

# Кардиальные ятрогении при применении пероральных сахароснижающих средств

О.Г.Компаниец  
Кафедра клинической фармакологии ГОУ ВПО КГМУ

Общеизвестно, что лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности у пациентов с сахарным диабетом (СД) занимают макрососудистые осложнения [1]. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) при СД типа 2 возрастает в 2–5 раз, риск развития мозговых инсультов – в 3–4 раза; смертность от ИБС, по данным разных источников, – в 3–6 раз, а от цереброваскулярных заболеваний – в 2–3 раза превышает аналогичные показатели в общей популяции [2–4]. За помощью к терапевту и кардиологу пациенты с сочетанной кардиоваскулярной патологией и СД обращаются довольно часто. В то же время, как показали анкетирование врачей и результаты экспертных оценок при клинико-фармакологических проверках, некоторые специалисты не всегда в полной мере осведомлены о кардиоваскулярных ятрогенных нежелательных реакциях сахароснижающих препаратов. Поэтому одна из целей публикации – обратить внимание кардиологов и терапевтов на особенности применения названных групп препаратов с учетом их возможного негативного влияния у пациентов с кардиоваскулярной патологией.

Авторитетные многоцентровые исследования не оставили сомнений в том, что снижению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) способствует адекватный контроль гликемии [5, 6]. Проведенные широкомасштабные исследования по изучению взаимосвязи степени компенсации углеводного обмена и частоты сосудистых осложнений при СД типа 1 [7] и СД типа 2 [8, 9] свидетельствуют о необходимости строгой компенсации СД для снижения частоты и скорости прогрессирования сосудистых осложнений.

Усилия ученых, как и много лет назад, направлены на создание лекарственных средств, нормализующих уровень глюкозы в кровотоке с помощью влияния на разные этапы углеводного обмена (см. таблицу). Глиниды, препараты сульфонилмочевины (ПСМ), ингибиторы дипептидилпептидазы (иДПП)-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида (аГПП)-1 способны стимулировать секрецию инсулина; основным механизмом действия у бигуанидов является снижение инсулинорезистентности; ингибитор  $\alpha$ -глюкозидаз уменьшает абсорбцию глюкозы в кишечнике.

## Выбор сахароснижающего препарата

Длительное время основополагающим критерием эффективности разных сахароснижающих препаратов независимо от механизма действия считалась степень их гипогликемизирующего влияния, оцениваемая по динамике уровня гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c). В последние годы результаты ряда исследований заставили более детально подходить к выбору сахароснижающих средств, особенно у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, так как выяснился факт относительного повышения ССО на фоне приема нескольких эффективных по влиянию на целевые параметры-мишени (глюкоза и HbA1c) лекарственных средств. В системном обзоре E.Selvin и соавт. при анализе 40 клинических исследований показали снижение риска сердечно-сосудистой смертности на метформине на 26% по сравнению с лечением другими сахароснижающими препаратами [10]. Ретроспективный анализ канадских ученых продемон-

