

У пациентов с диабетической нефропатией (исследование MICRO-NOPE) прием рамиприла в дозе 10 мг/сут приводил к снижению риска развития протеинурии (от 300 мг/сут и более), в то время как применение низкой дозы препарата (1,25 мг/сут) у больных СД лишь несколько уменьшало протеинурию, но не оказывало влияния на сердечно-сосудистую смертность, частоту развития нефатального ИМ, сердечной недостаточности, конечной стадии ХПН (исследование DIAVHUCAR).

В исследовании AIRE, которое длилось 15 месяцев, оценивали влияние раннего назначения рамиприла на прогноз пациентов с острым ИМ и признаками сердечной недостаточности. Снижение общей смертности по сравнению с группой плацебо составило 27%, внезапной смерти – 30%, причем снижение смертности наблюдалось на 30-е сутки от начала лечения. В другом исследовании – AIREX, сходном по дизайну с исследованием AIRE и являвшемся его продолжением (пациенты наблюдались в течение еще 5 лет после окончания AIRE), был продемонстрирован долгосрочный эффект рамиприла, который реализовался в снижении смертности на 36% в группе пациентов, принимавших рамиприл, по сравнению с группой плацебо.

Данные многоцентрового регистра MITRA PLUS подтвердили эффективность рамиприла у больных ИМ по сравнению не только с плацебо, но и с другими ИАПФ. Сравнительный анализ эффективности разных ИАПФ у пациентов в возрасте от 65 лет с ИМ, проведенный в рамках канадского когортного ретроспективного исследования, показал, что при применении эналаприла, каптоприла, фозиноприла, лизиноприла, квинаприла уровень смертности значительно превышает таковой в группе приема рамиприла (L. Pilote et al., 2004).

В исследовании APRES (2000) с участием 159 больных после реваскуляризации миокарда с бессимптомной умеренной дисфункцией ЛЖ изучали эффективность рамиприла в отношении снижения частоты сердечных осложнений. Длительность терапии в среднем составила 33 месяца. Согласно полученным результатам лечение рамиприлом способствовало снижению риска развития комбинированной конечной точки (сердечная смерть, острый ИМ или застойная сердечная недостаточность) на 58%.

В настоящее время длительный прием рамиприла у пациентов с сердечной недостаточностью, в том числе после инвазивных или хирургических вмешательств на сердце, рассматривается как эффективный метод вторичной сердечно-сосудистой профилактики, способствующий предотвращению серьезных сердечно-сосудистых событий и смерти.

Таким образом, высокая эффективность рамиприла в лечении АГ, других сердечно-сосудистых заболеваний и улучшении прогноза пациентов с различными факторами риска доказана в контролируемых многоцентровых исследованиях. Крайне важно, что рамиприл обладает доказательной

базой эффективности и безопасности у пациентов с АГ высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска: с ИМ, ИБС, сердечной недостаточностью, СД 2 типа, поражением почек. Лечение рамиприлом отвечает всем современным требованиям к антигипертензивной терапии и позволяет существенно снизить риск у самых тяжелых пациентов.

В повседневной работе врача назначение рамиприла пациенту с АГ и дополнительными факторами риска является безошибочным выбором как в случае монотерапии, так и в ситуациях, когда пациент нуждается в комбинированном лечении.

Одной из наиболее широко используемых в клинической практике антигипертензивных комбинаций является комбинация ИАПФ с тиазидными диуретиками. В многочисленных контролируемых исследованиях доказана способность тиазидных диуретиков предотвращать серьезные сердечно-сосудистые события и достоверно снижать сердечно-сосудистую и общую смертность. Метаанализ результатов 16 рандомизированных контролируемых плацебо исследований, в которых оценивали антигипертензивную эффективность тиазидных диуретиков, показал, что у больных АГ при длительной терапии диуретиками достоверно снижается риск развития ИМ (в среднем на 34-51%), застойной сердечной недостаточности (на 42-73%) и сердечно-сосудистой смерти (на 22-24%). Диуретики эффективно предотвращают сердечно-сосудистые осложнения у больных АГ как среднего, так и пожилого возраста. Комбинации тиазидных диуретиков в низких дозах с другими блокаторами РАС являются оптимальным выбором в лечении больных с исходно высокими цифрами АД, у которых крайне трудно достигнуть целевых цифр этого показателя. Кроме того, сочетание антигипертензивных препаратов различных групп позволяет одновременно воздействовать на различные механизмы АГ и, следовательно, в более короткие сроки добиться не только оптимизации АД, но и снижения кардиоваскулярного риска. Использование в клинической практике фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида (Тритаце плюс), помимо вышеперечисленных преимуществ, в лечении пациентов с АГ высокого и очень высокого риска обеспечивает простоту назначения и удобство применения двух высокоэффективных компонентов терапии. Наличие различных дозировок препарата позволяет сделать антигипертензивную терапию более гибкой, а также расширить круг пациентов, которым можно назначить такую комбинацию. Комбинация рамиприла (5 и 10 мг) и гидрохлортиазида (12,5 и 25 мг) может быть назначена пациентам с СД 2 типа, поскольку тиазидные диуретики в низких дозах не оказывают неблагоприятных метаболических эффектов. Кроме того, данная дозировка гидрохлортиазида существенно снижает риск развития гипокалиемии.

