

О.О. Сергієнко, д.м.н., професор, В.О. Сергієнко, к.м.н., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

## Кардіоваскулярна автономна нейропатія у хворих на цукровий діабет

Одним із потенційно загрозливих для життя ускладнень цукрового діабету (ЦД) є діабетична автономна нейропатія серця (ДАНС), яка включає ураження автономних нервових волокон, що іннервують міокард і кровоносні судини, внаслідок порушень ритму серцевих скорочень і гемодинаміки міокарда. На сьогодні відсутні фактичні відомості про поширеність ДАНС, що зумовлено відмінностями в методології проведення досліджень та відсутністю їх стандартизації.

Зокрема, результати 15 досліджень із використанням відмінних кінцевих точок виявили поширеність ДАНС від одного до 90%. ДАНС може діагностуватися на момент виявлення ЦД, а її поширеність пропорційно зростає з віком, тривалістю захворювання та незадовільною компенсацією. Крім того, ДАНС часто поєднується з іншими мікро- та макросудинними проявами ЦД. Клінічні ознаки та симптоми вегетативної дисфункції не завжди маніфестують, що обґрунтовує необхідність опрацювання і проведення надійних, високоінформативних тестів з метою скринінгу та моніторингу групи пацієнтів із ризиком раптової смерті.

### Класифікація діабетичної автономної нейропатії серця

Виділяють такі стадії ДАНС: субклінічна стадія (порушення функціональних тестів ДАНС – порушення функції синусового вузла й ритму серцевої діяльності); клінічна стадія (Kempner P. et al., 2002). У результаті проведених нами досліджень запропоновано, доповнено та модифіковано класифікацію ДАНС:

#### I. Субклінічні стадії:

ІА. Характеризується наявністю порушень показників добового моніторингу ЕКГ (холтер-ЕКГ), а також спонтанної барорефлекторної чутливості.

ІБ. Характеризується приєднанням порушень показників автономних тестів серцево-судинних рефлексів.

#### II. Клінічні стадії:

ІА. Функціональна. Характеризується приєднанням порушень показників коригованого інтервалу QT (QTc), добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), функціональною діастолічною дисфункцією лівого шлуночка (ДДЛШ).

ІБ. Функціонально-органічна. Характеризується прогресуванням ДДЛШ, приєднанням систолічної дисфункції, розвитком фіброзу міокарда.

ІІІ. Інфаркт міокарда (ІМ), а саме безболізна форма, інсульт, кардіореспіраторна зупинка (Сергієнко В.О., Сергієнко О.О., 2011).

### Особливості клінічних проявів ДАНС

**Тахікардія в стані спокою та фіксована частота серцевих скорочень (ЧСС).** Порушення варіабельності ритму серця (ВРС) виявляються переважно на ранніх стадіях ДАНС, а тахікардія в стані спокою та фіксована ЧСС характерні для клінічних форм з ушкодженням парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи. Діагностується фіксована ЧСС у стані спокою в діапазоні 90–100 уд/хв з епізодичним збільшенням до 130 уд/хв. У хворих із ДАНС більш вищі показники ЧСС у стані спокою виявлені за наявності ушкодження парасимпатичної, ніж симпатичної нервової системи (СНС). Поєднання ураження блукаючого нерва та СНС супроводжується тенденцією до нормалізації показників тахікардії в стані спокою, однак параметри останньої залишаються підвищеними. Тахікардія в спокої у багатьох випадках є першою з ранніх ознак розвитку ДАНС. ЧСС нерідко має негативну динаміку при прогресуванні ДАНС і тому не може бути єдиним надійним діагностичним критерієм.

**Зниження толерантності до фізичних навантажень.** Розвиток вегетативної

дисфункції супроводжується зниженням толерантності до фізичних навантажень, пригніченням відповіді ЧСС і артеріального тиску (АТ), збільшенням серцевого викиду у відповідь на фізичне навантаження. Отже, у разі підозри на ДАНС перед опрацюванням програм фізичного навантаження хворі на ЦД повинні обстежуватися щодо можливості розвитку кардіального стресу.

**Порушення регуляції АТ.** Вночі у пацієнтів із фізіологічним глюкозотолерантним тестом (ГТТ) домінує n. vagus з одночасним зниженням активності СНС, що поєднується із зменшенням АТ. У хворих із ДАНС унаслідок переваги СНС під час сну і приєднання артеріальної гіпертензії вночі ця картина змінюється, що сприяє розвитку гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), нефатальних і/або фатальних серцево-судинних ускладнень.

**Приєднання і прогресування постуральної гіпотонії.** Причиною постуральної гіпотонії є пошкодження нейронів симпатичних нервів і недостатня вазоконстрикція судин черевної порожнини під час зміни положення тіла з горизонтального у вертикальне (зниження чутливості барорецепторів). Виражена ортостатична гіпотонія зустрічається рідко, однак може спричинити недостатнє кровопостачання мозку з можливістю цілковитої втрати свідомості. Ортостатичну гіпотонію поглиблює інсулінотерапія, яка характеризується вазодилатуючим ефектом, що не компенсується СНС. Найчастіше такі «напади» спостерігаються через 1–3 год після ін'єкції інсуліну й нерідко помилково сприймаються як гіпоглікемічний стан. У деяких випадках це ускладнення може бути причиною фізичної і психотравми, однак переважно зниження показників АТ перебігає безсимптомно. Ортостатичні симптоми часто помилково трактуються як гіпоглікемічні прояви і можуть погіршуватися на тлі деяких медикаментозних засобів, включаючи вазодилататори, діуретики, феногіазини, трициклічні антидепресанти та препарати інсуліну. Окрім того, у хворих на ЦД із ДАНС спостерігається підвищена судинна чутливість до інфузії  $\alpha$ - та  $\beta$ -адренергічних агоністів, що є характерним для денервації гіперчутливості внаслідок денервації симпатичних нервів.

**Зменшення варіабельності ЧСС.** Чутливим і раннім індикатором ДАНС, що зустрічається за субклінічних і клінічних стадій ДАНС, є зменшення варіабельності ЧСС (зменшення величини коливань ЧСС відносно середніх величин ЧСС), яке можна визначити, використовуючи низку неінвазивних автономних рефлексорних тестів. Фіксована ЧСС, а саме відсутність реакції на фізичне навантаження середньої інтенсивності, стрес або сон, – не дуже часта ознака ДАНС і свідчить про майже повну кардіальну денервацію.