стрировал снижение общей смертности у больных СД типа 2 на метформине на 40% в сравнении с ПСМ [11]. Согласно результатам исследования, выполненного в Шотландии, риск общей и сердечно-сосудистой смертности за 8 лет наблюдения был выше у больных, получавших ПСМ, по сравнению с группой на метформине [12]. Метформин не вызывает гипогликемию в отличие от ПСМ, что может служить одним из объяснений их «проигрыша» в ряде исследований. В настоящее время не вызывает сомнений факт ухудшения сердечно-сосудистого прогноза у пациентов, имеющих гипогликемические состояния. В исследовании VADT показано, что гипогликемия повышает риск сердечно-сосудистой смертности и по значимости превосходит другие факторы риска, такие как возраст, наличие дислипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний [13–15]. Доказано, что побочное действие сахароснижающих препаратов или их комбинаций, в первую очередь риск гипогликемических реакций, влияет на развитие поздних сосудистых осложнений и повышает смертность больных СД типа 2 [16]. Так, в проспективном многоцентровом исследовании ACCORD увеличение смертности в группе интенсивного контроля гликемии потребовало преждевременного прекращения этой части исследования [17]. В качестве вероятной причины повышения ССО рассматриваются риски гипогликемии, вызванные быстрой интенсификацией сахароснижающей терапии. В противоположность, в исследовании ADVANCE не обнаружена разница в риске макрососудистых осложнений и, в частности, сердечно-сосудистой смертности у групп интенсивного и стандартного контроля гликемии. Однако несмотря на то, что достигнутый уровень гликемии в группе интенсивного лечения в обоих исследованиях был схожим, скорость снижения уровня гликированного гемоглобина в исследовании ACCORD – 1,4% за 4 мес, в исследовании ADVANCE темп снижения гликированного гемоглобина составил 0,5% за 6 мес и 0,6% за 12 мес, что может служить одним из объяснений разных кардиоваскулярных исходов. С учетом того, что в ADVANCE стратегия интенсивного лечения базировалась на использовании ПСМ гликлазида модифицированного высвобождения, предполагается возможность дифференцированного влияния на ССО разных препаратов из этой клинико-фармакологической группы. Рядом исследований это подтверждено. Так, в исследовании И.В.Мисниковой и соавт. [18] больные, принимавшие гликлазид, по сравнению с группой больных на глибенкламиде имели достоверно меньший риск: общей смертности – на 20%, сердечно-сосудистой смертности – на 40%, фатального острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – на 40%. На фоне приема гликвилона риск развития инфаркта миокарда оказался ниже на 40% по сравнению с терапией глибенкламидом. У больных, принимавших гликлазид, в отличие от глибенкламида и гликвилона, риски сердечно-сосудистой смертности и смерти от ОНМК не превышаются в сравнении с терапией метформинном. Исследование в связи с ретроспективностью имеет ряд ограничений, но тем не менее согласуется с результатами других ученых о выраженном риске ССО на фоне ПСМ.

В Рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) [19] указано, что лечение СД типа 2 с исходно невысоким уровнем HbA1c (6,5–7,5%) следует начинать с назначения метформина или другого препарата с минимальным риском гипогликемии (идПП-4, аПП-1). При наличии артериальной гипертензии и ожирения оптимальны аПП-1 в связи с эффективным снижением систолического артериального давления и массы тела. Необходимо отказаться от глибенкламида при стартовой терапии СД даже в качестве альтернативного средства ПСМ при непереносимости и/или противопоказаниях к препаратам первой линии. Высокие риски ССО на фоне глибенкламида, возможно, связаны с тропностью к  $K_{ATP}$ -зависимым калиевым каналам. ПСМ повышают секрецию инсулина, влияя на  $K_{ATP}$ -зависимые калиевые каналы  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Каналы этого же типа функционируют в сарколемальных мембранах миокардиоцитов [20, 21]. Метаболическая адаптация миокарда к транзиторной ишемии (прекондиционирование) обеспечивается открытием этих каналов с дальнейшим снижением интенсивности последствий повреждения во время последующих периодов ишемии. ПСМ закрывают  $K_{ATP}$ -зависимые каналы  $\beta$ -клеток, вызывая увеличение секреции инсулина из поджелудочной железы. Ятрогенное закрытие  $K_{ATP}$ -зависимых каналов миоцитов объясняет причину ухудшения в некоторых исследованиях коронарного прогноза при приеме ПСМ у больных СД типа 2 с тяжелым течением ИБС [22, 23]. Но это не объясняет различную частоту осложнений на фоне приема препаратов одной клинико-фармакологической группы. Позже обнаружено, что не только сарколемальные, но и митохондриальные  $K_{ATP}$ -каналы являются доминирующей составной частью сигнальных путей, инициирующих развитие preconditionирования, именно им приписывали кардиопротективную роль в течении всех фаз ишемическо-реперфузионного повреждения миокарда [24–26]. Глибенкламид блокирует как сарколемальные, так и митохондриальные  $K_{ATP}$ -зависимые каналы миокардиоцитов, что способствовало его негативному влиянию на процессы preconditionирования, реализующемуся в клинических условиях. При экспериментальной оценке влияния гликлазида на деятельность кардиомиоцитов человека показана дозозависимость наличия эффекта: в малых дозах процесс preconditionирования не нарушается, в больших дозах – ингибируется, что, вероятно, связано с селективностью воздействия на  $K_{ATP}$ -зависимые каналы поджелудочной железы и миокардиоцитов. Глимепирид оказался единственным ПСМ, который ни при каких условиях не блокировал мито- $K_{ATP}$ -зависимые каналы и в клинических условиях поддерживал нормальное течение процесса preconditionирования в ишемизированном миокарде [27–29]. В отношении развития гипогликемии глимепирид и гликлазид МВ также позиционируются как наименее опасные ПСМ, что обозначено экспертами РАЭ [19] в тактике ведения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В согласованном консенсусе ADA/EASD рекомендуется отдавать предпочтение гликлазиду и глимепириду как более безопасным по сравнению с глибенкламидом и хлорпропамидом [30].

