини з курсами пропедевтики внутрішніх хвороб та
ендокринології

Суми – 2016

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів

АРА – антагоністи рецепторів ангіотензину

АТ – артеріальний тиск

БЛНПГ – блокада лівої ніжки пучка Гіса

БПНПГ – блокада правої ніжки пучка Гіса

БРА – блокатори рецепторів ангіотензину

ГІ – гіперінсулінемія

ГПП-1 – глюкагонподібний пептид

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДД – діастолічна дисфункція

ДКМП – діабетична кардіоміопатія

ДПП IV – інгібітори дипептидилпептидази- IV

ЕКГ – електрокардіографія

ЕхоКГ – ехокардіографія

ЖК – жирні кислоти

іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

ІЛ6 – інтерлейкін 6

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – інсулінорезистентність

ІХС – ішемічна хвороба серця

ЛПВГ – ліпопротеїди високої густини

ЛПДНГ – ліпопротеїди дуже низької густини

ЛПНГ – ліпопротеїди низької густини

ЛШ – лівий шлуночок

МК – міокард

ПЦЗП – пероральні цукрознижуючі препарати

САТ – систолічний артеріальний тиск

СН – серцева недостатність

СРБ - С-реактивний білок

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ССР – серцево-судинний ризик

ТГ – тригліцериди

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки

ФВ – фракція викиду

ФК - функціональний клас

ХС – холестерин

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦД 2Т – цукровий діабет 2-го типу

ЦД1Т – цукровий діабет 1-го типу

ЧСС – частота серцевих скорочень

ADA – Американська Діабетична Асоціація (American Diabetes Association)

AV-блокада – атріовентрикулярна блокада

EASD – Європейська Асоціація з вивчення цукрового діабету

HbA1c – глікозильований гемоглобін

IDF – Міжнародна федерація діабету (International Diabetes Federation)

iFN γ – інтерферон гама

NYHA - класифікація Нью-Йоркської Асоціації Серця

PPAR- γ – рецептор, який активується проліфератором пероксисом

TNAA α – фактор некрозу пухлин альфа

ЗМІСТ

1.	Перелік умовних скорочень.....	2
2.	Вступ. Актуальність теми.....	6
3.	Мета і задачі дослідження.....	8
4.	РОЗДІЛ 1. Огляд літератури	
4.1.	Визначення поняття особливостей перебігу ІХС у хворих ЦД2Т.....	10
4.2.	Етіопатогенез поєднання ЦД2Т із хронічною серцевою недостатністю на тлі ІХС.....	11
4.3.	Кардіологічний скринінг хворих з ЦД2Т.....	16
4.4.	Фармакотерапія.....	18
4.4.1.	Особливості лікування СН на фоні ЦД2Т.....	20
4.4.2.	Особливості лікування ЦД2Т на фоні СН.....	23
5.	РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження	
5.1.	Методи дослідження.....	26
5.2.	Клінічна характеристика хворих.....	28
6.	РОЗДІЛ 3. Результати клінічних та інструментальних методів обстеження.....	33
7.	РОЗДІЛ 4. Аналіз та обговорення отриманих результатів.....	43
8.	Висновки.....	46
9.	Практичні рекомендації.....	47
10.	Список використаних джерел.....	48

ВСТУП

Актуальність теми

За прогнозом IDF, до 2025 р. число хворих на ЦД зросте до 400 млн, при цьому 93-95% з них становитимуть пацієнти з ЦД2Т. Ризик виникнення інсульту та інфаркту міокарда у хворих на ЦД вище в 2-3 рази, а за даними деяких досліджень – у 6 разів [43, 41].

Поширеність цукрового діабету у населення працездатного віку зростає, зокрема 2014 року цей показник в Україні становив 1730,4 на 100 тисяч населення, а 2009 року – 1370,3 на 100 тисяч, тобто зростання цього показника становить близько 20% [46].

Приблизно половина випадків смерті від діабету - у віці до 70 років. Люди з діабетом помирають на 5-10 років раніше у зв'язку із судинними ускладненнями, які при цій хворобі зустрічаються в 70-80% випадків, а при тривалому перебігу хвороби – навіть у 100% [4]. Однак майже 70% хворих на діабет не вірять, що вони відносяться до групи високого ризику серцево-судинних захворювань [34].

Викликає тривогу та обставина, що показники поширеності та частоти ЦД2Т в останні роки мають тенденцію до зростання в молодих вікових групах. У той же час більше 50% хворих на ЦД2Т навіть не підозрювали про наявність у них цього захворювання, так як протягом багатьох років воно може протікати без видимої клінічної симптоматики [44, 38].

За даними Фремінгемського дослідження особливо несприятливо діабет впливав у більш молодому віці: у чоловіків молодше 65 років серцева недостатність розвивалася в 4 рази, а у жінок тієї ж вікової групи у 8 разів частіше, ніж у чоловіків і жінок без діабету [1].

У даний час до проблеми хронічної серцевої недостатності прикута увага кардіологів усього світу в зв'язку зі збільшенням числа пацієнтів,

високим рівнем інвалідизації та високою смертністю при цій патології. Найбільш частою етіологічною причиною СН в Європі та США на сьогодні вважають ІХС, яку діагностують у 60–75 % таких хворих. Провідне місце в розвитку та прогресуванні ІХС посідає пошкодження міокарда. Вагомими факторами ризику розвитку ХСН є також ЦД2Т [27] та ожиріння.

Сьогодні ЦД і ІХС – дві сторони однієї медалі. Майже 40% хворих на ЦД2Т гинуть протягом одного року після першої госпіталізації з приводу ХСН [54, 45]. ЦД є незалежним чинником погіршення прогнозу при СН – збільшує клінічну виразність СН, підвищує число повторних госпіталізацій та збільшує смертність [32].

Мета і задачі дослідження

Мета роботи: Дослідження особливостей клінічного перебігу ХСН у хворих з ІХС за наявності супутнього ЦД2Т та порівняльний аналіз особливостей перебігу у них ХСН без діабету.

Встановлена мета реалізована шляхом вирішення таких задач:

- порівняти тяжкість перебігу ХСН у хворих на ІХС із супутнім ЦД2Т відповідно з хворими на ІХС без діабету;
- визначити основні патогенетичні механізми розвитку ХСН у хворих на ЦД2Т;
- дослідити прогресування дистрофічних змін серцевого м'язу в осіб із поєднаною патологією.

Об'єкт дослідження: хворі на ХСН II, III ФК на тлі ІХС в поєднанні з ЦД2Т та хворі на ХСН II, III ФК без ЦД2Т.

Предмет дослідження: клінічні прояви, дані анамнезу та інструментальних методів обстеження.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні дослідження: збір анамнезу, фізикальні обстеження.
2. Підрахунок індекса маси тіла.
3. Тест 6-хвилинної ходьби.
4. Інструментальні дослідження: вимірювання артеріального тиску в динаміці, електрокардіографія, кількісна двомірна ЕхоКГ.
5. Ретроспективний аналіз історії хвороб пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.
6. Оброблення отриманих даних методом варіаційної статистики з використанням програми "Microsoft Excel".

Особистий внесок здобувача. Робота виконана на кафедрі сімейної медицини з курсом ендокринології та на базі КУСМКЛ № 1. Представлені в роботі матеріали є особистим внеском автора.

Огляд літератури, підбір та обробка фактичного матеріалу, розподіл хворих на групи, теоретичне обґрунтування, статистична обробка матеріалу виконані автором самостійно. Підготовка матеріалів до друку проводилась сумісно з науковим керівником.

Апробація результатів дослідження. Матеріали магістерської роботи доповідались і обговорювались на підсумкових науково-практичних конференціях студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів СумДУ у квітні 2015, 2016 р

Публікації. За матеріалом магістерської роботи опубліковано 2 наукові праці у збірниках тез конференції, які повністю відображають зміст проведених досліджень.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Дисметаболізм глюкози розвивається задовго до виникнення порушення толерантності до глюкози і дебюту ЦД2Т, однак уже на цій стадії у хворих виявляється інсулінорезистентність, компенсаторна гіперінсулінемія і починають розвиватися макросудинні ускладнення [47].

У доповіді ВООЗ від 1980 року названо дані про наявність межових рівнів глюкози, які не завжди трансформуються у захворювання – ЦД2Т. Ці результати досліджень стали основою для запровадження терміна «предіабет» [48]. Стан предіабету без корекції має серйозні наслідки і може стати початком розвитку ЦД2Т, а пізніше – серцево-судинних ускладнень [49].

Цукровий діабет - одне з найпоширеніших захворювань у світі. За відсутності контролю він призводить до розвитку важких хронічних ускладнень, що суттєво знижують якість життя хворих, скорочують його тривалість та асоціюються з величезними економічними витратами. Згідно за даними епідеміологічних досліджень, захворюваність ЦД подвоюється кожні 15 років [43, 41].

У хворих на ЦД2Т у 2-4 рази вище ризик розвитку клінічно значущого атеросклерозу в порівнянні з особами, які не страждають на ЦД [55]. У хворих на діабет атеросклероз розвивається на 20 років раніше і значно швидше прогресує, ніж у осіб без діабету. Клінічні прояви ІХС при цукровому діабеті характеризуються рядом особливостей. По-перше, це однакова частота виникнення у чоловіків і жінок, тоді як у не страждаючих на діабет осіб ІХС частіше розвивається у чоловіків. По-друге, у хворих на ЦД частіше мають місце безбольові («німі») форми ІХС, аж до безбольового інфаркту міокарда, що обумовлено автономною нейропатією і виступає причиною пізньої постановки діагнозу, несвоєчасного призначення лікування і, як наслідок, більш високої частоти розвитку ускладнень хвороби [53].

Тому вивчення патогенетичної спільності цукрового діабету і серцево-судинних захворювань, особливостей лікування та вторинної профілактики ІХС у хворих на ЦД при наявності ХСН є важливим напрямком медичних досліджень, які повинні базуватися на комплексному підході з урахуванням особливостей перебігу як ІХС з наявністю ХСН, так і ЦД [45].

ЦД у патогенезі ХСН

Хронічна серцева недостатність є частим супутником хворих на ЦД2Т. Існує концепція, згідно з якою у пацієнтів з ЦД відбувається більш швидке «старіння» судин (підвищення їх ригідності) порівняно з особами відповідного віку без порушень вуглеводного обміну [2, 3].

Обтяжлива дія ЦД 2-го типу на розвиток і прогноз ХСН обумовлена рядом тісно пов'язаних між собою механізмів. По-перше, це група чинників серцево-судинного ризику, що входять до синдрому інсулінорезистентності: дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, ожиріння і запалення. По-друге, діабет сприяє розвитку коронарного атеросклерозу і реалізує негативний вплив на ХСН через прогресування ішемічної хвороби серця. По-третє, ЦД2Т призводить до розвитку серцевої недостатності через наявність специфічної діабетичної кардіоміопатії [45].

Ризик кардіоваскулярної патології у діабетиків безпосередньо залежать від якості контролю ЦД. У результаті у значної частини хворих на ЦД відносно рано з'являються дисфункція ЛШ, гіпертрофія міокарда з мікрovasкулярними порушеннями, часто і з хронічною ішемією внаслідок атеросклеротичного і атеротромботичного ураження коронарних артерій. Тому СН розвивається у великій кількості пацієнтів, які страждають ЦД, і прогресує набагато швидше, ніж у загальній популяції серцево-судинних хворих [8].