**Синдроми ортостатичної тахікардії та брадикардії.** Синдром постуральної тахікардії пов'язаний із селективним дефектом інтраепідермальних нервових волокон. Проявляється синусовою тахікардією, відчуттям загальної слабкості і/або запамороченням, нейрокардіогенною непритомністю, порушенням функції барорецепторів, парестезіями, болям голови, що можуть виникати під час зміни

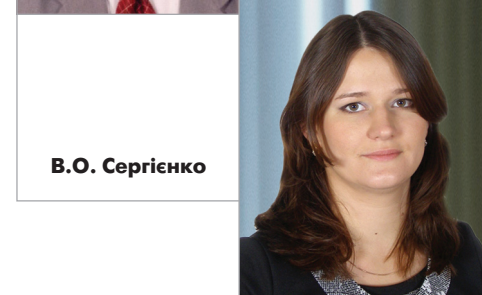
положення з горизонтального у вертикальне. Характерною особливістю таких порушень є відсутність зменшення показників діастолічного АТ (ДАТ) за наявності тахікардії й/або брадикардії. Окрім синдрому постуральної тахікардії, у частини хворих із ДАНС за наявності ортостатичних симптомів спостерігається брадикардія у вертикальному положенні, прояви якої подібні до клініки артеріальної гіпотонії, що потребує проведення диференційної діагностики. Можуть виявлятися інші синдроми функціональних порушень, зокрема вазоконстрикторні (парадоксально-ортостатичний гіпертонічний синдром, відомий також як синдром ортостатичної гіпертонії) і синдром парадоксальної ортостатичної брадикардії.

**Мовчазна, або німа, ішемія міокарда (інфаркт)/синдром денервації міокарда.** Механізми розвитку мовчазної ішемії міокарда складні та остаточно не з'ясовані. Можливим механізмом розвитку мовчазної ішемії міокарда є дисфункція автономних аферентних нервових волокон. Незадовільний прогноз вегетативної нейропатії здебільшого стосується мовчазної ішемії та ІМ. Мовчазна ішемія у хворих на ЦД може бути наслідком ДАНС, а також поєднанням вегетативної дисфункції у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС). Частота мовчазної ішемії становить 2–4% у загальній популяції хворих на ЦД і 30–50% – у пацієнтів із ЦД та ІХС, а при використанні тестів толерантності до фізичного навантаження частота її діагностики у хворих на ЦД із ДАНС становить близько 90%. Вегетативна нейропатія може маскувати ішемічний біль і таким чином зумовлювати несвоечасний початок лікування, незадовільний прогноз захворювання. Крім того, відсутність болю означає втрату лімітуючого фактора до фізичних навантажень, що, відповідно, підвищує ризик розвитку гострого ІМ і раптової кардіогенної смерті. ІМ, як правило, безболісний або перебігає з атиповим болям (32–43% випадків) порівняно з 6–15% атипового ІМ у хворих із фізіологічним ГТТ. У клінічній практиці кетоацидоз невідомої етіології, серцева декомпенсація, раптові ознаки набряку легень, циркуляторний колапс або блювання за ЦД повинні викликати підозру на німий ІМ. Проведення холтер-ЕКГ, дослідження серцево-судинних автономних тестів, показників QTc і толерантності до фізичного навантаження є основою ранньої діагностики німого ІМ. Особливості ІМ у хворих із ДАНС такі: безболісовий перебіг, кашель, нудота та блювання, задишка, втомлюваність, характерні зміни ЕКГ.

**Аритмія.** Зміна вегетативного тону впливає на властивості проведення і рефрактерний період, а ураження парасимпатичної нервової системи (ПНС) сприяє виникненню вузлової атріовентрикулярної «рі-ентрі» тахікардії. Зменшення тону n. vagus знижує чутливість барорецепторів, що прямо пов'язано з більш частим виникненням аритмій після ІМ. Розвиток вегетативної нейропатії негативно впливає на ефективність антиаритмічної медикаментозної терапії. Зокрема, антиаритмічна дія наперстянки здійснюється шляхом впливу на



О.О. Сергієнко



В.О. Сергієнко

аферентні та еферентні волокна n. vagus. Отже, у пацієнтів з ураженням ПНС слід очікувати зниження антиаритмічної активності. Зворотним чином ураження СНС призводить до неефективності адrenoблокаторів, тобто позбавляє їх антиангінальних властивостей і здатності знижувати показники ЧСС.

**Зупинка серця і дихання (кардіореспіраторна зупинка).** Імовірно, що зниження чутливості до гіпоксії за ДАНС є наслідком погіршення проведення імпульсів від каротидного синусу й хеморецепторів дуги аорти внаслідок ураження n. vagus і n. glossopharyngeus. Потенційними чинниками є також пригнічення дихального центру анестетиками, фармакологічними агентами центрального механізму дії, приєднання пневмонії та наявність низки інших факторів. Пригнічення дихального центру у хворих із ДАНС сприяє порушенню рефлексів, що беруть участь у функції дихання. Можливий розвиток зачарованого кола: гіпоксія призводить до гіпотонії, яка у свою чергу знижує кровообіг мозку і ще більше пригнічує функцію дихання. Вегетативна нейропатія безпосередньо посилює гіпоксію, оскільки тонує непосумованих м'язів бронхів, які частково іннервуються холінергічними волокнами, у хворих на ЦД із ДАНС значно знижений. Отже, передопераційне обстеження стану серцево-судинної системи і систем її вегетативної регуляції у хворих на ЦД має проводитися перед кожним оперативним втручанням, що полегшує виявлення підвищеного ризику, особливо за асимптоматичної ДАНС.

**Перед- та післяопераційна нестабільність.** Післяопераційні ускладнення та смертність у хворих на ЦД спостерігаються в 2–3 рази частіше, ніж у загальній популяції. У пацієнтів із ЦД порівняно із хворими за наявності фізіологічного ГТТ уведення наркозу може супроводжуватися виразним зниженням ЧСС та АТ, меншою мірою цей ризик існує після інтубації/екстубації трахеї. Фізіологічна вегетативна реакція на вазоконстрикцію та тахікардію не повністю компенсується судинорозширювальним ефектом анестезії. Отже, вазопресорна підтримка, як правило, необхідна під час проведення оперативного втручання у хворих на ЦД із ДАНС. Анестезіолога і хірурга треба проінформувати про необхідність проведення передопераційного скринінгу. Існує зв'язок між ДАНС та більш виразною післяопераційною гіпотермією, що супроводжується пригніченням метаболізму фармакологічних агентів і погіршенням загоєння ран.

**Зростання смертності після ІМ.** Смертність у постінфарктний період є вищою у хворих на ЦД (порівняно з пацієнтами за фізіологічного ГТТ). Отже, тестування автономних функцій є необхідною діагностичною процедурою щодо скринінгу підгрупи пацієнтів у постінфарктний період, які мають високий ризик смерті.