Список литературы находится в редакции.



С.Т. Зубкова, д.м.н., профессор, Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины, г. Киев

## Гипогликемия как фактор риска сердечно-сосудистых нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа

**Сахарный диабет (СД) – основной фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и основная причина смерти у пациентов с СД 2 типа. 80% больных погибают от инфаркта миокарда или инсульта.**

**При СД не только гипергликемия, но и гипогликемия – серьезные факторы риска ССЗ. Основным условием снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при СД считается достижение нормогликемии, что осуществляется с помощью использования интенсивной лекарственной терапии, которая в то же время связана с опасностью развития гипогликемий и, как следствие, возрастанием риска осложнений. Наряду с интенсивным снижением гипергликемии необходимо предотвращать развитие гипогликемии, которая является лимитирующим фактором в достижении длительной нормогликемии, так как вызывает постгипогликемические гипергликемии и другие негативные эффекты и рассматривается как значимый фактор риска кардиоваскулярной смерти.**

На основе результатов недавно проведенных клинических исследований установлена роль гипогликемий у больных СД 2 типа в развитии сердечно-сосудистых осложнений и увеличении смертности среди пациентов, получающих интенсивную терапию в сравнении со стандартной терапией.

В настоящее время в клинической практике при ведении больных СД 2 типа имеются две проблемы. Первая связана с тем, что значительная часть больных принимает препараты сульфонилмочевин (ПСМ), способствующие развитию гипогликемий, вторая – недостаточный контроль гликемии.

ПСМ являются секреторагами, стимулирующими секрецию инсулина посредством закрытия калиевых АТФ-зависимых (КАТФ) каналов на плазматической мембране β-клеток поджелудочной железы. КАТФ-каналы имеются также в тканях других органов, включая миокард и гладкомышечные клетки сосудов. Эти препараты комплексируются с соответствующими рецепторами, локализованными на мембранах β-клеток, изменяя активность КАТФ-каналов, закрывая их, что приводит к увеличению соотношения АТФ/АДФ в цитоплазме и деполяризации мембраны. Для большинства производных ПСМ характерным является связывание с родственными рецепторами в сердце (SUR2), которые играют существенную роль в реализации вазоспастических реакций, что может привести к клинически значимой ишемии миокарда. Кроме того, большинство ПСМ способствуют высвобождению общего и тканевого ренина, повышающего образование ангиотензина и, как результат, повышению тонуса периферических и коронарных сосудов.

Данные проспективных исследований показали значимую связь состояния контроля гликемии, отражаемого уровнем гликозилированного гемоглобина, с ССЗ. В недавно опубликованном анализе четырех крупнейших исследований (UKPDS, ACCORD, VADT, ADVANCE), проведенных с участием 27 049 больных СД, продемонстрировано, что снижение HbA<sub>1c</sub> на 0,9% сопровождается снижением риска макрососудистых осложнений на 0,9%, инфаркта миокарда на 25%.

Установлена связь риска развития микро- и макроангиопатий, а также связанных с ними осложнений с уровнем гликемии, что диктует необходимость достижения ею нормального уровня и



С.Т. Зубкова

остается одной из основных целей терапии СД 2 типа. Для достижения контроля СД современные руководства Американской диабетической ассоциации (ADA), Международной диабетической федерации (IDF) рекомендуют поддерживать уровень гликозилированного гемоглобина менее 7%, показатель гликемии натощак – менее 7,2 ммоль/л, при этом уровень глюкозы в крови на пике постпрандиальной гликемии (через 2 ч после еды) не должен превышать 10 ммоль/л.