Підвищений АТ визначають у 50 – 80 % хворих із ЦД2Т. АГ і ЦД мають адитивний ефект на атеросклероз і ССЗ. При цьому АГ збільшує ризик їх виникнення у пацієнтів з ЦД у більшій мірі, ніж у пацієнтів без ЦД. У хворих із ЦД2Т підвищення АТ призводить до більш вираженого ураження

периферичних судин, перш за все судин нижніх кінцівок, що веде до збільшення кількості ампутацій [58, 59, 60].

У патогенетичній основі серцевої недостатності та діабету лежать однакові патофізіологічні процеси, включаючи нейрогормональну активацію, ендотеліальну дисфункцію, оксидативний стрес, активацію прозапальних цитокінів, фактор некрозу пухлин- α [4].

Наявність ЦД істотно зменшує функціональні резерви серцево-судинної системи і сприяє більш важкому перебігу СН [8]. Тому хворі з глюкометаболічними порушеннями проходять меншу дистанцію в тесті з 6-хвилинною ходьбою, ніж люди з нормальним метаболізмом глюкози [6].

Разом з цим діабет може вражати структуру міокарда, діастолічну і систолічну функцію незалежно від інших відомих факторів ризику серцевої недостатності. Виділяють специфічну діабетичну кардіоміопатію, незалежну від атеросклерозу. За визначенням, діабетична кардіоміопатія являє собою первинний патологічний процес, що розвивається внаслідок метаболічних порушень і викликає структурні і функціональні зміни міокарда, які призводять до серцевої недостатності [9, 4].

Значна роль у її формуванні належить мікроангіопатіям і дисгормональним розладам. У хворих переважають дистрофічні зміни в МК, приєднуються мікросудинні ураження з розвитком клінічних проявів некоронарогенної ІХС, інфаркту міокарда. ДМКП є специфічним ураженням серцево-судинної системи при ЦД та призводить до передчасного старіння МК, який потім втрачає піддатливість і стає менш чутливим до дії катехоламінів. Вона характеризується стійкою тахікардією, ортостатичною гіпотензією, фіксованим серцевим ритмом. Клінічна симптоматика ДМКП часто виявляється при виражених, нерідко незворотних змінах у МК [20, 61, 10].

З ДМКП пов'язано безліч молекулярних ушкоджень, включаючи дефекти гомеостазу кальцію, накопичення кінцевих продуктів посиленого

глікозування, активацію гексозамінового каскаду і оксидативного стресу, що ведуть до посиленого апоптозу кардіоміоцитів [62].

Особливого значення надають порушенням біоелектричної активності міокарду, зниженню його скорочувальної здатності й розвитку декомпенсації міокарду. Таким чином, у хворих з ДКМП на тлі діабету виникають передумови для порушень ритму і провідності серця [20, 10].

На думку ряду авторів, морфологічно при ЦД відзначаються дифузне ураження міокарда, його гіпертрофія і порушення скоротливої здатності. Ступінь вираженості гіпертрофії ЛШ корелює з кількістю і тяжкістю хронічних ускладнень діабету. При цьому збільшується кількість колагену в міокарді, що поєднується з порушенням функції серцевого м'яза та призводить до підвищеної «жорсткості» МК. Це викликає підвищення діастолічного тиску і зменшення ударного об'єму [11].

Безпосереднє ураження ендотелію судин викликає підвищення проникності гломерулярного бар'єру для дрібнодисперсної (високоселективної) фракції білка – альбуміну, що виявляється феноменом альбумінурії [19].

Є дані про парадоксальне збільшення виживання хворих на цукровий діабет з розгорнутою СН при підвищених рівнях глікозильованого гемоглобіну. У популяції хворих ХСН у поєднанні з ЦД2Т залежність між рівнем HbA1c і смертністю носить «U-подібний» характер, що підтверджується цілим рядом досліджень. Несприятливим прогнозом характеризуються не тільки хворі з вираженим збільшенням HbA1c, а й пацієнти з низьким рівнем глікозильованого гемоглобіну, тобто мінімальний ризик смерті відзначався при рівні HbA1c від 7 до 8%, а при значеннях <7% і > 8 % він підвищувався [4, 3, 2, 41]. У 2011 році за рекомендацією ВООЗ показник HbA1c включено до діагностичних критеріїв ЦД [50].

Однак ключовим моментом у взаємозв'язку між цими двома патологіями (ХСН та ЦД2Т) є порушення чутливості до інсуліну, або ІР. Крім того, під впливом ГІ в осіб з ІР посилюється симпатична активація,

стимулюється гіпертрофія міокарда, спостерігається затримка натрію і води, підвищується жорсткість судин. Поступове зменшення кількості капілярів у скелетній мускулатурі зумовлює зниження засвоєння глюкози м'язами, а це – додатковий фактор формування системної ІР. Проявом ІР жирової тканини є розвиток резистентності до антиліполітичної дії інсуліну, у результаті чого накопичуються вільні ЖК і гліцерин. Останні беруть участь в утворенні ЛПДНГ [9, 12].

Сучасна концепція припускає також провідну роль хронічної гіперактивації нейрогормональних систем, насамперед симпатoadреналової і ренін-ангіотензин-альдостеронової, як у патогенезі і прогресуванні СН, так і в розвитку судинних ускладнень при ЦД. Тому можна припустити, що існує залежність між декомпенсацією СН і тяжкістю супутнього ЦД [7, 40]. Важливу роль у реалізації міокардіальних ускладнень ІР відіграє оксидативний стрес, який задіяний на всіх стадіях розвитку СН [9, 12]. З іншого боку, запальна і нейрогормональна активація при СН може призводити до зниження чутливості міокарда і периферичних тканин до інсуліну, безпосередньо або через підвищення рівнів вільних ЖК [13, 12].

Ризик кардіоваскулярної і загальної смертності підвищується навіть при досягненні верхньої межі нормальної маси тіла [17]. Доведено, що антропометричні вимірювання абдомінального ожиріння сильніше корелюють з ризиком ЦД2Т, ніж показники загального ожиріння (підшкірне накопичення жиру). Існує припущення щодо безпосереднього впливу вісцерального жиру на ІР, метаболізм ліпопротеїнів і АТ. Продукти сальникових і мезентеріальних жирових депо потрапляють у ворітну вену і печінку. У процесі ліполізу з цих сховищ вивільняються вільні ЖК, які можуть викликати ІР у печінці та бути субстратом для синтезу ліпопротеїдів [64, 39, 18].

Недавнє дослідження показало більш несприятливий вплив ЦД на кількість жирової тканини, ІР, а також рівень АТ, ліпідів, ендотеліальну дисфункцію та системне запалення у жінок порівняно з чоловіками, що і

може пояснювати більш високий відносний ризик розвитку ІХС. Крім того, жінки частіше мають надлишкову вагу ще до розвитку ЦД і, відповідно, більше асоційованих з нею факторів ризику [29]. Сьогодні багато експертів розглядають менопаузу як природну модель інсулінорезистентності і пояснюють істотне підвищення кардіоваскулярного ризику у цій категорії пацієнток припиненням ангіопротекторної, антиішемічної, цукрознижуючої, дезагрегантної дії естрогенів в організмі жінки. У молодих жінок з синдромом полікістозних яєчників також дуже поширена ІР і, відповідно, підвищений кардіоваскулярний ризик [37]. При ІМТ більше 29 кг/м² підвищується ризик виникнення ІХС у 3,5 рази [28].

Одним з патофізіологічних механізмів, які об'єднують ЦД і СН, може бути імунозапалення [4]. Вісцеральна жирова тканина є джерелом запалення, оскільки адипоцити активують Т-лімфоцити і макрофаги, які накопичуються в жировій тканині. Це хронічне запалення в ній обумовлює ІР і продукцію таких цитокінів запалення, як IFN γ , TNF α , ІЛ6, інгібітор фібринолізу, плазміногеновий активатор інгібітора1 та ін. [24].

Вже на самій ранній стадії становлення атеросклерозу судин у пацієнтів з ЦД спостерігається виражена дисфункція ендотелію з усіма витікаючими наслідками, зокрема вивільненням медіаторів запалення, наприклад моноцитів і CD44 позитивних лімфоцитів [57].

Ще одним незалежним чинником ризику ІХС при цукровому діабеті, значення якого підтверджено у великому проспективному дослідженні, є С-реактивний білок: за даними семирічного спостереження за 1045 пацієнтами з ЦД2Т, підвищений рівень СРБ (> 3 мг / л) став предиктором смерті від ІХС незалежно від віку, статі, рівня холестерину, тривалості діабету, глікемії, гіпертензії, куріння, індексу маси тіла [36].

Кардіологічний скринінг хворих з ЦД

Обстеження хворих на діабет з ІХС в цілому аналогічно діагностичним підходам до хворих без діабету з відповідними показаннями до тестів з фізичним навантаженням, оцінці міокардіальної перфузії і коронарної

ангіографії. Необхідно відзначити, що у хворих на ЦД може відзначатися субклінічна дисфункція ЛШ, яка негативно впливає на толерантність до фізичного навантаження - важливий показник тестів з фізичним навантаженням [35].

Згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (2010) у хворих на діабет серцево-судинні фактори ризику повинні оцінюватися як мінімум щорічно. Вони включають дисліпідемію, гіпертензію, куріння, сімейний анамнез ранньої ІХС, наявність мікро- або макроальбумінурії. Слід зазначити, що консенсус не рекомендує використовувати добове моніторування ЕКГ для скринінгу безсимптомних хворих [35].

Скринінг на наявність ЦД повинен проводитися у всіх дорослих осіб з надлишковою масою тіла (індекс маси тіла ≥ 25 кг / м²) з наявністю додаткових факторів ризику (низька фізична активність; ЦД у батьків; жінкам, які народили дитину з великою масою тіла; наявність артеріальної гіпертензії ; порушення толерантності до глюкози або глікемії натще в будь-якому попередньому тесті; наявність серцево-судинних захворювань). При відсутності факторів ризику тестування має бути проведено особам у віці 45 років. При негативному результаті подальше тестування проводять 1 раз на 3 роки (American Diabetes Association, 2010) [5].

Рання діагностика ДКМП можлива лише при використанні комплексного інструментального дослідження функціонального стану міокарда. Останні діагностичні можливості виявлення ранніх функціональних змін МК дає використання Доплер-ехокардіографії [10].

При доплерівській ЕхоКГ початкові порушення релаксації ЛШ характеризуються зменшенням діастолічного кровотоку в ранній фазі та збільшенням його у пізній фазі, що вважається ранньою ознакою ДД (I ступінь). При більш тяжких ступенях ДД наповнення відбувається здебільшого в ранню фазу діастоли з подальшим уповільненням. Коронарну мікроциркуляцію можна оцінювати за допомогою

трансторакальної ЕхоКГ шляхом візуалізації дистальної лівої передньої нисхідної артерії, а також шляхом оцінювання резерву коронарного кровотоку. Ультразвукове дослідження серця у хворих на МКМП при ЦД2Т обов'язково має включати оцінювання діастолічної функції та вимірювання тиску заповнення ЛШ [20].

Все це визначає актуальність вивчення ХСН у хворих на ЦД2Т для своєчасної діагностики та оптимізації стратегії профілактики та лікування ХСН у цієї категорії хворих [16].

Фармакотерапія

У наш час загальноприйнятою стратегією лікування хворих з ЦД2Т вважається багатоплановий підхід, спрямований на лікування основного захворювання і одночасну корекцію супутніх йому факторів серцево-судинного ризику [52].

Згідно з реформою охорони здоров'я лікування хворих на ЦД2Т повинні здійснювати не тільки ендокринологи, але також лікарі загальної практики і терапевти [42].

Медикаментозна терапія ІХС при цукровому діабеті включає два напрямки – корекцію факторів ризику (гіперглікемії та інсулінорезистентності, гіпертензії, дисліпідемії) і безпосереднє лікування ІХС [35].