## Діагностика

**I. Тести контролю ЧСС (в основному ПНС).** 1. Зміна ЧСС під час глибокого вдиху (дихальна аритмія). Зміни ЧСС під час глибокого вдиху і видиху вважаються найбільш чутливим тестом із п'яти стандартних. У зв'язку з цим першим кроком у діагностиці ДАНС має бути тест дихальної аритмії. Відсутність змін зумовлює недоцільність проведення наступних тестів. Однак проведення інших тестів є обов'язковим для оцінки ступеня важкості нейропатичних змін. 2. **Тест Вальсальви:** співвідношення найдовшого до найкоротшого інтервалу R-R під час 15-секундного видиху через загнутий, приєднаний до манометра (40 мм рт. ст.). 3. **Коефіцієнт 30:15 (проба піонізації):** відношення найдовшого інтервалу R-R (30 еволюція) до найкоротшого інтервалу R-R (15 еволюція, рахуючи від початку вставання). Коефіцієнт 30:15 придатний для визначення функціонального стану автономної іннервації серцево-судинної системи.

**II. Тести контролю АТ (в основному СНС).** 1. **Ортостатична проба.** Проведення проби: 3-кратне вимірювання показників АТ у горизонтальному положенні і після вставання (2 хв). 2. **Тест з ручним динамометром (проба статичного навантаження).** Відсутність збільшення ДАТ під час проведення тесту вважається ознакою ураження симпатичної іннервації. У таблиці 1 наведено фізіологічні, пограничні та порушені показники автономних рефлексорних тестів.

Діагноз ДАНС має ґрунтуватися на результатах комплексного аналізу автономних тестів серцево-судинних рефлексів, а не лише одного тесту. Ступінь важкості ДАНС може бути встановлений за умови виконання всіх п'яти тестів. Результати поділяються згідно з балами, отриманими в окремих тестах. Загальний бал 0-1 вказує на вегетативну нейропатію. Вищі показники вказують на приєднання автономної нейропатії (легка форма: 2-3; середня важкість: 4-6; важка: 7-10 балів).

**III. Судометричні тести.** Виміри потовиділення, стимульованого нагріванням або з місцевим використанням фармакологічних агентів (іонофорез): ацетилхоліну, пілокарпіну тощо.

**IV. Інші тести для дослідження серцево-судинних рефлексів** (кашльовий, холодний, із присіданням, нахиленням тощо).

**V. Комп'ютерна система оцінки п'яти стандартних тестів.** ВРС визначається шляхом вирахування індексів, що базуються на статистичному аналізі інтервалів R-R. За фізіологічних умов симпатикотонія супроводжується тахікардією, посиленням низькочастотних коливань (LF) і послабленням високочастотних (HF); парасимпатична активність призводить до зворотних ефектів. Загальний вплив симпатичної/парасимпатичної активності на показники ЧСС характеризується співвідношенням LF/HF.

**VI. Визначення змін інтервалу QTc.** Довжина інтервалу QT значною мірою залежить від показників серцевого ритму. Коригований інтервал QTc визначається згідно з формулою Bazetta:  $QTc = QT / (RR)^{1/2}$ . Показники інтервалу QTc, більші ніж 0,44 с, вважаються патологічними.

**VII. Аналіз ВРС. Спектральний аналіз ЧСС.** Перевірка комбінацій автономних функціональних тестів проводиться за допомогою стандартного, спектрального та векторного аналізу ВРС. Ці тести включають визначення таких показників: 1) коефіцієнт варіації інтервалів R-R у стані спокою, або спектральної потужності HF-коливань у спокої; 2) спектральна потужність у LF-ділянці; 3) спектральна потужність у HF-ділянці; 4) ВРС під час глибокого дихання; 5) коефіцієнт 30:15; 6) коефіцієнт Вальсальви; 7) постуральні зміни САТ. ДАНС діагностується

Таблиця 1. Показники автономних рефлексорних тестів			
Метод	Фізіологічні показники	Пограничні	Порушені
<b>Тести для дослідження парасимпатичних функцій</b>			
Зміна ЧСС під час глибокого дихання (за хв)	≥15	11-14	≤10
Тест Вальсальви	≥10,21	1,11-1,20	≥1,10
Коефіцієнт 30:15	≥1,04	1,01-1,03	≥1,00
<b>Тести для дослідження симпатичних функцій</b>			
Ортостатична проба, мм рт. ст.	<10	11-20	≥30
Тест з ручним динамометром	>16	11-15	≥10

за наявності трьох чи більше відхилень серед цих семи параметрів (специфічність 100%), пограничні стани, або субклінічна ДАНС — двох відхилень (специфічність 98%).

**VIII. Холтер-ЕКГ.** У хворих на ЦД із ДАНС спостерігається зменшення абсолютних показників LF- і HF-коливань ритму серця. Пригнічення домінування вночі HF-компоненти, відповідно, призводить до відносної переваги симпатичної активності в даний період упродовж доби. Порушення циркадного симпатико-парасимпатичного балансу супроводжується аналогічними змінами показників ДМАТ. Виявлені під час проведення холтер-ЕКГ та ДМАТ-зміни можуть мати безпосереднє відношення до підвищення рівня серцево-судинної смертності у пацієнтів із ДАНС. Отже, аналіз результатів спектрального аналізу ВРС під час проведення холтер-ЕКГ є більш чутливим у діагностиці ДАНС, ніж стандартні тести серцево-судинних рефлексів. За субклінічної стадії ДАНС (IA стадія) діагностовано зниження активності вагусної регуляції ритму серця, потужності всіх частотних діапазонів, LF/HF, що сприяє формуванню стабільного циркадного ритму та ригідного індексу LF/HF. Клінічні стадії ДАНС характеризуються зниженням тонуусу симпатичної, гуморальної та парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи, спостерігається відсутність приросту LF-компоненти під час вставання (Сергієнко В.О., 2011).