Проблема гипогликемий возникла с начала использования инсулина (1922), и изучение влияния гипогликемических состояний на прогноз заболевания продолжается по настоящее время.

Термином «гипогликемия» у больных СД большинство клиницистов обозначают состояние, при котором уровень сахара в плазме крови менее 3,3 ммоль/л, а в цельной крови менее 2,8 ммоль/л. Для пациентов без СД (инсулинома и другие заболевания) уровень глюкозы менее 2,9 ммоль/л считается пограничным. Однако в целом не существует консенсуса по определению гипогликемии, и в клинических исследованиях нет единых уровней гликемии, определяющих ее, что затрудняет достоверную оценку их частоты, которая значительно варьирует по разным данным. Легкие симптомы гипогликемии могут наблюдаться при наличии 3,4-4,0 ммоль/л глюкозы или очень редко при более высоком уровне, когда возникает резкое снижение уровня глюкозы (например, с 30 до 6 ммоль/л).

Причинами гипогликемии являются нарушение баланса между потребностью в инсулине, дозой применяемых препаратов,

Продолжение на стр. 42.

С.Т. Зубкова, д.м.н., профессор, Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України, г. Київ

## Гипогликемия как фактор риска сердечно-сосудистых нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа

Продолжение. Начало на стр. 41.

диетой и физической нагрузкой. Основная причина гипогликемии — избыток инсулина в организме по отношению к поступлению углеводов с пищей или из эндогенных источников (продукция глюкозы печенью), а также при ускоренной утилизации углеводов (мышечная работа).

К группам высокого риска развития гипогликемий относятся:

- пожилые пациенты (особенно получающие инсулин и глибенкламид), у которых они возникают тем чаще, чем ближе уровни гликемии к целевым значениям;
- больные с длительным сроком заболевания СД;
- с ССЗ и отсутствием распознавания гипогликемий;
- пациенты со снижением функции печени и почек, с гликемическим профилем, близким к нормальным значениям, и получающие β-блокаторы.

Вероятность развития гипогликемии существует при проведении любой сахароснижающей терапии и может развиваться в следующих случаях.

1. У лиц с незначительным стажем заболевания с избыточной массой тела, принимающих ПСМ, соблюдающих диету и похудевших. В таких случаях прежняя доза лекарства может вызывать гипогликемию.
2. У пациентов, болеющих СД 2 типа и принимающих ПСМ, с нарушенным режимом питания (плохо питаются или пропускают прием пищи).
3. В случаях выполнения незапланированной физической нагрузки и отсутствия приема дополнительного количества углеводов.
4. При нарушении функции почек, что чревато нарушением выведения препарата и его накоплением.
5. В случаях сочетанного приема ПСМ и препаратов, усиливающих их действие (некоторые антибиотики, аспирин, β-блокаторы и т.д.).
6. При приеме алкоголя, что может приводить к гипогликемиям даже через 12-24 ч.
7. При случайном приеме двойной дозы сахароснижающих препаратов вследствие забывчивости пациента или какой-то другой причины.

По тяжести течения выделяют легкую гипогликемию, без потери сознания, которая купируется пациентом самостоятельно, и тяжелую — с потерей сознания или неадекватным поведением, агрессивностью, спутанностью сознания, судорогами.

Гипогликемические эпизоды оказывают негативное влияние на течение СД в связи со сложностью достижения компенсации, вызывают повышение риска острых сердечно-сосудистых событий и когнитивных нарушений. И если когнитивные нарушения снижают качество жизни, обуславливают сложности в обеспечении компенсации СД и инициируют развитие микрососудистых осложнений, то сердечно-сосудистые события увеличивают вероятность летального исхода. Согласно данным VADT выраженные гипогликемические реакции при СД 2 типа являются основными предикторами инфаркта миокарда, инсульта и смерти от всех причин.

Последствиями гипогликемии могут быть следующие тяжелые проявления: гемодинамические, гемореологические и неврологические.

Гипогликемические состояния могут приводить к развитию сердечно-сосудистых событий или усугублять их течение, к падениям и травмам, появлению когнитивных нарушений, ухудшению работоспособности.