Сучасні дані говорять про те, що для профілактики ССЗ при ЦД дійсно ефективним є тільки комплексний підхід, що складається з трьох аспектів: корекція глікемії; корекції гіперліпідемії; корекція АГ.

Важливим для лікарів загальної практики сімейної медицини є документ, прийнятий не так давно: «Уніфікований клінічний протокол ведення цукрового діабету 2-го типу на етапі первинної медичної допомоги». Рекомендації стосуються і пацієнтів з метаболічним синдромом - у цій групі необхідно проводити скринінгові тести на виявлення ЦД [33]. Обов'язковим є лікування супутніх захворювань. Ще одна важлива позиція, внесена в

протокол, уніфікована останніми європейськими рекомендаціями, полягає в тому, що для первинної профілактики кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів з ЦД2Т старше 40 років, незалежно від початкового рівня холестерину, рекомендовано застосування статинів [14].

Контроль глікемії можливо здійснювати засобом вимірювання рівнів глікозильованого гемоглобіну, глюкози в крові натще і постпрандіальної глікемії. Накопичений великий обсяг експериментальних даних, що демонструють важливість підтримки нормоглікемії для попередження мікро- і, можливо, макроангіопатій. Фахівці ADA вважають оптимальним рівень HbA1c нижче 7%, а European Union-IDF - нижче 6,5%. При постановці діагнозу ЦД2Т пацієнту рекомендується модифікація способу життя і монотерапія, з часом замінна на терапію комбінацією пероральних ПЦЗП з метою досягнення глікемічного контролю. При високих (більше 8,5%) вихідних значеннях HbA1c рекомендується починати лікування одразу із застосування комбінації декількох препаратів, при цьому слід підбирати їх таким чином, щоб вони не мали спільних побічних ефектів. Як показує клінічний досвід і дані клінічних досліджень, через 10-12 років після діагностики ЦД2Т у частини хворих виникає необхідність в призначенні інсулінотерапії [15].

Особливості лікування СН на фоні ЦД2Т

Контроль АТ має велике значення для хворих на ЦД, його цільові показники становлять <140/85 мм.рт.ст., однак у пацієнтів з нещодавно діагностовано АГ та без значної органічної патології більш доцільно досягати показника <130/80 мм.рт.ст. [21, 63]. Відомо, що лікування гіпертонії знижує тяжкість перебігу серцево-судинних захворювань і знижує смертність [56]. При лікуванні АГ у хворих на ЦД рекомендується застосування іАПФ або блокатора рецепторів ангіотензину, особливо за наявності протеїнурії або мікроальбумінурії [21]. Застосування інгібіторів АПФ обмежують побічні ефекти, серед яких найбільш частим є виникнення кашлю [14].

Однак інші класи антигіпертензивних препаратів зі списку тих, які можуть бути призначені пацієнту з ЦД і АГ, також викреслювати не варто. Позитивні ефекти мають діуретики, антагоністи кальцію. Усі вони продемонстрували зниження рівня серцево-судинної смертності при їх призначенні у пацієнтів з ЦД [14].

Існує безліч переконливих доказових даних, що підтверджують сприятливий вплив β -блокаторів на прогноз пацієнтів з СН на тлі діабету [8]. Відповідно до сучасних рекомендацій з лікування серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД β -блокатори є обов'язковим компонентом лікування СН при ЦД. При цьому на основі результатів багатоцентрових досліджень рекомендується використовувати тільки наступні β -блокатори: метопролол, бісопролол і карведілол [22].

Хворим на АГ з метаболічним синдромом слід уникати препаратів з негативними метаболічними наслідками, особливо комбінації діуретика і блокатора β -адренорецепторів як першої лінії терапії [21]. З комбінацією цих класів препаратів потрібно бути особливо обережними у пацієнтів з високим ризиком ЦД, так як це може збільшити вірогідність його розвитку [14].

З метою зниження ризику госпіталізації та передчасної смертності, невеликі дози АМР показані всім пацієнтам зі збереженими симптомами (клас II-IV NYHA) та ФВ ЛШ $\leq 35\%$, незважаючи на лікування іАПФ або БРА і бета-блокаторами. Обов'язковим є моніторування функції нирок і рівня калію, враховуючи високий ризик наявності нефропатії при ЦД [25].

Ефект діуретиків на смертність і захворюваність не достатньо вивчений, але ці препарати корисні для полегшення задишки і набряків при СН, незалежно від ФВ. Петльові діуретики рекомендуються, на відміну від тіазидів, які, як доведено, сприяють гіперглікемії [25].

Додаткове призначення препаратів метаболічної дії сприятиме поліпшенню результатів лікування й віддаленого прогнозу у хворих, які страждають на поєднання ХСН і ЦД2Т. У даний час уже є велика кількість

досліджень, які підтверджують ефективність цих препаратів при ІХС у хворих на ЦД [23, 54].

Дисліпідемія є одним з основних факторів ризику для пацієнтів із ЦД і має лікуватися агресивно, з цільовими показниками ХС ЛПНГ $<1,8$ ммоль/л (<70 мг/дл) або принаймні зниження рівня ХС ЛПНГ у пацієнтів групи дуже високого ризику на $\geq 50\%$ [21].

Терапія статинами рекомендована Американською асоціацією діабету. Встановлено, що у пацієнтів з ЦД2Т збільшенню дози статинів відповідає більше зниження концентрації СРБ. Безсумнівно, терапія статинами має сприятливий вплив у пацієнтів з ЦД2Т [65, 66, 67].

Крім вищезазначених груп препаратів при поєднанні ІХС та ЦД2Т можуть також застосовуватися нітрати (для полегшення симптомів) [69].

Із немедикаментозних методів лікування СН найбільш актуальними є кардіоресинхронізуюча терапія, імплантація кардіовертера-дефібрилятора, використання тимчасових механічних пристроїв для підтримки функції серця, ультрафільтрація, трансплантація серця [8].

Особливості лікування ЦД2Т на фоні СН

Використання більшості ПЦЗП негативно впливає на серцево-судинну систему і може бути небезпечним, особливо у постінфарктних хворих, а в осіб з низькою ФВ ЛШ вони не сприяють поліпшенню прогнозу перебігу ХСН, а суттєво його погіршують [24].

Основними і такими, що найбільш частіше застосовуються ПЦЗП при лікуванні ЦД2Т є похідні сульфонілсечовини і бігуаніди (метформін). На сьогоднішній день розроблено набагато ширший спектр ПЦЗП: тiazолідіндіони, глініди, інгібітори альфа-глюкозидази, агоністи глюкагонподібного пептиду-1, аналоги амліну, інгібітори дипептидилпептидази-IV (ДПП-IV) [15].

Застосування агоністів PPAR γ -рецепторів, таких як розіглітазон і піоглітазон, у пацієнтів не тільки з важким, але і з помірно вираженим перебігом ХСН заборонено, що відображено в документах АНА / ADA [24].

Давно і добре відомо, що комбінація метформіну з препаратами сульфонілсечовини являється «золотим» стандартом пероральної цукрознижуючої терапії у більшості хворих ЦД2Т [68].

Найбільш частими ускладненнями при застосуванні препаратів похідних сульфонілсечовини є гіпоглікемічні стани, що особливо важливо при терапії хворих похилого і старечого віку та осіб з серцево-судинними захворюваннями [26, 52].

Активуючи PPAR- γ тiazолідиндіони викликають затримку натрію і збільшення об'єму плазми, відповідно, цей клас препаратів не рекомендується при лікуванні хворих з ЦД2Т при наявності СН [25].

Кишкові інгібітори альфа-глюкозидази (акарбоза) менш ефективні, ніж інші ПЦЗП, і знижують HbA1c на 0,5-0,8% [15].

Застосування в клінічній практиці агоністів ГПП-1 і інгібіторів ДПП-4 дозволяє не тільки в більшій мірі оптимізувати глікемічний контроль при ЦД, а й отримати неглікемічні ефекти терапії шляхом впливу на кардіометаболічні фактори ризику [55].

Рекомендується застосування моделі лікування, орієнтованої на пацієнта, враховуючи когнітивно-поведінкові стратегії, що сприяє спільному контролю і процесу прийняття рішень у контексті пріоритетів і цілей пацієнта і допомагає пацієнтам змінити спосіб життя [21, 51].

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Методи дослідження

Роботу виконано у медичному інституті Сумського державного університету на клінічній базі кафедри сімейної медицини (завідувач кафедри – д. мед. н., проф. В.Ф. Орловський, керівник – доцент кафедри сімейної та соціальної медицини, д. мед. н., Деміхова Н.В.).

Відповідно до мети та задач дослідження проведене комплексне обстеження 78 хворих з проявами ХСН II-III функціонального класу, що знаходилися на лікуванні у кардіологічному та ендокринологічному відділеннях КУ СМКЛ №1 та КУ СОКЛ відповідно. Середній вік обстежених – $61 \pm 1,53$ роки.

Усім хворим проводилося комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг (задишка та слабкість при фізичному навантаженні, ангінозні болі, серцебиття, порушення ритму серця, головний біль, головокружіння та ін.), даних анамнезу (у тому числі – сімейний анамнез: виявлення спадкової схильності до ІХС, АГ, ЦД, ожиріння); об'єктивних (огляд, пальпація, перкусія, аускультация) і додаткових (клінічних та інструментальних) методів дослідження.

Для визначення ФК ХСН усім обстеженим проводили тест 6-хвилинної ходьби в розміченому через кожні 2 метри прямому коридорі. Вимірювалася дистанція, котру міг пройти кожен пацієнт протягом 6 хвилин. Досліджуваному пропонувалося самостійно обрати комфортний темп ходьби та дійти до кінця коридору і назад до місця старту, таким чином продовжуючи ходьбу протягом 6 хвилин. Пацієнтам дозволялося сповільнювати темп та перепочивати, поновлюючи ходьбу відразу ж після покращення самопочуття. Пацієнти, здатні за 6 хвилин подолати дистанцію: від 426 до 550 м відповідали I ФК ХСН, від 300 до 425 м – II ФК ХСН, від 150 до 300 м- III ФК ХСН, 150 м і менше –IV ФК ХСН.

Вимірювання АТ за допомогою механічного сфігмоманометра («Microlife», Швейцарія). Перед вимірюванням АТ пацієнту надавали короткочасний відпочинок протягом 3-5 хвилин. Вимірювання проводилися завжди на одній і тій самій руці, під час першого огляду – на обох. Систолічний АТ визначали з появою тонів Короткова (I фаза), діастолічний АТ – із повним зникненням їх (IV фаза).

Індекс маси тіла визначали за формулою Кетле: $IMT = \text{вага тіла (кг)} / \text{зріст (см)}^2$.

Електрокардіографію у спокої виконували за допомогою ЕКГ-апарату «Siemens» у 12 загальноприйнятих відведеннях: 3 стандартних (I, II, III), 3 посилені однополюсних відведення від кінцівок (aVR, aVL, aVF) та 6 грудних однополюсних відведень. На підставі даних ЕКГ проводили діагностику порушень ритму та провідності, післяінфарктних рубцевих змін та інших проявів патології міокарду.

Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда оцінювалися ехокардіографічно за допомогою апарату Acuson Sequoia 512 лінійним датчиком з діапазоном частот 2,5-5 МГц за загальноприйнятою методикою після 15-хвилинного відпочинку хворого при спокійному диханні на видиху у положенні пацієнта лежачи на спині і на лівому боці з парастернального (по довгій та короткій осях) та верхівкового доступів.

Вивчалися такі показники, що характеризують стан внутрішньосерцевих структур, як діаметр аорти на рівні її кореня, ТЗСЛШ і ТМШП.