**IX. ДМАТ.** Визначають стандартні показники: середні значення САТ і ДАТ, пульсового АТ, ЧСС упродовж доби, активного та пасивного періодів, годинні показники; максимальне й мінімальне значення АТ і ЧСС у різні періоди доби; ступінь нічного зниження (CH3) САТ і ДАТ; варіабельність САТ, ДАТ у різні періоди доби; показники навантаження тиском: індекс часу та площі гіпертонії. На основі оцінки ступеня зниження АТ виділяють такі групи хворих: фізіологічний (оптимальний) CH3 АТ (dipper):  $10\% < CH3 \text{ АТ} < 20\%$ ; недостатній CH3 АТ (non-dipper):  $CH3 \text{ АТ} < 10\%$ ; стійке підвищення нічного АТ (night-peaker):  $CH3 \text{ АТ} \text{ має від'ємне значення}$ ; підвищений CH3 АТ (over-dipper):  $CH3 \text{ АТ} > 20\%$ . За ІА стадії ДАНС спостерігається підвищення показників варіабельності САТ і ДАТ протягом денного й нічного періоду, що може бути зумовлено дисбалансом симпатико-парасимпатичної системи; тенденція до недостатнього зниження АТ у нічний період, формування диспропорційного добового ритму АТ на тлі фізіологічних середніх показників САТ і ДАТ; частіше реєструються non-dipper (Сергієнко В.О., 2011).

**X. Спонтанна барорефлекторна чутливість.** Метод дозволяє проводити оцінку модуляції нейронів синусового вузла барорецепторів. Результати визначення спонтанної барорефлекторної чутливості еквівалентні фармакологічним методам.

**XI. Визначення параметрів внутрішньо-серцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда.** У хворих із довготривалим перебігом ЦД спостерігається кореляція ДАНС із ДДЛШ у стані спокою. ДДЛШ може сприяти розвитку серцевої недостатності (СН),

в основному — із збереженою систолічною функцією ЛШ (діастолічна СН), яка також сприяє високій смертності. ЦД супроводжується приєднанням і/або прогресуванням біохімічних, функціональних та морфологічних порушень міокарда, що супроводжується розвитком СН на тлі фізіологічної систолічної функції. Встановлено, що ІА стадія ДАНС супроводжується розвитком ДДЛШ за гіпертрофічним типом. Приєднання клінічних стадій ДАНС стимулює прогресування ДДЛШ із подальшим приєднанням систолічної дисфункції (Сергієнко В.О., 2011).

**XII. Мікронеїрографія.** Метод ґрунтується на реєстрації електричної активності симпатичних нервів мажоромілкового, тібіального, радіального і м'язів гомілки. Симпатична активність відзначається характерною формою, яка складається з поступового зростання та зниження активності.

**XIII. Радіонуклідне сканування адренергічних нейронів міокарда ( $J^{131}$ -метайодбензилгуанідин).** Неметаболічний аналог норадреналіну  $J^{131}$ -метайодбензилгуанідин бере участь у поглинанні норадреналіну в постгангліонарних симпатичних нейронах. Зниження і/або порушення розподілу захоплення радіофармапрепарату вказує на ушкодження адренергічної

іннервації міокарда, а вогнища відсутності ізотопу є ранньою ознакою ураження СНС. З метою виявлення дефектів іннервації міокарда використовується також  $J^{131}$ -гідроксидраденалін (аналог норадреналіну). Сцинтиграфічна оцінка з використанням радіонуклідного сканування адренергічних нейронів міокарда і однофотонної емісійної комп'ютерної томографії більш чутлива в діагностиці ДАНС, ніж за результатами автономних рефлексорних тестів.

## Алгоритм діагностики ДАНС (Сергієнко В.О., Сергієнко О.О., 2011)

**I. Субклінічна стадія ІА.** Проведення холтер-ЕКГ, визначення показників спонтанної барорефлекторної чутливості, мікронеїрографії, радіонуклідного сканування адренергічних нейронів міокарда ( $J^{131}$ -метайодбензилгуанідин).

**Субклінічна стадія ІБ.** Алгоритм для ІА + визначення показників автономних тестів серцево-судинних рефлексів.

**II. Клінічна стадія ІА.** Функціональна стадія. Алгоритм для ІБ + визначення показників QTc, ДМАТ, доплер-ЕхоКГ.

**Клінічна стадія ІБ.** Функціонально-органічна стадія. Алгоритм ІА + коронароангіографія.

**III. ІМ (безбольова форма), інсульт, кардіореспіраторна закупка.** Алгоритм ІБ + визначення маркерів некрозу кардіоміоцитів за кардіальної патології; неврологічне обстеження за гострого порушення мозкового кровообігу.

## Лікування кардіоваскулярної автономної нейропатії

Лікування ДАНС має бути патогенетичним і безпечним. Патогенетичне лікування включає раціональне харчування та фізичну активність, оптимізацію

Продовження на стор. 40.

**НОРВАСК®**  
амлодипіну бесилат

**НОРВАСК — складова частина стратегії лікування:**

- артеріальної гіпертензії,
- хронічної стабільної та вазоспастичної стенокардії<sup>1</sup>.

**Література:**  
1. Інструкція з медичного застосування препарату Норваск № 700 від 26.10.11.

Норваск® (амлодипін) таблетки 5 та 10 мг; 30 таблеток в упаковці.  
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

**Показання для застосування:** артеріальна гіпертензія, хронічна стабільна стенокардія, вазоспастична стенокардія (стенокардія Принцметала). **Спосіб застосування та дози:** рекомендована початкова доза Норваску® становить 5 мг 1 раз на добу, максимальна доза — 10 мг 1 раз на добу. **Протипоказання:** вивідальна підвищена чутливість до дигідропіридину, амлодипіну чи будь-якого іншого компонента препарату, артеріальна гіпотензія важкого ступеня, шок (включаючи кардіогенний шок), обструкція звидного отвору лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти важкого ступеня), гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарду. **Побічні реакції:** часто спостерігаються: сонливість, запаморочення, головний біль, паллячість, припливи крові, біль у черевній порожнині, нудота, набряки гомілок, набряки, втомированість. **Особливості застосування:** пацієнтам із серцевою недостатністю, порушеннями функції печінки, а також літнім пацієнтам слід застосовувати Норваск з обережністю. Не рекомендується застосовувати амлодипін разом з грейпфрутовим соком. Амлодипін може чинити незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** амлодипін слід з обережністю застосовувати у комбінації з інгібіторами та індуторами СР3А4. Іпотензивний ефект амлодипіну потенційно збільшується ефектом інших антигіпертензивних засобів. Через ризик розвитку гіперкаліємії рекомендується уникати застосування блокувальників кальцієвих каналів, таких як амлодипін, спільно до зловживання спертритом, рідкоземляними та при лікуванні злоякісної гіперкаліємії. **Фармакологічні властивості:** амлодипін — антагоніст іонів кальцію (похідне дигідропіридину), що блокує надходження іонів кальцію до міокарду та до клітин гладких м'язів. **Категорія відпуску:** за рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № UA/5681/01/01, UA/5681/01/02 від 26.10.11 р.