При монотерапии метформином риск гипогликемии практически отсутствует, возможно, именно этим объясняются преимущества метформина по сравнению с препаратами сульфонилмочевины в отношении снижения сердечно-сосудистых рисков, продемонстрированные в ряде исследований [31, 32]. Кроме того, описано кардиопротекторное действие метформина [33–35].

Исследования последних лет, проведенные в разных странах, подтверждают преимущества терапии метформином в плане снижения риска общей и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с препаратами

ПСМ. Однако имеются ограничения по его использованию, на которые необходимо обратить внимание кардиологам, кардиохирургам и терапевтам. Метформин отменяется при планировании проведения исследований с контрастными веществами, так как его элиминация в этой ситуации будет существенно снижаться, что быстро приводит к лактатацидозу [36] (см. таблицу). Состояния декомпенсации сердечной и дыхательной систем, как и другие, приводящие к ацидозу, являющиеся противопоказанием к назначению и сигналом к отмене уже назначенного метформина. В частности, при ОКС требуется немедленная отмена метформина из-за риска лактатацидоза, тканевой гипоксии и неизученности на исходы ОКС. Тиазолидиндионы также отменяются, так как способствуют задержке жидкости и развитию застойной сердечной недостаточности. Целевой диапазон гликемии и отсутствие гипогликемии позволяют сохранить при ОКС назначенные ранее ПСМ или глиниды. Безопасность аПП-1 и идПП-4 при ОКС не изучена [19].

### Стартовая терапия

Стартовая терапия неосложненного СД типа 2 при уровне HbA1c (7,6–9,0%) предполагает активную фарминтервенцию – комбинацию 2 препаратов. Базовый препарат – метформин, снижающий инсулинорезистентность, усиливается препаратом, стимулирующим секрецию инсулина (идПП-4, аПП-1, ПСМ или глиниды). Назначение комбинаций метформина с идПП-4 или аПП-1 предпочтительно у лиц, входящих в группу высокого риска развития гипогликемических состояний, поскольку именно такие комбинации характеризуются минимальным риском гипогликемией. Эти же комбинации наиболее оправданы у лиц, имеющих избыточную массу тела или ожирение. Необходимо не забывать о контроле гликемии, особенно на комбинации метформина и ПСМ. Эта комбинация используется широко, постулирована отечественными и зарубежными авторитетными организациями по изучению диабета [19, 30]. Однако одно из исследований показало, что годовая смертность больных СД типа 2 значительно и достоверно различается среди групп больных, получавших в комбинации с метформином разные ПСМ. Достоверно самая высокая смертность отмечена у больных, получавших метформин и глибенкламид, в 4 раза меньшая смертность – при комбинации метформина и гликлазида и в 20 раз меньшая – при комбинации метформина с глимепиридом [37]. Факт достоверно большего количества гипогликемий, развивающихся при одинаковой степени компенсации углеводного обмена у больных СД типа 2 при использовании комбинации метформина и глибенкламида по сравнению с использованием метформина и глимепирида, не дает полного объяснения различий между смертностью больных СД типа 2 на комбинации метформина с гликлазидом и метформина с глимепиридом. По данным Флорентийского регистра, смертность этих групп больных различается между собой в 5 раз. В то же время убедительных данных о схожем уровне различий частоты гипогликемий при применении гликлазида и глимепирида не получено. Таким образом, противоречивые данные ряда исследований ПСМ в настоящее время не позволяют экспертам сделать четкое заключение о сердечно-сосудистой безопасности ПСМ (особенно в комбинации с метформином) за исключением кардиопротекции на гликлазиде МВ [19].