Отримані результати подано у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm m$). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Критерієм достовірності різниці вважалася достовірність (p), рівна або більша 95 % (ризик помилки 5 % і менше, в долях

одиниці $-0,05$ і менше). Достовірність різниці результатів (p) оцінювалася по критерію Стьюдента (t).

2.2 Клінічна характеристика хворих

Під наглядом знаходилось 78 пацієнтів хворих на ІХС із ознаками ХСН за період січня 2014 року по лютий 2015 року, з них 45 осіб мали ЦД2Т. За статевим складом серед обстежених осіб було: 36 (46 %) чоловіків і 42 (54 %) жінки.

У дослідження не включали хворих із декомпенсацією перебігу ЦД, серцевої недостатності, з печінковою та нирковою недостатністю, при наявності хронічних запальних процесів. Усі особи належали до європейської популяції.

При діагностиці ХСН і формуванні клінічних груп використовувалась класифікація Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA, 1964) з урахуванням рекомендацій Української асоціації кардіологів (2013) з визначенням клінічної стадії ХСН, її варіанту та функціонального класу.

Діагностика ЦД проводилась за критеріями Всесвітньої федерації цукрового діабету (International Diabetes Federation, IDF, 2013). Діагноз ЦД2Т встановлювали у відповідності до сумісних рекомендацій American Diabetes Association (ADA) та Європейської Асоціації з вивчення ЦД (EASD) щодо критеріїв діагностики ЦД.

Для характеристики ожиріння визначався індекс миси тіла. У даний час використовується класифікація, заснована на визначенні ІМТ. Дана класифікація, розроблена Національним інститутом здоров'я (National Health Institute – NIH) США, і схвалена Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

За фактом наявності ЦД2Т усі 78 хворих на ІХС, які мали ознаки ХСН, були розподілені на дві групи:

- 1) група А – 33 пацієнти з ІХС і проявами ХСН.
- 2) група Б – 45 хворих на ІХС з проявами ХСН, супутнім ЦД2Т.

Середній вік хворих групи А – $63 \pm 1,5$ років, групи Б – $59 \pm 1,32$ років.

Тривалість захворювання на ІХС хворих групи А перевищувала 8,5 років, а групи Б – 7,5 років.

Загальна характеристика груп наведена в таблицях 2.1, 2.2, 2.3, рис. 2.1.

Таблиця 2.1 Особливості клінічних даних хворих досліджуваних груп

Показник	Хворі групи А		Хворі групи Б	
	Кількість осіб, n	Частота, %	Кількість осіб, n	Частота, %
Усього хворих	33	100	45	100
Чоловіків	14	42	22	49
Жінок	19	58	23	51
Середній вік	63±1,5		59±1,32	
II ФК ХСН	21	64	32	71
III ФК ХСН	12	36	13	29
Середній зріст	173,6		170,8	
Середня вага	84		91,5	
ІМТ	28,12		31,18	
ЧСС	84		90	
АТс	146,4		149,9	
АТд	90		90	
Загальна слабкість	33	100	45	100
Задишка при фіз. навантаженні	33	100	45	100
Набряки нижніх кінцівок	33	100	45	100

Тяжкість в обл. правого підребер'я	20	61	33	73*
Тахікардія	8	24	13	29*
Відчуття сухості в ротовій порожнині	0	0	37	82
Больовий синдром після фіз. перенавантаження та психоемоційного перенапруження	29	88	30	67
Больовий синдром в результаті холоду	33	100	41	91
Нічний кашель	32	97	25	56
Часте сечовиділення	0	0	34	76
Підвищена спрага	0	0	33	73
Онїміння кінцівок	0	0	29	64
Безбольова форма стенокардії	0	0	5	11
Зниження зору	0	0	9	20

* – достовірність розбіжностей показників між хворими з ЦД2Т та без ЦД $p < 0,05$

Таблиця 2.2 Характеристика за тривалістю та виявленням захворювань

Показник	Група А	Група Б
Тривалість захворювання на ІХС, роки	$\geq 8,5$	$\geq 7,5$
Вперше виявлена АТ, вік хворих	$54,5 \pm 1,4$	$47,6 \pm 1,6$
Вперше виявлений ЦД 2-го типу, вік хворих	–	$43,7 \pm 1,8$

Таблиця 2.3 Особливості маси тіла у хворих досліджуваних груп

Показник ІМТ, кг/м ²	Група А		Група Б	
	Кількість осіб, n	Частота, %	Кількість осіб, n	Частота, %
18,5-24,9	8	24	4	9
25,0-29,9	18	55	15	33
30,0-34,9	5	15	17	38
35,0-39,9	2	6	6	13
> 40,0	0	0	3	7

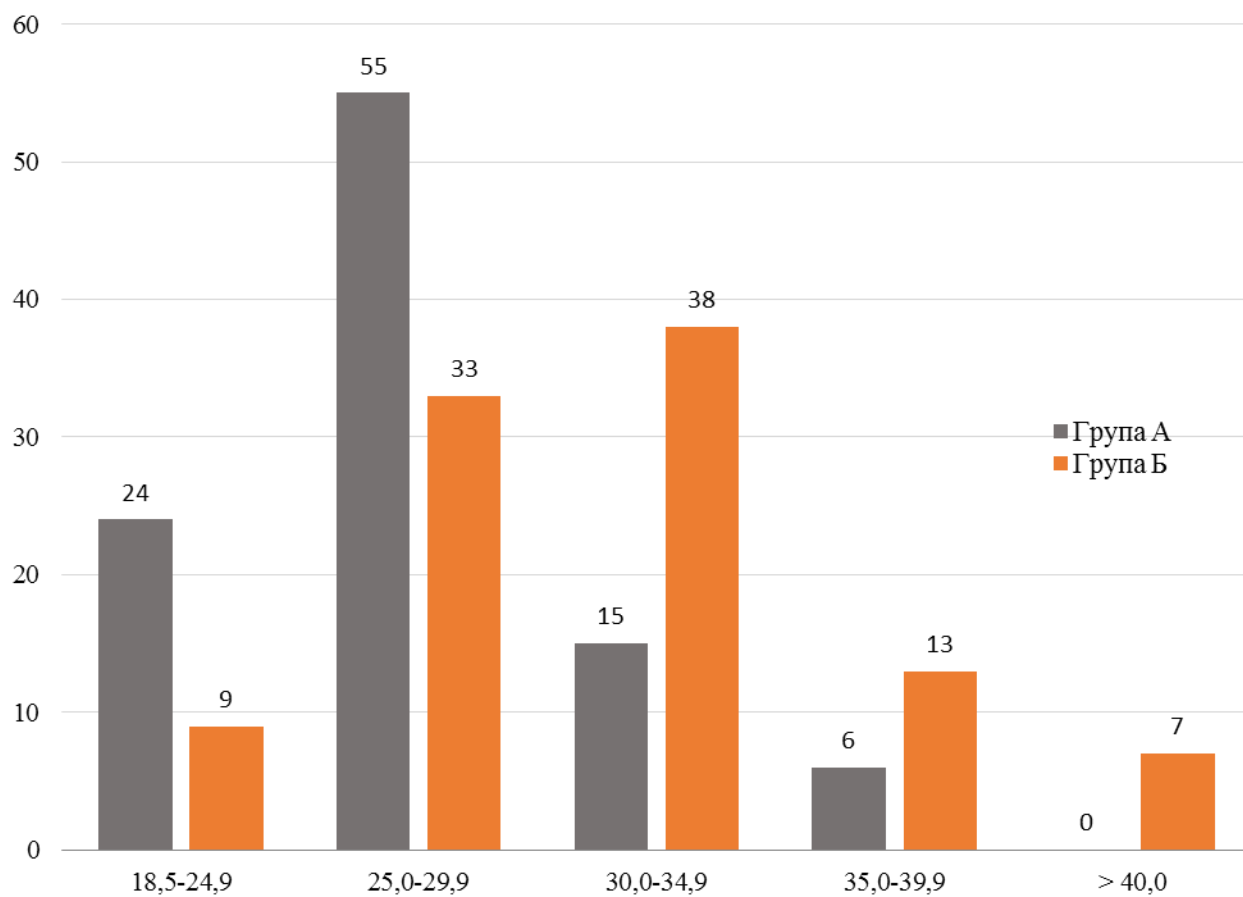


Рис. 2.1. Особливості маси тіла у хворих досліджуваних груп, %

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ

Аналіз результатів дослідження виявив ряд особливостей перебігу ХСН у хворих з ІХС за умови наявності супутнього ЦД2Т. Перш за все, необхідно відмітити більшу кількість осіб жіночої статі серед загальної кількості обстежених (54 % осіб жіночої статі проти 46 % чоловічої).

У хворих, що приймали участь у дослідженні, найбільш частими скаргами були: виражена загальна слабкість – 78 чоловік (100 %); задишка при фізичному навантаженні – 78 осіб (100 %), набряки нижніх кінцівок – (100 %), тяжкість в області правого підребер'я – 53 особи (68 %), тахікардія – 79 осіб (75 %), нічний кашель – 57 осіб (73 %). У 59 пацієнтів (76 %) відзначали больовий синдром – біль в області серця або/ і грудини давлючого характеру після фізичного чи психоемоційного перенапруження, 71 чоловік (91 %) – від холоду. Біль іррадіювала в ліву лопатку у 37 осіб (47 %), у ліву руку – у 35 осіб (45 %).

У хворих на ІХС з проявами ХСН і наявністю ЦД2Т, виділених у групу Б, відзначалися також додаткові скарги, що значно погіршували їх загальний стан: відчуття сухості у роті – 37 чоловік (82 %), прискорене сечовипускання – 34 осіб (76 %), підвищена спрага – 33 осіб (73 %). Про імовірну наявність у хворих на момент дослідження ускладнень цукрового діабету свідчили: оніміння кінцівок у 29 пацієнтів (64 %), різке зниження зору протягом останнього року у 9 обстежених (20 %). Пацієнти з ЦД вірогідно частіше скаржилися на прискорене серцебиття – у 29 % клінічних випадків проти 24 % у хворих без діабету ($p < 0,05$).

У 51 % (23 особи) групи Б, крім типового стенокардіального болю відзначався біль, характерний для кардіалгії з локалізацією в області верхівки серця і лівої підключичної області. Біль носив ниючий характер, тривав тривалий час (до декількох годин), без іррадіації, знімався седативними засобами, а не прийомом нітрогліцерину. Потрібно також зазначити, що у 5-

ти осіб (11 %) групи Б мала місце безбольова форма стенокардії, у групі А таких хворих не було (додаток 1).