**Pfizer**  
За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Pfizer H. C. P. Corporation" в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Бізнес-Центр «Horizon Park». Тел. (044) 291-60-50.  
UA-NOR-13-005

**В.О. Сергієнко, к.м.н., О.О. Сергієнко, д.м.н., професор,**  
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

## Кардіоваскулярна автономна нейропатія у хворих на цукровий діабет

Продовження. Початок на стор. 38.

контролю глікемії; лікування дисліпопротеїнемії, корекцію метаболічних порушень у міокарді; попередження та лікування тромбоемболії; використання інгібіторів альдозоредуктази (ІАР),  $\gamma$ -ліноленової кислоти ( $\gamma$ -ЛЛК), ацетил-L-карнітину, антиоксидантів і в першу чергу –  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти ( $\alpha$ -ЛК), препаратів, що вміщують омега-3 поліненасичені вищі жирні кислоти ( $\omega_3$ -ПНЖК), а саме довголанцюжкові поліненасичені жирні кислоти, вазодилаторів, вітаміну В<sub>1</sub>, аміногуанідину; замісну терапію міоінозитолом, факторами росту; внутрішньовенне введення людського імуноглобуліну тощо.

### Патогенетичне лікування

**Рациональне харчування та фізична активність. Корекція ожиріння.** Обмеження вживання солі до 2-4 г/добу, обмеження куріння, вживання алкоголю, продуктів, що вміщують кофеїн, дотримання стандартних рекомендацій щодо стилю життя (фізичне навантаження, зменшення маси тіла тощо) сприяють покращенню чутливості до інсуліну. Малорухомиї спосіб життя (<1000 ккал/тиж) супроводжується ризиком смертності, який у три рази перевищує аналогічні показники за активного способу життя. Дозоване фізичне навантаження зменшує гіперінсулінемію і сприяє тенденції до нормалізації ліпідного обміну, що поєднується із зменшенням маси тіла.

**Оптимізація контролю глікемії.** Досягнення стану компенсації ЦД 2 типу визнається як первинна мета в попередженні приєднання і/або прогресування серцево-судинних захворювань.

**Фармакологічна корекція.** Очевидно, що фармакологічні агенти, які використовують у лікуванні ЦД, мають відзначитися позитивними якостями щодо корекції функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи. Теоретично, найбільш привабливими в цьому плані виглядають фармакологічні агенти, які покращують чутливість тканин до інсуліну – метформін, тіазолідиніони (ТЗД). **Метформін** позитивно впливає на метаболізм глюкози у хворих за відсутності СН, пацієнтів з інсулінорезистентністю; концентрацію  $Ca^{2+}$  в кардіоміоцитах. Однак використання бігуанідів у хворих із СН обмежене внаслідок можливості розвитку молочнокислого ацидозу. Крім того, метформін на відміну від ТЗД не виявляє жодного позитивного ефекту щодо оптимізації метаболізму глюкози в міокарді. ТЗД стимулюють фактор транскрипції рецепторів, який активується PPAR, що покращує чутливість до інсуліну і зменшує рівень циркулюючих вільних жирних кислот (ВЖК). Однак використання ТЗД у лікуванні хворих із СН обмежене у зв'язку з можливістю затримки рідини/розвитку набряків. Крім того, існує можливість взаємозв'язку між призначенням розиглітазону і розвитком ІМ.

**Інсулін і/або секретогоги інсуліну** є потенційними фармакологічними агентами в лікуванні інсулінової резистентності.

**Препарати глюконопоподібного пептиду-1 (ГПП-1).** ГПП-1 є одним з двох провідних інкретинів в організмі – гормонів, які стимулюють постпрандіальну секрецію і покращують чутливість до інсуліну. Однак препарати ГПП-1 не можуть використовуватися в фармакологічній терапії інсулінорезистентної ДАНС,

оскільки під впливом дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) ГПП-1 швидко руйнується (період напівжиття становить лише 1-2 хв). Екзенатид на 53% гомологічний ГПП-1 та функціонує в якості часткового агоніста рецепторів ГПП-1. Альтернативою ГПП-1 є використання антагоністів ДПП-4 (ситагліптин). Однак ефективність ексенатиду і антагоністів ДПП-4 у призупиненні/профілактиці серцево-судинних захворювань за ЦД 2 типу не з'ясована.

**Лікування дисліпопротеїнемії.** Використовують такі основні групи: аніонообмінні смоли, фібрати, статини, пробукол, нікотинова кислота та її деривати, а також препарати  $\omega_3$ - і  $\omega_6$ -ПНЖК. Серед ліпідомодифікуючих препаратів препаратами вибору є фібрати та статини, фармакологічні агенти, що вміщують  $\omega_3$ - і  $\omega_6$ - вищі ПНЖК. Нами встановлено, що комбінування статинів з  $\omega_3$ - і  $\omega_6$ -ПНЖК у хворих із ДАНС супроводжується більш раннім і більш вираженим ліпідокорегуючим ефектом, зменшенням частоти побічних проявів, зокрема гепатотоксичності, що дозволяє рекомендувати їх поєднане використання.

**Корекція метаболічних порушень у міокарді** є базисом фармакотерапії, яка оптимізує енергетичний обмін серця. Система фармакологічного впливу включає такі основні напрями: використання модюляторів метаболізму, енергозберігаючих засобів, активаторів ендогенної

продукції макроергічних сполук і транспорту  $O_2$ , інгібіторів метаболічного ацидозу, мембранопротекцію; гальмування перекисного окиснення ліпідів мембран кардіоміоцитів; стабілізацію лізосомальних мембран, нейтралізацію мембранотропної дії гуморальних агентів лізосомальних протеаз та ін.

**Модюлятори метаболізму.** Метаболічні препарати порівняно з класичними фармакологічними агентами, що впливають на геодинаміку, не характеризуються безпосередніми гемодинамічними, інотропними або хронотропними ефектами, однак захищають міокард від ішемії та сприяють антиангіальному ефекту (завдяки активації метаболізму глюкози внаслідок пригнічення  $\beta$ -окиснення ВЖК). Новий терапевтичний підхід був реалізований з появою триметазидину – першого представника нового класу метаболічних агентів (інгібіторів 3-кетодилкоензим-А-тіолази). Триметазидин зменшує окиснення ВЖК, стимулює використання глюкози, відновлює зв'язок між гліколізом і окисненням вуглеводів, що сприяє утворенню АТФ, зменшенню споживання  $O_2$ , переорієнтації ВЖК у бік фосфоліпідів (завдяки стимуляції обміну фосфоліпідів мембрани при ішемії та реперфузії), збільшенню толерантності клітин до ішемічного і реперфузійного пошкодження, посиленню окиснення глюкози, активності  $Na^+/K^+$ -АТФази і  $Ca^{2+}$ -помпи в саркоплазматичному ретикулумі. Пергекселін є іншим фармакологічним агентом, який сприяє пригніченню метаболізму ВЖК. Однак клінічне використання цього препарату обмежене внаслідок імовірності розвитку гепатотоксичності й периферичної нейропатії. Ранолазин – третій антиангіальний фармакологічний агент із потенціалом модюлятора метаболізму. Наведені фактори не дозволяють впровадити його

використання: ступінь пригнічення метаболізму ВЖК обмежується фізіологічними показниками, призначення ранолазину поєднується з можливістю пролонгації інтервалу QTc.