ПСМ, как средства с максимальной инсулинсекреторной способностью, становятся доминирующей альтернативой, основой комбинации 2 и 3 препаратов при стартовой терапии СД типа 2 на высоких уровнях HbA1c (более 9,0%). В этой клинической ситуации необходимо достаточно быстро устранить выраженную глюкозотоксичность, что в случае отсутствия клинических симптомов декомпенсации можно попытаться

**Побочные эффекты, противопоказания к сахароснижающим препаратам, влияющие на течение сердечно-сосудистой патологии**

Международное непатентованное название/Торговые названия	Побочные эффекты, особенности препарата, влияющие на течение сердечно-сосудистой патологии*	Противопоказания, связанные с сердечно-сосудистой патологией*
<b>Производные сульфонилмочевины**</b>		
(стимуляция секреции инсулина)		
Преимущества: кардиопротекция (для гликлазида МВ)		
Недостатки: риск гипогликемии, прибавка массы тела, нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с метформинном		
Глибенкламид (Манинил, Глибенкламид)	Гипогликемия. Слабое мочегонное действие. Осложнения со стороны органов кровообращения и дыхания при употреблении алкоголя (острая непереносимость алкоголя, дисульфирамоподобная реакция): тахикардия, головокружение, рвота, ощущение жара в лице и верхней части туловища	<ul style="list-style-type: none"> <li>Известная из анамнеза повышенная чувствительность к диуретическим средствам, содержащим в молекуле сульфонамидную группу, так как могут возникнуть перекрестные реакции</li> <li>С осторожностью: у больных пожилого возраста из-за вероятности развития гипогликемии</li> </ul>
Гликлазид (Глидиаб, Глидиаб, Гликлазид-Акос, Диабефарм, Диатика, Диабинакс, Диабетон МВ, Глидиаб МВ, Диабефарм МВ, Гликлада, Диабеталонг)	Гипогликемия в случае нерегулярного приема пищи, и особенно если прием пищи пропущен	-
Глимепирид (Амарил, Глемаз, Глюмедекс, Меглимид, Глимепирид)	Гипогликемия в редких случаях	-
Гликвидон (Глюренорм)	-	-
Глипизид с контролируемым высвобождением (Глибенез ретард)	Гипогликемия	-
<b>Глиниды (меглитиниды)**</b>		
(стимуляция секреции инсулина)		
Недостатки: риск гипогликемии (сравним с ПСМ), прибавка массы тела, нет информации по долгосрочной эффективности и безопасности		
Репаглинид (НовоНорм)	Гипогликемия. Отмечены случаи гипогликемии у больных, принимавших репаглинид в сочетании с метформинном или тиазолидиндионом	-
Натеглинид (Старликс)	Гипогликемия	-
<b>Бигуаниды**</b>		
(снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани, снижение продукции глюкозы печенью)		
Преимущества: низкий риск гипогликемии, не влияет на массу тела, улучшает липидный профиль, снижает риск инфаркта миокарда у пациентов с СД типа 2 и ожирением, метформин может использоваться при ХСН I-II класса по классификации NYHA и сохранной функции почек		
Недостатки: потенциальный кардиопротективный эффект не доказан в комбинации с ПСМ, противопоказаны при ХСН III-IV класса по классификации NYHA или ХСН, требующей госпитализации***, противопоказан при ОКС		
Метформин (Глюкофаж, Глюкофаж Лонг, Сиофор, Багомет, Глиформин, Глиформина таблетки, Метфогамма, Метформин, Метформин-Рихтер, Метоспанин, НовоФормин, Форметин, Формин Плива, Софамет, Ланжерин)	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и другие антигипертензивные лекарственные средства могут снижать уровень глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина. Нифедипин повышает абсорбцию и C <sub>max</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда и т.д.)</li> <li>Применение в течение не менее 2 дней до и в течение 2 дней после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества</li> </ul>
<b>Тиазолидиндионы (глитазоны)**</b>		
(снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани, снижение продукции глюкозы печенью)		
Преимущества: снижение риска макрососудистых осложнений (пиоглитазон), низкий риск гипогликемии, улучшение липидного спектра крови		
Недостатки: прибавка массы тела, периферические отеки, увеличение риска сердечно-сосудистых событий (росиглитазон), противопоказаны при ОКС, ХСН любого функционального класса по классификации NYHA***		
Пиоглитазон/Амальвия	Пиоглитазон в комбинации с метформинном: повышение массы тела Пиоглитазон в комбинации с производными сульфонилмочевины: повышение массы тела, повышение аппетита, гипогликемия Пиоглитазон в комбинации с инсулином: гипогликемия, отеки, повышение массы тела, сердечная недостаточность	Тяжелая сердечная недостаточность, в том числе в анамнезе (III-IV класса по классификации NYHA) С осторожностью: отечный синдром, сердечная недостаточность (I-II класса по классификации NYHA)***
Росиглитазон/Роглит	Гипогликемия, гиперлипидемия, ухудшение течения СД, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, увеличение массы тела, сердечная недостаточность и отек легких, периферические отеки (чаще возникают при приеме росиглитазона в комбинации с метформинном). Гиперхолестеринемия сопровождается повышением ЛПНП и ЛПВП, соотношение общего холестерина и ЛПВП остается без изменений	Сердечная недостаточность I-IV стадии по NYHA (в том числе в анамнезе)
<b>аГПП-1**</b>		
(глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина, глюкозозависимое снижение секреции глюкагона, уменьшение продукции глюкозы печенью, уменьшение потребления пищи, снижение массы тела)		
Преимущества: низкий риск гипогликемии, снижение массы тела, снижение артериального давления		
Эксенатид (Баета)	-	-
Лираглутид (Виктоза)	Гипогликемия, в основном при приеме препарата в сочетании с производными сульфонилмочевины	Не рекомендуется применять у пациентов с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA)