Наявність СН у групах розподілилась наступним чином: СН 0 стадії та СН III стадії не зустрічалась у жодній групі; СН I стадії діагностовано у 5 осіб групи А та 4 осіб групи Б. СН II А стадії зустрічалась у 24 хворих та 32 хворих групи А та Б відповідно. СН II Б стадії частіше зустрічалась у хворих при поєднаному перебігу ЦД2Т та ІХС (9 осіб проти 4 осіб у групі співставлення). Характеристика хворих за ступенем СН приведена в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 Характеристика хворих за ступенем СН

Показник	Група А		Група Б	
	Кількість осіб, n	Частота, %	Кількість осіб, n	Частота%
СН 0	0	0	0	0
СН I	5	15*	4	9
СН IIА	24	73	32	71
СН IIБ	4	12	9	20*
СН III	0	0	0	0

* – достовірність розбіжностей показників між хворими з ЦД2Т та без ЦД $p < 0,05$

При проведенні тесту 6-хвилинної ходьби, обстежені особи групи А пройшли в середньому дистанцію 308 м, групи Б – 303 м. Розподіл пацієнтів за ФК ХСН відбувся наступним чином: у хворих групи А наявність стенокардії II ФК було діагностовано у 22 пацієнтів (67 %), які пройшли дистанцію 357,9 м, стенокардії III ФК - у 11 пацієнтів (33 %), дистанція їхньої ходьби становила 209,5 м. Серед хворих групи Б дані показники становили 28 чоловік (62 %) з дистанцією 359,4 м і 17 чоловік (38 %), котрі пройшли 210,3 м відповідно. Серед осіб, що мали II ФК ХСН середні показники ІМТ

становили: 29,79 кг/м² в обстежених хворих із групи А та 34,14 кг/м² в обстежених хворих із групи Б; ІІІ ФК ХСН – 24,8 кг/м² та 26,3 кг/м² відповідно (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2 Розподіл пацієнтів по функціональним класам хронічної серцевої недостатності за результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою

Показник	Група А				Група Б			
	Дистанція, м	К-ть осіб, п	Частота, %	ІМТ, кг/м ²	Дистанція, м	К-ть осіб, п	Частота, %	ІМТ, кг/м ²
ФК ІІ	357,9	22	67	29,79	359,4	28	62	34,14
ФК ІІІ	209,5	11	33	24,8	210,3	17	38*	26,3

* – достовірність розбіжностей показників між хворими з ЦД2Т та без ЦД $p < 0,05$

У хворих на ІХС із супутнім ЦД2Т достовірно частіше діагностувалася АГ (80 % (36 хворих із групи Б) проти 70 % (23 хворих із групи А), $p < 0,05$ (рис. 3.1), з них у групі А кількість чоловіків склала 7 осіб (30 %), жінок - 16 осіб (70 %), у групі Б кількість чоловіків становила 14 осіб (39 %), жінок – 22 особи (61 %)), при цьому АГ у жінок виявлялася в 1,8 рази частіше, ніж у чоловіків (38 осіб проти 21 відповідно) (таблиця 3.3, рис. 3.2).

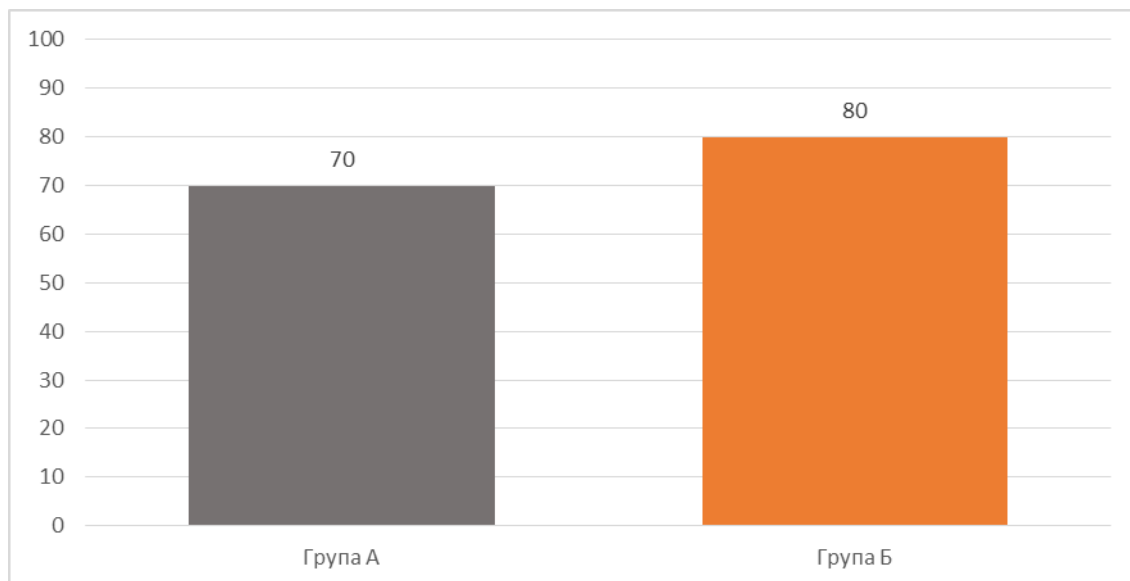


Рис. 3.1. Порівняльна характеристика обстежених хворих обох груп за наявністю АГ, %

Таблиця 3.3 Характеристика осіб з АГ за гендерним складом

Стать	Група А		Група Б	
	К-ть осіб, n	Частота, %	К-ть осіб, n	Частота, %
Чоловіки	7	30	14	39
Жінки	16	70	22	61

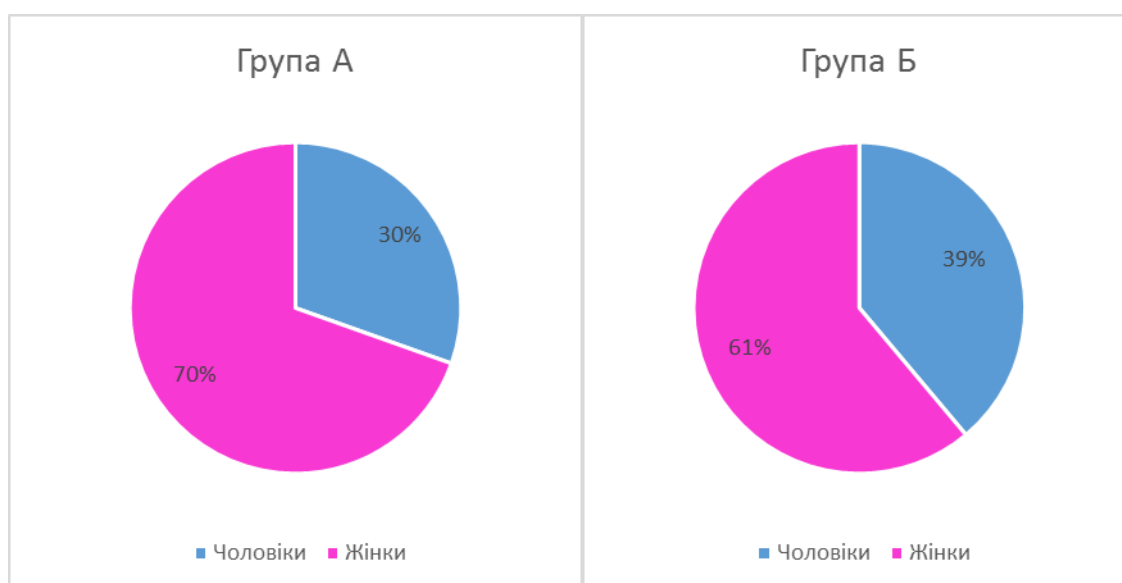


Рис. 3.2. Характеристика осіб з АГ за гендерним складом

Надлишкова маса тіла та ожиріння зустрічалися з однаковою частотою у 78 обстежених осіб – по 42 % (по 33 особи) відповідно. Частка хворих з нормальною масою тіла становила 16 % (12 осіб) серед усіх обстежених хворих (рис. 3.3).

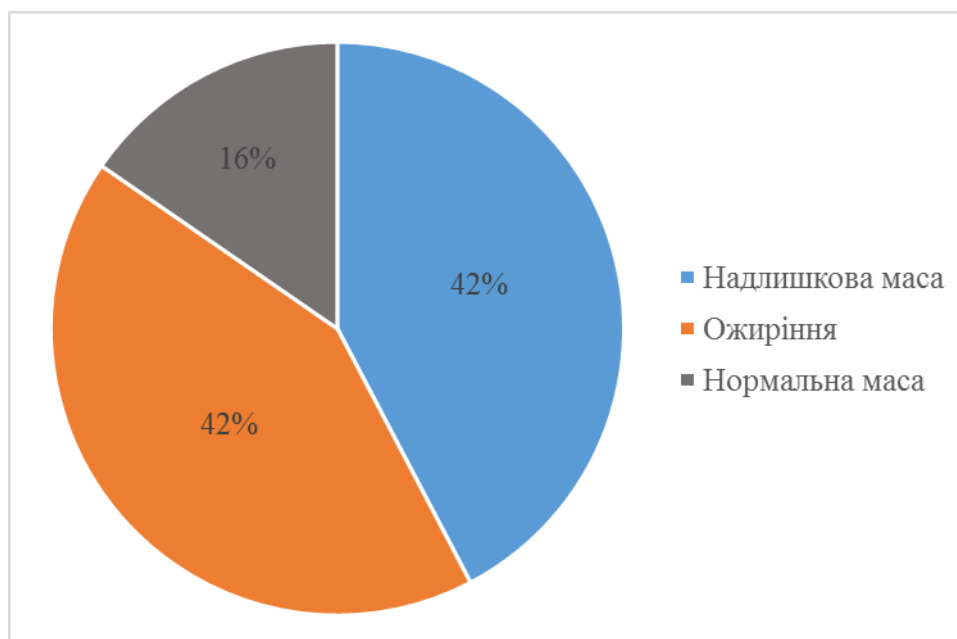


Рис. 3.3. Характеристика всіх обстежених хворих за масою тіла

Розподіл підшкірної жирової клітковини у 85 % хворих носив абдомінальний характер. У групі А ожиріння I стадії мали 5 осіб (15 %), ожиріння II стадії – 2 особи (6 %), ожиріння III стадії не спостерігалось. Для групи Б ожиріння I стадії становило 38 % хворих (17 осіб), ожиріння II стадії – 13 % (6 осіб), а ожиріння III стадії – 7 % (3 особи) (Таблиця 3.4).

Поєднаний перебіг ІХС та ожиріння I-III ст. частіше зустрічався серед жінок обох груп у порівнянні з чоловіками (відповідно 55 % (18 осіб) та 45 % (15 осіб)) (рис. 3.4).

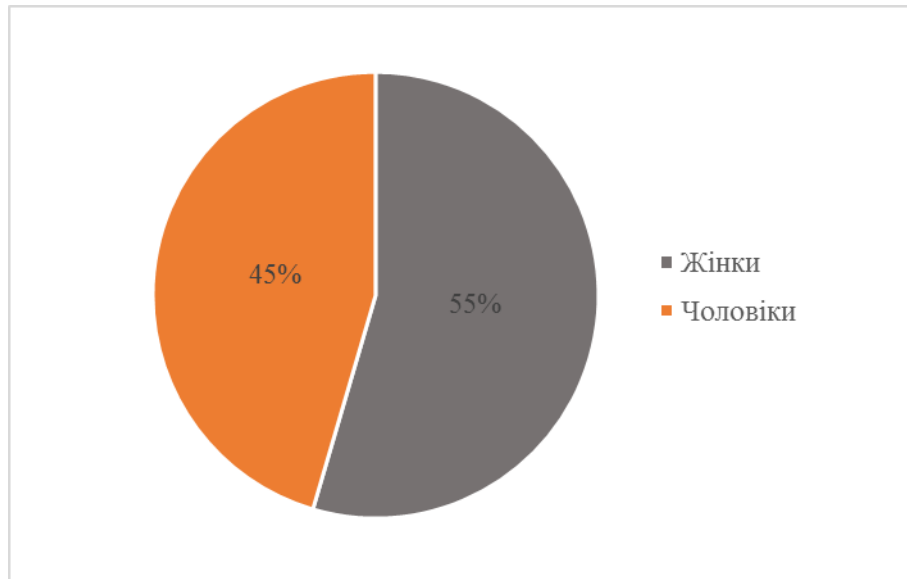


Рис. 3.4. Характеристика осіб з ожирінням I-III ст. за гендерним складом

Таблиця 3.4 Порівняльна характеристика груп А та Б за наявністю ожиріння

Групи	Ожиріння Іст.		Ожиріння ІІст.		Ожиріння ІІІст.	
	п	%	п	%	п	%
А	5	15	2	6	0	0
Б	17	38*	6	13*	3*	7

* – достовірність розбіжностей показників між хворими з ЦД2Т та без ЦД $p < 0,05$

п – кількість осіб

% – частота

За даними ЕКГ-обстеження хворих групи А у 8 випадках (24 %) виявлено порушення функції автоматизму у вигляді синусової тахікардії; у 4 (12 %) – передсердної екстрасистоїї, що на 5 % і 6 % відповідно нижче, ніж серед показників групи Б. Наявність ГМЛШ зареєстровано у 39 осіб (87 %) групи Б, у той час як у групі А кількість таких порушень складає 82 % (у 27 осіб). Наявність такого порушення провідності як А-V блокада I-II ступеня, зареєстровано у 5 хворих (11 %) групи Б, фібриляція передсердь – у 11 осіб

(24 %), блокада гілок пучка Гіса спостерігалася в 19 випадках хворих групи Б (42%). У групі А такі порушення становили 9 %, 15 %, 33 % відповідно (Таблиця 3.5; рис.3.5).