**Обмеження надходження позаклітинного  $Ca^{2+}$  у клітини.** Блокатори  $Ca^{2+}$ -каналів виявляють захисну дію на міокард за ішемії. Найбільш патогенетично обгрутованим в плані корекції енергосистем клітини є використання блокаторів  $Ca^{2+}$ -каналів, однак останні усувають лише вторинні ланцюги порушення окисного фосфорилювання в мітохондріях.

**$\beta$ -Адреноблокатори.** Призначення  $\beta$ -адреноблокаторів хворим на ЦД 2 типу з ІХС, ДАНС має вагомий патогенетичний підґрунтя, оскільки висока симпатична активність, яка спостерігається за ДАНС прискорює розвиток ССЗ та істотно погіршує прогноз.  $\beta$ -Адреноблокатори здатні зменшувати частоту виникнення епізодів мовчазної ішемії міокарда та покращувати прогноз у таких пацієнтів. Метопролол – ефективний гіпотензивний препарат, характеризується антиангіальною активністю і кардіопротекторними властивостями (покращує прогноз у хворих на ІХС), задовільною переносимістю у разі тривалого застосування. Кардіоселективні блокатори  $\beta$ -адренергічних рецепторів завдяки протидії симпатичним стимулам і відновленню симпатико-парасимпатичного балансу нівелюють ефекти автономної дисфункції. Адренергічне блокування за допомогою карведилолу зменшує використання ВЖК у процесах метаболізму міокарда з одночасним покращенням його функції. Призначення метопрололу в поєднанні з раміприлолом покращує показники автономної функції у хворих на ЦД. Однак традиційні антиангіальні засоби, які впливають на гемодинамічні параметри ( $\beta$ -адреноблокатори, антагоністи  $Ca^{2+}$ ,

Таблиця 2. Основні характеристики препаратів, які використовуються в патогенетичній терапії ДАНС

Патогенетичні ланцюги ДАНС	Групи препаратів, представники	Переваги	Недоліки
Активізація поліолового шляху обміну глюкози, збільшення вмісту сорбітолу	ІАР (ізодибут, толрестат, зенарестат, зопорестат)	Позитивно впливають на функцію нерва	Термін застосування обмежений. Обмеження при порушенні функції печінки і нирок. Не доведений ефект за ДАНС
Зменшення вмісту міоінозитулу	Замісна терапія міоінозитолом	Позитивно впливає на функцію нерва	Експериментальні дослідження. Відсутні результати довготривалих клінічних подвійно-сліпих плацебо-контрольованих досліджень
Посилення неферментативного глікозилювання білків	Аміногуанідин	Позитивно впливає на функцію нерва	Наявність побічних ефектів. Відсутні результати довготривалих клінічних подвійно-сліпих плацебо-контрольованих досліджень
Порушення транспорту і вмісту факторів росту в нервах	Замісна терапія факторами росту	Позитивно впливає на функцію нерва	Наявність побічних ефектів. Відсутні результати довготривалих клінічних подвійно-сліпих плацебо-контрольованих досліджень
Наявність антиневрального аутоімунітету	Людський імуноглобулін для внутрішньовенного введення	Позитивно впливає на функцію нерва	Наявність побічних ефектів. Відсутні результати довготривалих клінічних подвійно-сліпих плацебо-контрольованих досліджень
Пригнічення ендоневральної перфузії з розвитком гіпоксії	Вазодилатори інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II, антагоністи $Ca^{2+}$ , норадренергічні антагоністи, аналоги простагліцинів, деривати нікотинової кислоти, антагоністи ендотеліну-1	Позитивно впливає на функцію нерва	Відсутні результати довготривалих клінічних подвійно-сліпих плацебо-контрольованих досліджень
	Екстракт гірко білоба	Комплексний ефект (венотонік, нейропротектор)	Не доведений ефект за ДАНС
Активізація вільнорадикального стресу	Антиоксиданти: $\alpha$ -ЛК, вітаміни із антиоксидантними властивостями (Е, А, С), $\beta$ -каротин	Патогенетичний ефект. Позитивний вплив $\alpha$ -ЛК на функцію нервового волокна доведений клінічно і електрофізіологічно. Безпечні у всіх вікових групах. Потенціюють дію цукрознижуючих препаратів	Протипоказані за вагітності і лактації
Порушення метаболізму вітамінів	Жиророзчинний вітамін В <sub>1</sub> (бенфотіамін), комбіновані препарати	Для жиророзчинних форм ефект підтверджений електрофізіологічно	В деяких випадках розвиток побічних проявів. Відсутні результати довготривалих клінічних подвійно-сліпих плацебо-контрольованих досліджень
Порушення метаболізму жирних кислот	$\gamma$ -ЛЛК, ацетил-L-карнітин	Позитивно впливають на функцію нерва	Відсутні результати довготривалих клінічних подвійно-сліпих плацебо-контрольованих досліджень
	Препарати $\omega_3$ -ПНЖК	Позитивно впливають на функцію нерва	Відсутні результати довготривалих клінічних подвійно-сліпих плацебо-контрольованих досліджень

нітрати), внаслідок високого ризику взаємодії фармакологічних агентів і значної частоти побічних ефектів, зокрема порушення функції нирок і печінки, гірше переносяться хворими старшого віку.

**Блокатори циклооксигеназного та ліпоксигеназного шляхів метаболізму арахідонової кислоти** – ацетилсаліцилова кислота та ін.

**Комплекс вітамінів з електроноакцепторними властивостями, коферменти, дегідроаскорбінова кислота.** Перевага надається вітамінам з окисно-відновним потенціалом, здатним шунтувати окремі ланки дихального ланцюга та відігравати роль проміжних транспортерів електронів (рибофлавін, флавінмононуклеотид, флавіндінуклеотид,  $\alpha$ -ЛК).

