

С.Т. Зубкова, д.м.н., професор, 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

**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 сульфамочевинны (ПСМ), способствующие развитию гипогликемий, вторая – недостаточный контроль гликемии. Как свидетельствуют данные Флорентийского обсервационного когортного исследования (Florence Registry, 2006), выполненного с участием 2002 амбулаторных больных на протяжении 1993-2001 гг., годовая смертность больных, принимающих ПСМ, различна и зависит от приема того или иного препарата – производного сульфамочевинны. Самая высокая смертность отмечена у больных, принимавших метформин в сочетании с глибенкламидом (8,7%), в 4 раза меньше при комбинации метформина и гликлазида (2,1%) и в 20 раз – при комбинации метформина с глимепиридом (0,4%).

В заключении экспертной группы Американской диабетической ассоциации и Европейского общества по изучению диабета от 2008 года указано: «Прием хлорпропамида и глибенкламида сопровождается значительно большим риском гипогликемий, чем терапия другими препаратами сульфамочевинны второй генерации (гликлазида, глимепирида и глипизида и их модифицированных форм), применение которых более желательно».

ПСМ являются секреторагами, стимулирующими секрецию инсулина посредством закрытия калиевых АТФ-зависимых (КАТФ) каналов на плазматической мембране  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. КАТФ-каналы имеются также в тканях других органов, включая миокард и гладкомышечные клетки сосудов. Эти препараты комплексно взаимодействуют с соответствующими рецепторами, локализованными на мембранах  $\beta$ -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. Результаты метаанализа 10 исследований, которые включили более 7 тыс. больных СД, показали, что повышение  $HbA_{1c}$  сопряжено с возрастанием риска развития всех осложненных заболеваний на 21%, сердечно-сосудистых – на 18%, инфаркта миокарда – на 13%, инфаркта миокарда со смертельным исходом – на 16%, инсульта – на 17%, поражения периферических сосудов – на 28%. И наоборот, как показали исследования ADVANCE, снижение уровня  $HbA_{1c}$  на 1% приводило к снижению риска развития микроваскулярных событий на 26%, макроваскулярных осложнений – на 22%, уменьшению общей смертности на 22% и сердечно-сосудистой смертности на 22%. В недавно опубликованном анализе четырех крупнейших исследований (UKPDS, ACCORD, VADT, ADVANCE), проведенных с участием 27 049 больных СД, продемонстрировано, что снижение  $HbA_{1c}$  на 0,9% сопровождается снижением риска макроваскулярных 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 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 часа после еды) не должен превышать 10 ммоль/л. Для достижения регламентированных величин необходимо применять агрессивную терапевтическую тактику с использованием всего арсенала как немедикаментозных, так и медикаментозных средств. Однако интенсивная терапия СД, направленная на достижение нормогликемии, чревата повышенным риском развития гипогликемических состояний.

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).

Рабочая группа Американской диабетической ассоциации (ADA) регламентирует гипогликемию как «любое снижение уровня глюкозы крови, которое может принести потенциальный вред» с порогом для глюкозы плазмы крови <3,9 ммоль/л, с симптомами или без них в результате физиологической активации нейроэндокринной регуляции, которая является поведенческой защитной реакцией при быстрой утилизации углеводов. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) рекомендует нижний порог глюкозы крови для установления гипогликемии, равный 3 ммоль/л, при оценке возможного риска всех сахароснижающих препаратов.

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



С.Т. Зубкова

- 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  $\beta$ -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,  $\beta$ -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

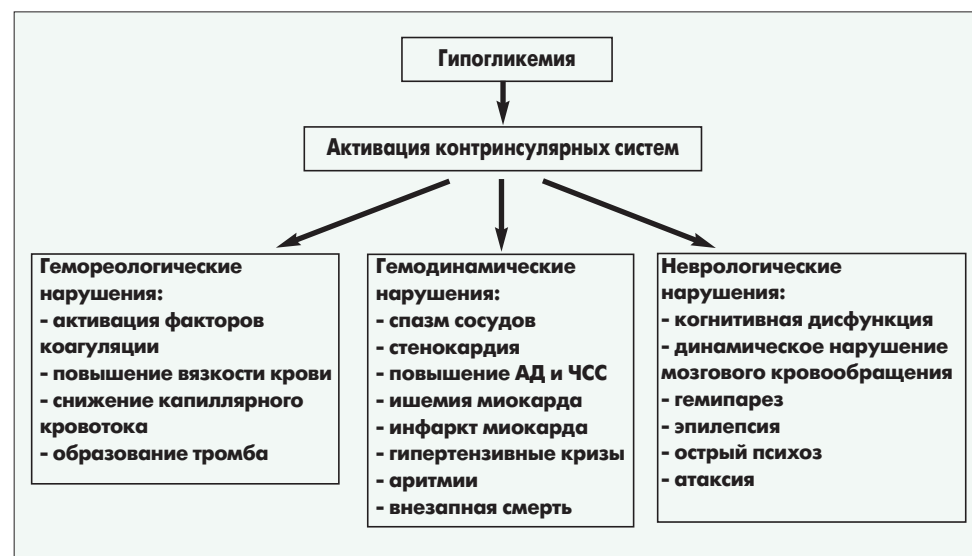


Рис. 1. Клинические последствия гипогликемий у больных СД

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, характеристика которых представлена на рисунке 1.

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 гипогликемией с когнитивными нарушениями и деменцией. Причем повторные эпизоды гипогликемией повышают риск развития деменции.

По данным последних лет подтверждено, что острая гипогликемия провоцирует психологические нарушения, вызывающие сердечно-сосудистые кризисы и гематологические нарушения путем активации контринсулярной и симпатoadrenalовой систем, направленных на протекцию от повреждений 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 нарушения процессов реполяризации миокарда и удлинение интервала QT, увеличение его дисперсии, что наблюдается при мониторинговании 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>ATФазу кардиомиоцитов. Значение гипогликемии обусловлено ролью ионов калия в трансмембранном

потенциале действия кардиомиоцитов. Адреналин, в свою очередь, оказывает действие на кардиомиоциты, вызывая раннюю и отсроченную следовую деполаризацию в миоцитах животных либо опосредованное путем воздействия на β-адренорецепторы 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, глимепирид – мембран миокардиальных митохондрий.

Особенностью гипогликемией, 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 гипогликемией, 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, обусловленная снижением активности Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATФазы, 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 (рис. 2).

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

При СД значимо повышается риск развития кардиомиопатий в результате миокардиальной дисфункции, активации окислации 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 гипогликемией 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 гипогликемией, 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 гипогликемией (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 СД 2 типа и ИБС имеют ПСМ, обладающие высокой селективностью в отношении β-клеток поджелудочной железы и их КАТФ-каналам 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%.



Рис. 2. Модель развития внезапной смерти у больных СД