Таблиця 3.5 Порівняльна характеристика груп А та Б за наявністю порушення функції автоматизму і провідності

Показник	Група А		Група Б	
	К-ть осіб, n	Частота, %	К-ть осіб, n	Частота, %
ГМЛШ	27	82	39	87
Синусова тахікардія	8	24	13	29
Передсердна екстрасистоля	4	12	8	18
АV-блокада I-II ст.	3	9	5	11*
Фібриляція передсердь	5	15	9	20*
БЛНПГ	8	24	12	27
БПНПГ	3	9	7	16*

* – достовірність розбіжностей показників між хворими з ЦД2Т та без ЦД $p < 0,05$

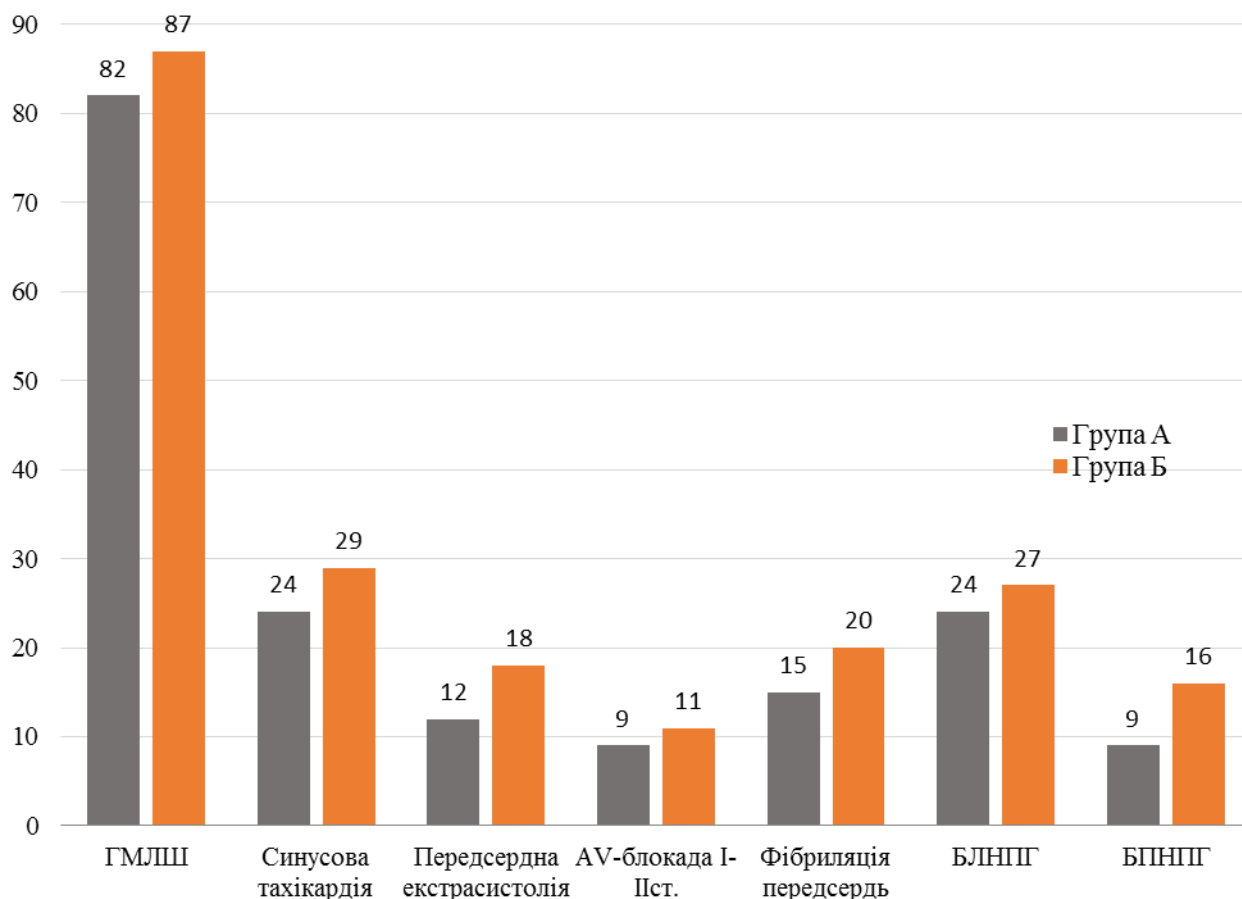


Рис. 3.5. Порівняльна характеристика груп А та Б за наявністю порушення функції автоматизму і провідності, %

Основними показниками, що характеризують стан внутрішньосерцевих структур, є діаметр аорти на рівні її кореня, ТЗСЛШ і ТМШП (Таблиця 3.6).

Таблиця 3.6 Характеристика стану внутрішньосерцевих структур

Група спостереження, к-сть хворих	Діаметр аорти, см	ТЗСЛШ, мм	ТМШП, мм
Група А, n=33	2,90±0,13	14,29±0,31	12,21±0,22
Група Б, n=45	3,37±0,12	15,02±0,3	13,03±0,22
Достовірність різниці показників між групами порівняння, p	<0,001	<0,05	>0,05

Наявність гіпертрофії міокарду ЗСЛШ зареєстровано у 39 хворих (87 %) групи Б, що на 5 % вище такого показника серед осіб групи А – 27 хворих (82 %). Серед осіб групи Б 10 чоловік мали незначну гіпертрофію міокарду ЗСЛШ, 23 – помірну, 6 осіб – значну гіпертрофію міокарду ЗСЛШ. Серед обстежених групи А такі порушення становили 11 осіб, 13 осіб та 3 особи відповідно (Таблиця 3.7; рис. 3.6).

Таблиця 3.7 Характеристика груп за ступенем гіпертрофії міокарду ЗСЛШ

Гіпертрофія міокарду ЗСЛШ	Група А (27 осіб)		Група Б (39 осіб)	
	К-сть осіб, n	Частота, %	К-сть осіб, n	Частота, %
Незначна (12-13,9мм)	11	41	10	26
Помірна (14-15,9мм)	13	48	23	59
Значна (16-20мм)	3	11	6	15

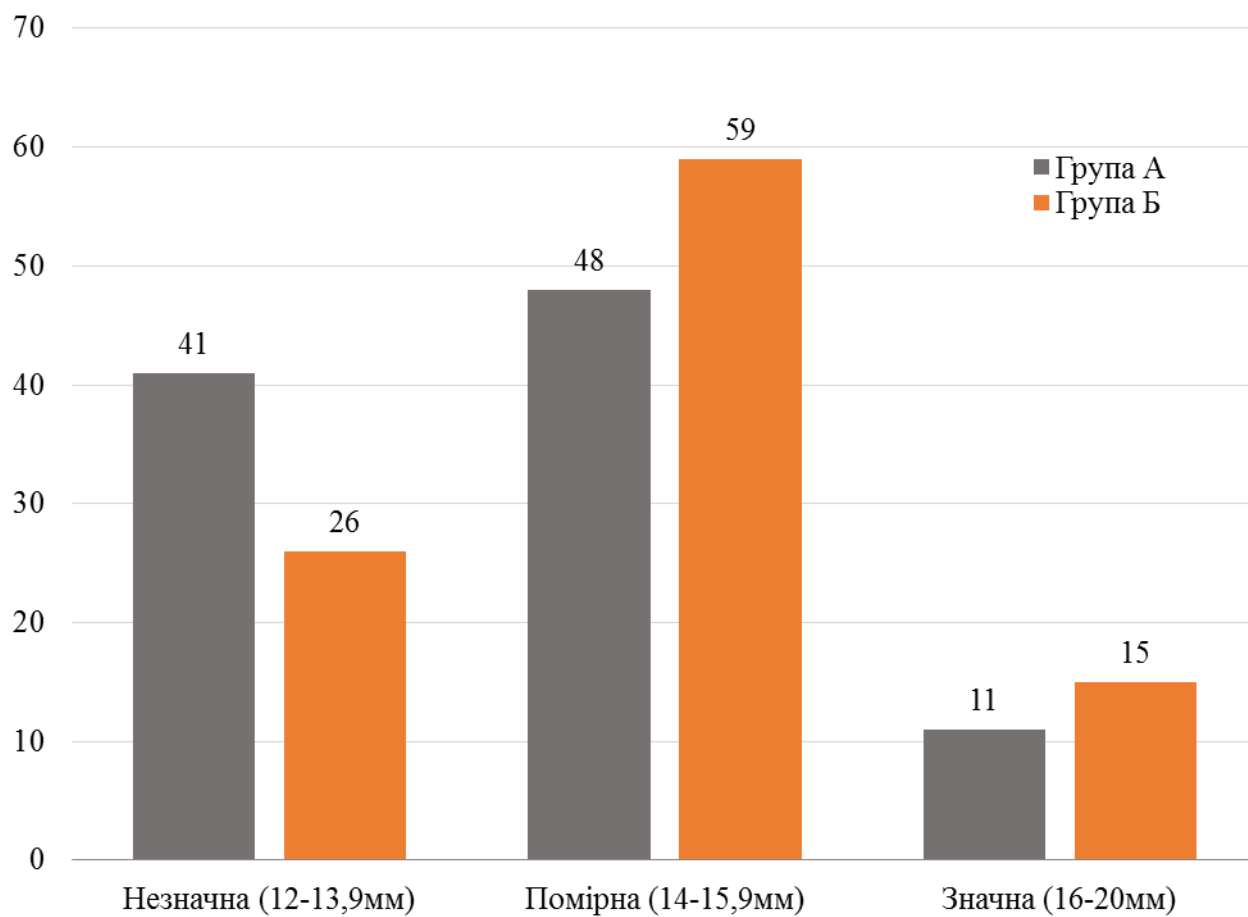


Рис. 3.6. Характеристика груп за ступенем гіпертрофії міокарду ЗСЛШ, %

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Наявність додаткових скарг погіршувала стан хворих групи Б і свідчила про поєднання у них коронарного атеросклерозу і діабетичної дистрофії МК.

За наявністю СН у групах спостерігалася така тенденція: СН 0 стадії та СН III стадії не зустрічалась у жодній групі; СН II А стадії зустрічалась з однаковою частотою у хворих обох груп (у середньому в 71,9 %). СН II Б стадії частіше зустрічалась у хворих при поєднаному перебігу ЦД2Т та ІХС (20 % проти 12 % у групі співставлення, $p < 0,05$ (додаток 2).