Частота развития гипогликемических состояний зависит от активности и агрессивности используемой сахароснижающей терапии и, по данным различных клинических исследований, колеблется от 0,7% (ADVANCE) до 12% (VADT). По данным исследования VADT, гипогликемия наряду с уровнем гликозилированного гемоглобина, ЛПНП, возрастом больных и предшествующими кардиоваскулярными событиями в наибольшей степени ассоциируется с высоким риском смерти больных СД 2 типа, увеличивая его в 3-4 раза. Выраженные гипогликемические реакции являются одним из основных предикторов инфаркта миокарда, мозгового инсульта и смерти от всех причин.

Исследование ACCORD показало, что общий показатель смертности у больных СД 2 типа без гипогликемических эпизодов составляет 1,2%, а при их наличии — 3,3%. Анализ результатов этого исследования установил также связь возникновения гипогликемии с методом терапии (интенсивный или стандартный). Количество зарегистрированных эпизодов гипогликемии, требующих медицинской помощи, было значительно выше в группе интенсивного гликемического контроля (10,5 vs 3,5%). Исследование NICE-SUGAR продемонстрировало, что поддержание более жесткого контроля гликемии (целевой уровень 4,5-6,1 ммоль/л) в условиях отделений неотложной терапии сопровождается увеличением показателя смертности.

Следующим важным фактором, ограничивающим снижение уровня HbA<sub>1c</sub> до целевых значений, является наличие связи гипогликемий с когнитивными нарушениями и деменцией. Причем повторные эпизоды гипогликемий повышают риск развития деменции.

По данным последних лет подтверждено, что острая гипогликемия провоцирует психологические нарушения, вызывающие сердечно-сосудистые кризы и гематологические нарушения путем активации контринсулярной и симпатoadrenalовой систем, направленных на протекцию от поврежденной мозга. Гемодинамические и гемореологические сдвиги, развивающиеся на фоне эндотелиальной дисфункции, свойственной СД, повышают риск развития очагов тканевой ишемии, манифестации сосудистых событий. Сосудистые повреждения включают активацию лейкоцитов, провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления.

Стимуляция автономной нервной системы, которая происходит при снижении гликемии ниже нормальных цифр, а также высвобождение большого количества катехоламинов оказывают значительный гемодинамический эффект и увеличивают вязкость крови, потенцируя гиперкоагуляцию. Возникающие изменения регионарного кровотока могут провоцировать миокардиальную или церебральную ишемию, вызывая инфаркт миокарда или инсульт, сердечную недостаточность. Увеличение концентрации катехоламинов в ответ на гипогликемию провоцирует снижение уровня калия в плазме, что

отражается на ЭКГ, включая нарушение процессов реполяризации миокарда и удлинение интервала QT, увеличение его дисперсии, что наблюдается при мониторинге гликемии совместно с ЭКГ, и может приводить к возникновению аритмий. Исследованиями экспериментальной гипогликемии и повышением уровня адреналина в результате контринсулярного ответа показано снижение уровня калия, которое связывают с прямым действием высоких доз инсулина при гипогликемии на Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>АТФазу кардиомиоцитов. Значение гипогликемии обусловлено ролью ионов калия в трансмембранном потенциале действия кардиомиоцитов. Адреналин, в свою очередь, оказывает действие на кардиомиоциты, вызывая раннюю и отсроченную следую деполаризацию в миоцитах животных либо опосредованное путем воздействия на β-адреноблокаторы с задержкой инактивации входящих кальциевых потоков, что также приводит к удлинению потенциала действия.

Неблагоприятное воздействие комбинированной терапии также связывают с нарушением метаболической адаптации миокарда к ишемии, называемой процессом прекодиционирования, активируемой в условиях открытых КАТФ-каналов в мембранах кардиомиоцитов. Гликлазид оставляет открытыми КАТФ-каналы наружных сарколеммальных мембран кардиомиоцитов, глимеиприд — мембран миокардиальных митохондрий.

Особенностью гипогликемий, связанных с приемом ПСМ, в отличие от инсулиновых является их большая продолжительность и склонность к рецидивам в течение трех суток после успешной коррекции уровня глюкозы, что объясняется длительным периодом полувыведения ПСМ (особенно глибенкламида), в большей степени у лиц молодого возраста. Подобные гипогликемии у лиц пожилого возраста, особенно при стенозирующем атеросклерозе сосудов сердца и головного мозга, начинаются постепенно, без яркой вегетативной симптоматики и могут сопровождаться очаговыми неврологическими знаками, имитируя нарушение мозгового кровообращения.