**Препарати, що вміщують мікро- та макроелементи, у першу чергу  $Mg^{2+}$ .** Одним із факторів ризику зниження інсулінової чутливості є гіпомагніємія. Призначення магнію орально з ДАНС позитивно впливає на індекси інсулінорезистентності, параметри функції  $\beta$ -клітин, ВРС, супроводжується збільшенням концентрації  $Mg^{2+}$  в еритроцитах, зменшенням показників інтервалу QTc.

**Попередження та лікування тромбоемболії.** З метою попередження та лікування тромбоемболії використовуються антиагреганти (антитромбоцитарні засоби), антикоагулянти, тромболітичні засоби. Фармакологічні агенти, які покращують реологічні властивості крові (низькомолекулярні декстрини, пентоксифілін та ін.), відносять до групи допоміжних. Призначення антиагрегантів, основними з яких є ацетилсаліцилова кислота, тиклопідин, клопідогрель, може сприяти профілактиці тромбоемболії, стенокардії та розвитку ІМ.

У таблиці 2 наведені основні характеристики препаратів, які використовуються в патогенетичній терапії ДАНС.

ІАР пригнічують поліоловий шлях обміну глюкози, попереджують зменшення редокс-потенціалів. Призначення зенарестату, а також зопорестату протягом 12 міс супроводжується дозозалежними змінами щільності нервових волокон, збільшенням швидкості провідності нервових імпульсів, покращенням систолическої функції міокарда.

**Замісна терапія міоінозитолом.** Проведені поодинокі клінічні дослідження з вивчення ефективності призначення міоінозитолу в лікуванні ДАНС.

**Аміногуанідин** покращує швидкість нервової провідності, посилює кровообіг, пригнічує утворення кінцевих продуктів глікозилювання, затримує появу й розвиток альбумінурії. Виявлено достатньо високу ефективність аміногуанідину у хворих із ДАНС, однак розвиток низки побічних ефектів є причиною припинення його застосування.

**Нейротрофічна терапія.** Рекombінантний людський фактор росту нерва нормалізує концентрацію нейропептиду і запобігає розвитку сенсорної нейропатії в експерименті. Однак результати багаточисельних плацебо-контрольованих досліджень заперечують позитивний вплив рекombінантного людського фактора росту нерва у хворих із ДАНС.

**Антиневральний аутоімунітет.** Людський імуноглобулін для внутрішньовенного введення. Внутрішньовенне призначення людського імуноглобуліну рекомендується хворим із формами ДАНС, які пов'язані з ознаками антиневрального аутоімунітету. Побічним проявом є головний біль, а основною небезпекою може бути розвиток анафілактичної реакції, однак це торкається переважно хворих із дефіцитом імуноглобуліну А.

**Пригнічення ендоневральної перфузії з розвитком гіпоксії.** Більшість вазодилаторів не мають доведених клінічних і електрофізіологічних позитивних ефектів, характеризуються певними обмеженнями та протипоказаннями.

**Активізація вільнорадикального стресу (ВС).** Беручи до уваги, що одним із провідних патогенетичних механізмів розвитку ДАНС є ВС, стає очевидною необхідність призначення антиоксидантів. Однією з найпотужніших пасток для вільних радикалів є  $\alpha$ -ЛК. Основний механізм дії  $\alpha$ -ЛК пов'язаний із пригніченням ВС, відновленням енергетичного балансу в нерві, усуненням впливу вільних радикалів, відновленням структури мембрани нервової клітини, інгібуванням глюконеогенезу, нормалізацією поліолового шляху обміну, що сприяє відновленню швидкості проведення збудження по нервовому волокну. Всі відомі препарати  $\alpha$ -ЛК виявляли максимальну ефективність у лікуванні ДАНС у разі парентерального та перорального застосування.

**Порушення метаболізму жирних кислот ( $\gamma$ -ЛЛК, ацетил-L-карнітин).** L-карнітин – есенціальний кофактор метаболізму жирних кислот, човник у переміщенні кінцевих продуктів пероксисомального окиснення жирних кислот у мітохондріях; модулятор внутрішньомітохондріального відношення ацетилкоензиму А/коензиму А. Призначення L-карнітину протягом 3 або 6 міс хворим з уперше діагностованим ЦД 2 типу та порушеннями ліпідного обміну супроводжується статистично достовірним зменшенням рівня ліпопротеїну (а) у плазмі крові. Отже, L-карнітин необхідно використовувати в лікуванні хворих на ЦД 2 типу з ДАНС у якості одного з компонентів ліпідомодифікуючої терапії, скерованої на зменшення концентрації ліпопротеїну (а).

**Порушення метаболізму жирних кислот (препарати  $\omega_3$ -ПНЖК).** Призначення препаратів  $\omega_3$ -ПНЖК і  $\omega_6$ -ПНЖК супроводжується зменшенням жорсткості еритроцитів, що, очевидно, зумовлюється лабілізацією плазмолемі еритроцитів за рахунок включення в мембранні фосfolіпиди довголанцюжкових  $\omega_3$ -ПНЖК і зниженням синтезу вазоконстрикторних субстанцій. Призначення таких препаратів хворим на ЦД 2 типу з ДАНС сприяє покращенню перебігу захворювання; показників ліпідного спектра крові; позитивним змінам часових і спектральних показників ВРС, інтервалу QTc; зменшенню гіперактивного стану тромбоцитів; сприяє тенденції до нормалізації активності  $Na^+/K^+$ -АТФази в мембранах еритроцитів. Призначення препаратів  $\omega_3$ -ПНЖК і  $\omega_6$ -ПНЖК сприяє зменшенню показників ДАТ, індексу часу та індексу площі артеріальної гіпертензії й варіабельності ДАТ у денні та нічні години, що дозволяє стверджувати про м'який гіпотензивний ефект. Установлено тенденцію до зниження показників пульсового артеріального тиску, що також підтверджує вегетокоригуючий ефект.

#### Перспективні напрями лікування ДАНС у хворих на ЦД 2 типу

Відродження зацікавленості до судинної гіпотези розвитку ДАНС, значення оксидативного стресу, нейротрофічної гіпотези й значення аутоімунних порушень відкриває нові можливості лікування. До перспективних напрямів належить пошук і використання засобів, які посилюють кровообіг через vasa vasorum, зокрема бутапосту (аналога простагліну), блокаторів ТХА<sub>2</sub> і препаратів, що сприяють посиленню і/або нормалізації активності  $Na^+/K^+$ -АТФази (цилостазолу – потенційного інгібітора фосфодіестерази),  $\alpha$ -ЛК,  $\gamma$ -ЛЛК,  $\omega_3$ -ПНЖК, а також одночасного призначення  $\alpha$ -ЛК,  $\omega_3$ -ПНЖК і  $\gamma$ -ЛЛК. Крім того, комбіноване використання  $\alpha$ -ЛК,  $\omega_3$ -ПНЖК і  $\gamma$ -ЛЛК і ІАР є раціональним та патогенетично обґрунтованим.