Серед обстежених обох груп відсутність обмежень під час виконання звичайних фізичних вправ, що не викликає підвищеної стомлюваності, серцебиття чи задишки та відповідає ХСН I ФК, не виявлялася. Більшість хворих обох груп відзначали незначне обмеження фізичної активності: у стані спокою симптоми відсутні, але звичайна фізична активність викликала стомлюваність, серцебиття або задишку, що притаманне ХСН II ФК (в осіб групи А – 67 %, групи Б – 62 %). При поєднанні ІХС та ЦД2Т на 5 % частіше зустрічалось значне обмеження фізичної активності у хворих, що відповідає ХСН III ФК ($p < 0,05$). ХСН IV ФК не зустрічалася в обох групах.

Порівнюючи дані ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) в осіб із II та III ФК ХСН спостерігається така закономірність: різниця цих показників у хворих із групи А становить 4,93, із групи Б – 7,84 відповідно (рис. 4.1). Отже, можна зробити висновок, що в осіб з ХСН III ФК з'являється тенденція до зниження маси тіла, що свідчить про виснаження компенсаторних механізмів, які діють на ранніх стадіях СН та прогресування кахексії.

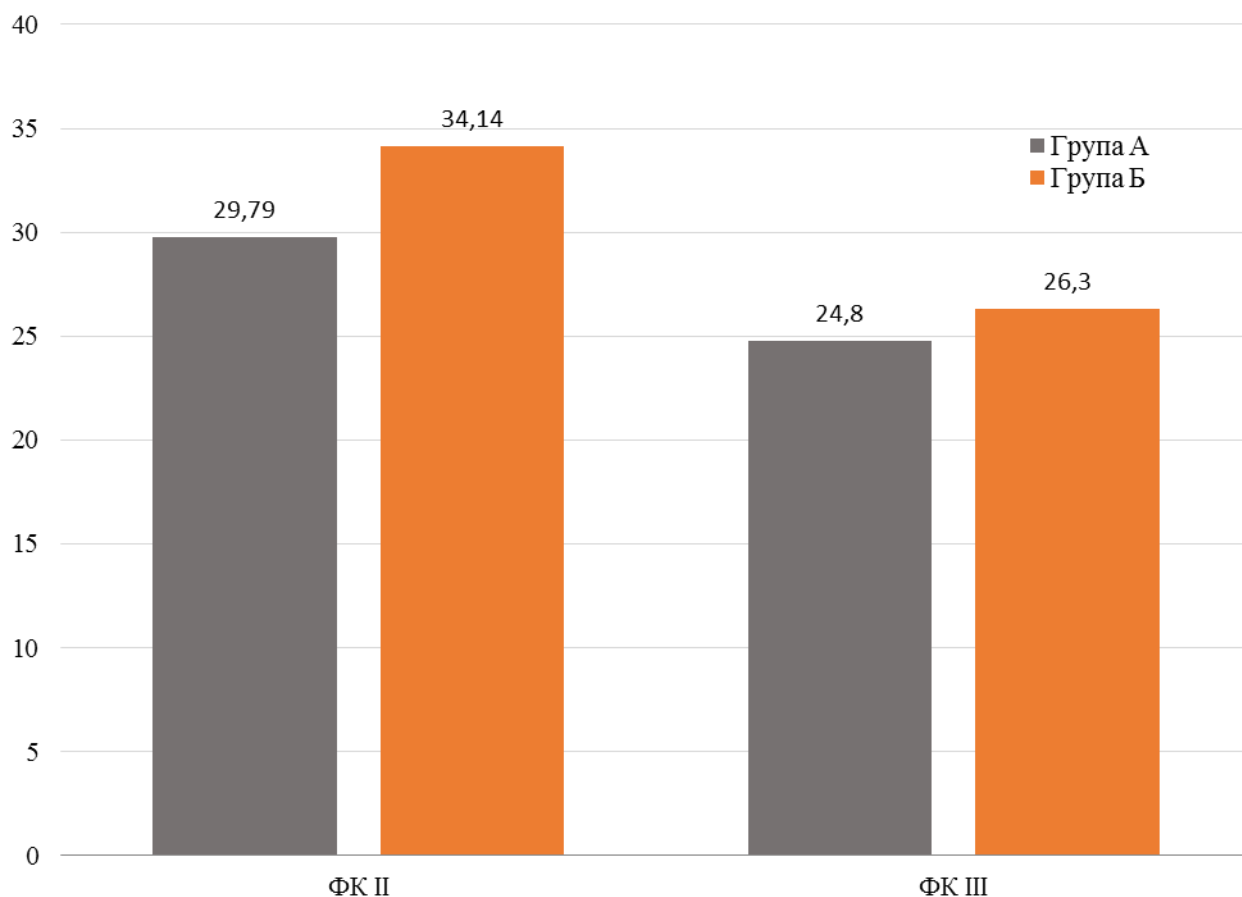


Рис. 4.1. Розподіл пацієнтів за показниками ІМТ в залежності від функціонального класу ХСН

Наявність артеріальної гіпертензії значно погіршувала загальний стан досліджуваних хворих. При наявності ЦД2Т розвиток АГ спостерігався у більш ранньому віці – у середньому у віці $47,6 \pm 1,6$ роки, у той час як у хворих без патології вуглеводного обміну – у середньому у віці $54,5 \pm 1,4$ роки. З урахуванням того, що середній вік виникнення ЦД2Т у хворих, обраних для дослідження, становив $43,7 \pm 1,8$ років, можна говорити про те, що виникнення ЦД2Т в осіб групи Б передувало виникненню АГ у середньому на 4 роки.

Для хворих на діабет (група Б) характерна більша частота ожиріння порівняно з хворими групи А, відповідно 58% (26 чол.) до 21% (7чол.). При цьому у хворих при приєднанні ЦД2Т частота ожиріння достовірно зростає ($p < 0,05$), порівняно з особами, які не мають ЦД.

Для хворих групи Б, включених у дослідження, найбільш властиво ожиріння І ступеня абдомінального типу, у той час як для хворих групи А – І ступеня з рівномірним розподілом підшкірно жирової клітковини.

Аналіз даних ЕКГ спокою показав, що у хворих групи Б достовірно частіше, більш ніж у 1,3 рази (47 % проти 36 % випадків серед хворих без діабету) спостерігалися порушення функцій автоматизму у вигляді синусової тахікардії та передсердної екстрасистолії; та в 1,3 рази частіше (73 % проти 58 % відповідно) спостерігалися порушення серцевого ритму та провідності (у вигляді фібриляції передсердь, блокад гілок пучка Гіса, А-V блокад), $p < 0,05$.

За результатами Ехо-КГ дослідження середній діаметр аорти хворих групи Б перевищував нормативні дані і достовірно відрізнявся від діаметра аорти хворих групи А ($p < 0,001$). ТЗСЛШ у хворих групи Б також була достовірно вища, ніж у хворих у групі А ($p < 0,05$), що вказує на більш виражену гіпертрофію лівого шлуночка у хворих з поєднаною патологією.

ВИСНОВКИ

ХСН поєднується з ЦД2Т у переважної більшості обстежених пацієнтів: у 49 % серед чоловіків і 51 % серед жінок. За гендерними відмінностями по частоті ХСН і факторах ризику її розвитку, таких як АГ та ожиріння в популяції хворих на ЦД2Т спостерігається така тенденція, що переважну кількість хворих становлять жінки.

Основними причинами і факторами ризику СН у даній популяції є артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця і їх поєднання, надлишкова маса тіла і ожиріння. При виявленні ХСН серед хворих на ЦД2Т, крім аналізу клініко-інструментальних патогномонічних показників, необхідно проведення тесту 6-хвилинної ходьби, результати якого слід інтерпретувати з урахуванням індексу маси тіла пацієнтів.

У хворих на ІХС з проявами ХСН при приєднанні ЦД2Т достовірно зростає частота такого фактору кардіоваскулярного ризику, як ожиріння ($p < 0,05$), що, імовірно, є наслідком погіршення метаболічної ситуації у даній категорії хворих.

За даними ЕКГ обстеження у хворих з поєднаним перебігом ІХС та ЦД2Т частіше спостерігається порушення серцевого ритму та провідності, що свідчить про поглиблення дистрофічних змін серцевого м'язу. А за результатами Ехо-КГ обстеження виявляються більш виражені порушення морфо-функціонального стану внутрішньосерцевих структур у таких хворих. Зокрема ТЗСЛШ у пацієнтів такої групи являється достовірно більшою, ніж в осіб без ЦД ($p < 0,05$), що вказує на більш виражену гіпертрофію лівого шлуночка у хворих з поєднаною патологією.

Таким чином, аналізуючи наведені вище дані, найбільш обтяжливий вплив на клінічний перебіг ІХС відбувається за наявності супутнього ЦД2Т, що дозволяє оцінювати діабет як фактор ризику розвитку та прогресування ХСН.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

У хворих на ЦД2Т необхідне активне цілеспрямоване виявлення ХСН, у першу чергу, при наявності АГ, ІХС та їх поєднанні, особливо при надмірній масі тіла та ожирінні.

Удосконалення знань про патогенетичні механізми розвитку ССЗ при ЦД забезпечить нові перспективи для лікування хворих з такою патологією. Адекватна терапія не тільки ЦД, але і ССЗ сприяє зниженню частоти серцево-судинних ускладнень і підвищує виживаність даної категорії пацієнтів [44].

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- 1) Савченко В. Сердечная недостаточность при сахарном диабете 2 типа – сочетание, требующее особого подхода к лечению / В. Савченко // Здоров'я України. - 2011. - № 3. – с. 3.
- 2) Мищенко Н. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые осложнения: уроки масштабных диабетологических исследований последних лет / По материалам III Украинского обучающего курса EASD // Здоров'я України. - 2011. - № 15-16. – с. 44-45.
- 3) Стронгин Л.Г. Гликемический контроль и течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа / Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Коньшева М.С., Морозова Е.П. // Сахарный диабет. - 2012. - № 2. – с. 17-21.
- 4) Волков В. И. Сахарный диабет и сердечная недостаточность / В.И. Волков, С.А. Серик // Український терапевтичний журнал. - 2010. - № 1. – с. 27-34.
- 5) Бильченко А.В. Как предупредить сердечно-сосудистые катастрофы у больных сахарным диабетом 2 типа / Бильченко А.В. , Матюха Л. Ф. // Український медичний часопис. – 2014. - №2 (100)-III/IV. – с. 59 – 63.
- 6) Волков В. И. Результаты теста 6-минутной ходьбы у больных ИБС с сердечной недостаточностью при сахарном диабете 2 типа / В. И. Волков, С. А. Серик , О. В. Ткаченко // Укр. терап. журн. — 2009. — № 4. — С. 30— 33.
- 7) Паньків В.І. Особливості лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу із серцевою недостатністю / В. І. Паньків // Международный эндокринологический журнал. – 2014. - № 1 (57). – с. 97-100.
- 8) Игнатъев Д. В. Сердечная недостаточность на фоне сахарного диабета / Д. В. Игнатъев // Medicine Review. - 2009. – №2 (07). – с. 40-47.
- 9) Asghar O., Al-Sunni A., Khavandi K. et al. Diabetic cardiomyopathy // Clin. Sci. (Lond). — 2009. — Vol. 116, N 10. — P. 741—760.