Патофизиологические эффекты гипогликемий, определяющие риск сердечно-сосудистых событий, включают контринсулярный ответ (активация выброса кортикостероидов, АКТГ, СТГ, глюкагона) на гипогликемию, в том числе избыточную секрецию катехоламинов и соответствующие кардиальные адренергические эффекты, среди которых повышение риска аритмий сердца и внезапной смерти. С повышением уровня адреналина связано развитие симптомов гипогликемии: дрожь в теле, повышенной потливости, сердцебиения, бледности, беспокойства и чувства страха, нервозности, головной боли, нечеткого зрения и чувства голода, которые являются начальными признаками.

Удлинение интервала QT, наблюдаемое при СД, обуславливает повышение чувствительности миокарда к аритмогенным воздействиям, включая перегрузку кальцием. Именно перегрузка кальцием, обусловленная снижением активности Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>АТФазы, в этой ситуации определяет изменение в саркоплазме и миоплазме, приводящее к нарушениям соотношения внутриклеточного натрия и кальция и формирования электрических импульсов в миокарде. Удлинение интервала QT у пациентов с СД встречается чаще, чем в общей популяции. По данным исследования EURODIAB IDDM на основе анализа 3250 взрослых больных СД 1 типа из 16 стран Европы, удлинение данного интервала было зарегистрировано у 16% больных (среди детей и подростков — у 23%), что значительно чаще по сравнению с контрольной группой, где удлинение QT встречалось только у 3,2% больных.

Изменение процессов реполяризации, ухудшение миокардиальной перфузии на фоне гипогликемии, а также снижение барорефлекторной чувствительности и симпатического ответа на стресс могут значительно увеличить риски развития аритмий, таких как фибрилляция предсердий, полиморфная желудочковая тахикардия, которые могут приводить к внезапной смерти.

Проаритмогенный эффект гипогликемии, реализующийся в развитие желудочковых аритмий и внезапную смерть, доказан электрофизиологическими и отдельными клиническими исследованиями.

При СД значимо повышается риск развития кардиомиопатий в результате миокардиальной дисфункции, активации оксидации жирных кислот и других метаболических нарушений, активность которых зависит от активности клеточного метаболизма и нарушений утилизации глюкозы, сопровождающих гипогликемические состояния. Следствием кардиомиопатии является нарушение сократительной функции миокарда и развитие сердечной недостаточности.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных СД, склонных к гипогликемиям, может быть осуществлена при соблюдении следующих мер. Должна быть особая осторожность в отношении гипогликемий для предупреждения усугубления сосудистых катастроф:

- у пожилых больных при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (стенокардии, артериальной гипертензии, церебрального атеросклероза);
- при диабетической ретинопатии с обширными кровоизлияниями в сетчатку;
- при синдроме нарушенного распознавания гипогликемий, который обнаруживается у больных СД с вегетативной нейропатией, при которой нарушен симпатический ответ на снижение гликемии и тяжелая гипогликемия возникает внезапно, минуя стадию легкой.

Таким пациентам рекомендуется чаще проводить самоконтроль уровней глюкозы и поддерживать гликемию выше (6-12 ммоль/л) рекомендуемых значений.

Для достижения стабильной и длительной компенсации углеводного обмена, а также улучшения гликемического контроля у пациентов старшей возрастной группы необходимо определение индивидуальных целей лечения с учетом возраста, наличия осложнений, риска гипогликемий (совместные рекомендации ADA и EASD).

Стратификация терапевтической тактики определяется исходным уровнем метаболического контроля. Выбор гипогликемических препаратов должен гарантировать низкий риск гипогликемических эпизодов. В связи со сказанным огромное значение в лечении пациентов с СД 2 типа и ИБС имеют ПСМ, обладающие высокой селективностью в отношении β-клеток поджелудочной железы и их КАТФ-каналов и низким сродством к рецепторам сердца и сосудов SUR1, SUR2.

Эффективность лечения пациентов с СД 2 типа ассоциируется не только с сахароснижающей терапией, но и с комплексом мер, направленных на предупреждение или устранение других факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии — артериальной гипертензии и дислипидемии.

Целевой уровень HbA<sub>1c</sub> должен быть определен с учетом оценки риска гипогликемических эпизодов и сердечно-сосудистого прогноза. Для пациентов низкого риска без кардиальной патологии его целевой уровень должен быть менее 6,0%, а у лиц высокого риска с ССЗ в анамнезе и зарегистрированными гипогликемическими эпизодами — менее 7,5%.