## Дайджест

### Сердечно-сосудистая безопасность ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты объединенного анализа

Целью этой работы была оценка частоты сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа при лечении ситаглиптином по сравнению с другими сахароснижающими препаратами и плацебо.

Для этого был проведен объединенный post hoc анализ результатов 25 двойных слепых исследований (n=14 611), в которых участников рандомизировали для лечения ситаглиптином 100 мг/сут либо другим препаратом или плацебо. В анализ включали исследования продолжительностью не менее 12 нед (она варьировала от 12 до 104 нед). Главной конечной точкой была частота серьезных сердечно-сосудистых событий, включая ишемические события и смерть по причине сердечно-сосудистых заболеваний. Анализировались три когорты: общая (все 25 исследований), плацебо-контролируемая (19) и когорта исследований, в которых ситаглиптин сравнивали с препаратами сульфонилмочевины (3).

В общей когорте по крайней мере одно серьезное сердечно-сосудистое событие имело место у 78 больных, в том числе у 40 – в группе ситаглиптина и у 38 – в группах сравнения. Частота этих событий составила 0,65 случая на 100 пациенто-лет в группе ситаглиптина и 0,74 в группе сравнения (отношение заболеваемости 0,83 с 95% ДИ от 0,53 до 1,30).

В плацебо-контролируемой когорте частота составила 0,8 и 0,76 случая на 100 пациенто-лет в группах ситаглиптина и плацебо соответственно (отношение заболеваемости 1,01 с 95% ДИ от 0,55 до 1,86).

В когорте сравнения ситаглиптина с производными сульфонилмочевины частота событий составила 0 и 0,86 случая на 100 пациенто-лет соответственно (соотношение заболеваемости 0 с 95% ДИ от 0 до 0,31).

Таким образом, объединенный анализ 25 рандомизированных клинических исследований не выявил повышения сердечно-сосудистого риска у больных с СД 2 типа при лечении ситаглиптином. При проведении субанализа был установлен более высокий риск сердечно-сосудистых событий при применении препаратов сульфонилмочевины по сравнению с ситаглиптином.

Engel S.S. et al. Cardiovasc Diabetol. 2013; 12 (1): 3

### Связь между полиморфизмом -572 С/Г гена интерлейкина-6 и риском развития СД 2 типа: результаты метаанализа

Связь между полиморфизмом -572 С/Г гена интерлейкина-6 и риском развития СД 2 типа остается спорной. Чтобы прояснить этот вопрос, китайские ученые выполнили метаанализ соответствующих исследований, поиск которых осуществляли в базах данных PubMed, Embase, Web of Science, CBMdisc и CNKI до 30 января 2012 г.

В общей сложности было найдено 10 релевантных исследований типа «случай-контроль», из которых отобрали 11 681 человек для проведения метаанализа.

Анализ показал достоверную связь между полиморфизмом -572 С/Г гена ИЛ-6 и риском развития СД 2 типа:

– относительный риск (ОР) для G-аллеля по сравнению с С-аллелем – 1,29 (95% ДИ 1,09-1,52, p=0,002, p=0,008 после тестирования Бонферрони);

– ОР для G/G по сравнению с С/С – 1,89 (95% ДИ 1,51-2,37, p<0,00001, p<0,00004 после тестирования Бонферрони);

– ОР для GG по сравнению с G/C + С/С – 1,75 (95% ДИ 1,20-2,56, p=0,004, p=0,016 после тестирования Бонферрони);

– ОР для G/G + G/C по сравнению с С/С – 1,32 (95% CI=1,11-1,57, p=0,001, p=0,004 после тестирования Бонферрони).

Аналогичные результаты были получены в подгрупповом анализе в зависимости от этнической принадлежности.

В целом метаанализ выявил достоверную связь между аллелем G в полиморфном сайте -572 гена ИЛ-6 и повышенным риском развития СД 2 типа.

Yin Y.W. et al. Ann Hum Genet. 2013 Jan 7

### Эффективность антигипертензивной терапии у лиц с СД или нарушением толерантности к глюкозе и уровнем артериального давления ниже 140/90 мм рт. ст.: результаты метаанализа

Задачей этого метаанализа было определить, является ли полезным антигипертензивное лечение для пациентов с СД и уровнем артериального давления (АД) ниже 140/90 мм рт. ст.

В базах данных MEDLINE, EMBASE, IPA был проведен поиск соответствующих исследований по ключевым фразам «артериальное давление», «гипертензия» и «антигипертензивный препарат». Критериями включения служили: рандомизированное контролируемое исследование; участие больных с СД или нарушением толерантности к глюкозе; конечный уровень АД  $\leq$  140/90 мм рт.ст. во всех группах исследования; статистически достоверная разница по уровню АД между группами к концу исследования.

Было найдено 16 исследований, отвечающих перечисленным критериям, с участием в общей сложности 51 470 пациентов. При АД ниже 140/90 мм рт. ст. у больных с СД антигипертензивная терапия снижала частоту сердечно-сосудистых событий (ОР 0,91, 95% ДИ 0,87-0,96, p=0,0004) и инсульта (ОР 0,75, 95% ДИ 0,63-0,88, p=0,0005), но повышала риск симптоматической гипотензии (ОР 3,57, 95% ДИ 1,41-11,20, p=0,03) и гиперкалиемии (ОР 1,57, 95% ДИ 1,05-2,33, p=0,03). Не было существенных различий по общей смертности (ОР 0,94, 95% ДИ 0,87-1,01, p=0,08), сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,95, 95% ДИ 0,85-1,08, p=0,05), частоте инфаркта миокарда (ОР 0,93, 95% ДИ 0,82-1,05, p=0,26) и сердечной недостаточности (ОР=0,90, 95% ДИ 0,76-1,06, p=0,21) между группами агрессивной и стандартной антигипертензивной терапии.

Авторы метаанализа сделали вывод, что при уровне АД ниже 140 мм рт. ст. у пациентов с СД пользы от агрессивной антигипертензивной терапии мало, а риск серьезных побочных эффектов при этом существенно увеличивается.

Geng X. et al. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2012 Nov; 51 (11): 875-9

Підготувала **Наталья Мищенко**