- 10) Сергієнко В. О. Особливості ехокардіографічних змін при діабетичній кардіоміопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу / В. О. Сергієнко, Н. Д. Оришин, О. О. Сергієнко // Проблеми ендокринної патології. - 2009. - № 3. – с. 7- 14.
- 11) Обрезан А.Г. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда / А. Г. Обрезан, Р. М. Бицадзе // Международный эндокринологический журнал. - 2010. – № 4 (28). – с.
- 12) Ritchie R.H. Evidence for a causal role of oxidative stress in the myocardial complications of insulin resistance // Heart Lung Circ. — 2009. — Vol. 18, N 1. — P. 11—18.
- 13) AlZadjali M.A., Godfrey V., Khan F. et al. Insulin resistance is highly prevalent and is associated with reduced exercise tolerance in nondiabetic patients with heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 53, N 9. — P. 747—753.
- 14) Барна О.Н. Профилактика и лечение сердечно-сосудистой патологии при сахарном диабете: комплексный подход / О.Н. Барна // Ліки України. - 2013. - №7 (173). – с. 60-65.
- 15) Маньковский Б. Н. Сердечно-сосудистый риск и безопасность при сахарном диабете 2-го типа / Б.Н. Маньковский, О.Н. Барна // Мистецтво лікування. - 2010. - №8 (74).
- 16) 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.
- 17) Oh K. Abstract Dietary Fat Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Women: 20 Years of Follow up of the Nurses' Health Study / Oh K., Hu F.B., Manson J.E. et al. // Am. J. Epidemiol. – 2008. – Vol. 161, №7. – P. 672–679.
- 18) Журавлева Л.В. Вклад ожирения в развитие кардиальной патологии у больных сахарным диабетом 2-го типа / Л.В. Журавлева, Н.В. Сокольникова // Ліки України. - 2014. – № 5-6 (181-182). – с. 10-15.

- 19) Журавльова Л.В. Показники кардіогемодинаміки у хворих на цукровий діабет 2-го типу / Л.В. Журавльова, Т.А. Моїсеєнко // Ліки України. - 2013. - № 9-10 (175-176). – с. 62-66.
- 20) Журавльова Л.В. Ураження міокарду на тлі цукрового діабету: фокус на патогенетичні та діагностичні особливості кардіоміопатії / Л. В. Журавльова, Н. В. Сокольнікова // Ліки України. - 2013. - № 6(172). – с. 1-10.
- 21) Барна О.М. Основні позиції нових рекомендацій ESC/EASD з лікування серцево-судинних захворювань у хворих на цукровий діабет / О.М. Барна // Ліки України. - 2013. - № 9-10 (175-176). – с. 45-48.
- 22) Волков В. И. Бета-адреноблокаторы при сахарном диабете: метаболические проблемы и их оптимальное решение / В. И. Волков, С. А. Серик // Практична ангіологія. – 2008. - № 5 (16).
- 23) Нагорна В.Г. Сучасні аспекти розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет / В.Г. Нагорна // Медицина транспорту України. - 2009. - №1 (29). – с. 42-46.
- 24) Mangiafico S. Семейство натрийуретических пептидов и подавление нейтральной эндопептидазы: перспективный подход к лечению сердечно-сосудистых заболеваний / S. Mangiafico, L.C. CostelloBoerrigter, I.A. Andersen et al. // Серцева недостатність. - 2013. - №3. – с. 6-13.
- 25) Lars Rydén Рекомендации по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / Рабочая группа по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) // Российский кардиологический журнал. - 2014. - №3 (107). – с. 48-51.
- 26) Маньковский Б. Н. Сахароснижающие препараты в лечении больных сахарным диабетом 2 типа. – URL: <http://www.health-ua.org/archives/angio/30.html>.

- 27) 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 / M. R. MacDonald, D. T. Eurich, S. R. Majumdar [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – P. 1213–1218.
- 28) Мітченко О. І. Чинники серцево-судинного ризику у хворих з морбідним ожирінням та шляхи їх медикаментозної, не медикаментозної і хірургічної корекції / О. І. Мітченко, А. С. Лаврик, В. Ю. Романов, І. В. Чулаєвська, А. О. Шкрьоба // *Серце і судини*. – 2013. – № 2. – С. 98-105.
- 29) Удовиченко М.М. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям (EASD/ESC), 2013/ М. М. Удовиченко // *Український терапевтичний журнал*. – 2015. - № 1. – с. 107 - 113.
- 30) Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis* 2010. – p.53:45–51.
- 31) Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям (EASD/ESC) / Lars Rydén J. Grant, Stefan D. Anker , Christian Berne, Francesco Cosentino, Nicolas Danchin // *Российский кардиологический журнал*. – 2014. – №3 (107). – с. 46-47.
- 32) Біловол О. М. Особливості клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з постінфарктним кардіосклерозом за наявності супутнього цукрового діабету 2 типу та ожиріння / О. М. Біловол, П. П. Кравчун // *Вісник проблем біології та медицини*. – 2014. – Вип.4, Том 2 (114). – с. 95.
- 33) Ткаченко В. І. Проект уніфікованого клінічного протоколу ведення цукрового діабету 2-го типу на етапі первинної медичної допомоги / В. І. Ткаченко, О. М. Ліщишина, А. В. Степаненко // *Ліки України*. – 2012. - № 6 (162). – с. 51.
- 34) Соколова Л. К. Комплексная терапия больных с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом // *Практична ангіологія*. – 2009. - № 1 (20).

- 35) Волков В. І. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет / В. І. Волков, С. А. Серик // Медичний портал «Здоров'я України». – 2015.
- 36) High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes. A 7-year follow-up study / M. Soinio, J. Marniemi, M. Laakso et al. // Diabetes Care.— 2006.— Vol. 29, № 2.— P. 329–333.
- 37) Митченко Е. І. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: взгляд кардиолога на ведение пациентов с сочетанной патологией // Мед. Газета «Здоров'я України» тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади». – 2015. - № 3 (31). – с. 5.
- 38) Hand L. Fasting insulin in young children may predict adult diabetes // Medscape Medical News. – 2014. - December 22.
- 39) Безшейко В. Г. Связь между окружностью талии и риском развития сахарного диабета в среднем возрасте: результаты исследования // Український медичний часопис. – 2014. - № 5.
- 40) Ільницька М. Р. Інсулінорезистентність при хронічній серцевій недостатності // Серцева недостатність. – 2015. - № 3. – с. 6.
- 41) Паньків В. І. Серцево-судинні захворювання та цукровий діабет 2 типу: вплив інсулінотерапії // Мед. Газета «Здоров'я України» тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади». – 2015. - № 3 (31). – с. 22.
- 42) Соколова Л. К. Сахарный диабет 2-го типа. Роль семейного врача // Укр. Мед. Часопис. – 2012. – №1 (87). – с. 70.
- 43) URL: <http://www.IDF.org>.
- 44) Беловол А. Н. Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Мед. Газета «Здоров'я України». – 2014. - № 3 (27). – с. 28.
- 45) Кравчун П. П. Патогенетичне значення порушень вуглеводного обміну у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, цукровим діабетом 2 типу та ожирінням // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 4, Том 4 (116). – с. 87.

- 46) Протокол Цукровий діабет 2012. – <http://www.moz.gov.ua>; http://www.pharma-center.kiev.ua/view/b_smd.
- 47) Сахарный диабет 2-го типа: скрининг и факторы риска / Кравчун Н.А., Казаков А.В., Караченцев Ю.И. и др.: Монография. – Харьков: Новое слово, 2010. – с. 256.
- 48) Цукровий діабет, предіабет і серцево-судинні захворювання: Методичні рекомендації Робочої групи Асоціації кардіологів України та Асоціації ендокринологів України з метаболічного синдрому, діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. – К.: Асоціація кардіологів України, 2014. – с. 40.
- 49) Hemoglobin A1c predicts diabetes but not cardiovascular disease in nondiabetic women / A.D. Pradhan, N. Rifai, J.E. Buring [et al.]
- 50) Журавльова Л. В. Фактори ризику та прогнозування розвитку поєднаної патології цукрового діабету 2-го типу у хворих на артеріальну гіпертензію / Л. В. Журавльова, О. В. Пивоваров // Мистецтво Лікування. – 2014. - №9-10 (115-116) . – с. 6.
- 51) Assessment of the risk for metabolic syndrome in prediabetes and newly-diagnosed type 2 diabetes / T.I. Tankova, N.Y. Chakarova, L.N. Dakovska [et al.] // J. of Diabetology. – 2010. – Vol. 2. – P. 5–13.
- 52) Милюхина Галина Кардиологические аспекты применения антидиабетических средств: гипогликемическая эффективность, вазопротекторные эффекты и вопросы кардиоваскулярной безопасности гликлазида // Medicine Review. – 2014. – № 1 (29). – с. 49.
- 53) Азизов В. А. Особенности поражения коронарных сосудов у больных с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета / В. А. Азизов, М. Дж. Султанова, Дж. З. Гамишаев // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Т. 8, № 2. – с. 109 -112.
- 54) Підготовано редакцією журналу «Ліки України» Коррекція ішемії у пацієнта с сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца – особые потребности и решение // Ліки України. – 2011. – №6 (152). – с. 36 -38.

- 55) Афанасьев Д. Все оказалась еще глубже и серьезней – святы сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний в инкретиновой системе // Новая медицина тысячелетия. – 2012. – № 4. – с. 29-35.
- 56) Аскеров М. М. Артериальная гипертензия при сахарном диабете / М. М. Аскеров // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Т. 8, № 2. – с. 4-8.
- 57) Naghavi M. Libby P., Falk E. Et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part 1/ *Bl. Circulation*. – 2003. – V. 108. – P. 1664 – 1672.
- 58) Катеренчук І., Катеренчук В. Артеріальна гіпертензія у хворих на цукровий діабет. – Київ, 2005. – с. 169.
- 59) Амосова Е. И. Диабет, преддиабет и сердечно-сосудистые заболевания: рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейской ассоциации по изучению диабета (ЕАИД). Часть II / Е. И. Амосова, Л. А. Ткаченко, М. А. Клунник // *Серце і судини*. – 2009. – № 1 (25). – с. 37.
- 60) Сіренко Ю. М. Можливості контролю артеріального тиску в пацієнтів із цукровим діабетом лікарями загальної практики в Україні / Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко, І. М. Марцовенко. // *Сімейна медицина*. – 2010. – № 1. – с. 118.
- 61) Аметов А. С. Прогностическое значение показателей вариабельности сердечного ритма у больных ИБС и сахарным діабетом / А. С. Аметов, Е. Я. Парнес, О. П. Пьяных // *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. – 2011. – № 4. – с. 28.
- 62) Материал представлен компанией «Wornag Pharma» Аналог витамина В₁ бенфотиамин предотвращает диабетическую диастолическую дисфункцию и сердечную недостаточность посредством метаболического пути Akt/Pim – 1 // *Ліки України*. – 2010. – № 9 (145). – с. 102.
- 63) Чупрыняк Л. Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный діабет: чему нас научили последние крупные клинические и следования – что мы

должны делать, от чего следует воздержаться? / Лешек Чупрыняк // Ліки України. – 2011. – № 11-12. – с. 43.

64) Радченко А. Д. Применение метформина у пациентов с сахарным диабетом: взгляд кардиолога / А. Д. Радченко // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 3 (17). – с. 53.

65) Nathan D. M. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. V. et al. // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 193.

66) Van de Ree M. A. Strong decrease of high sensitivity C-reactive protein with high-dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus / Van de Ree M. A., Huisman M. V., Princen H. M. et al. // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 166 (1). – P. 129.

67) Беловол А. Н. Эффективность статинов при ишемической болезни сердца и сахарном диабете / А. Н. Беловол, И. И. Князькова, Л. О. Рожлапа, И. Ю. Плиева, И. А. Толкачева, О. В. Гребенюк // Ліки України. – 2011. – № 2 (148). – с. 42-48.

68) Александров Ан. А. Метформин и препараты сульфаниламиды: брак по расчету / Ан. А. Александров // Лечащий врач. – 2011. – № 11. – с. 58.

69) Севастьянова С. Принципы лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом: обзор рекомендаций ESC (2013) / С. Севастьянова // Medicine Review. – 2013. – № 5. – с. 27.