**иДПП-4 (глиптины)\*\***

(глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина, глюкозозависимое подавление секреции глюкагона, снижение продукции глюкозы печенью)

Преимущества: низкий риск гипогликемий, не влияют на массу тела

Недостатки: нет информации по долгосрочной эффективности и безопасности

Ситаглиптин (Янувия)	–	–
Вилдаглиптин (Галвус)	Наиболее часто ангионевротический отек отмечался при назначении препарата в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента	–
Саксаглиптин (Онглиз)	–	–

**Ингибиторы α-глюкозидаз\*\***

(замедление всасывания углеводов в кишечнике)

Преимущества: не влияет на массу тела, низкий риск гипогликемии

Акарбоза/Глюкобай	–	–
-------------------	---	---

**Инсулин\*\***

(все механизмы, свойственные эндогенному инсулину)

Преимущества: снижает риск микро- и макрососудистых осложнений

Недостатки: высокий риск гипогликемии, прибавка массы тела, требует частого контроля гликемии

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Функциональная классификация ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности. \*Информация о побочных эффектах и противопоказаниях из инструкций Государственного реестра лекарственных средств (сайт Минздравсоцразвития РФ). \*\*Информация о механизмах действия (указаны в скобках), торговых названиях, преимуществах и недостатках из «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2011 г. [19] (выборка по связи с кардиоваскулярными осложнениями). \*\*\*Допущено расхождение рекомендаций с инструкцией по препарату с учетом доказательной базы.

провести на комбинации препаратов с основой ПСМ без подключения инсулина [19].

**Важность индивидуального подхода**

В связи со столь высокой значимостью гипогликемии в кардиальном прогнозе пациентов терапевтам и кардиологам необходимо обращать особое внимание на «маркерные» жалобы пациента, особенно при достижении целевого параметра гликемии. Симптомы преходящей гипогликемии могут быть расценены кардиологом, терапевтом как обычные «кардиальные», например, эпизоды учащенного сердцебиения, дрожь, бледность, тревоги, потливость, беспокойство, эпизоды слабости, тревоги. Физическая нагрузка может вызвать гипогликемию у больных СД типа 2, получающих инсулин или пероральные сахароснижающие препараты, стимулирующие секрецию инсулина (другие – крайне редко). У пациентов СД типа 1 риски гипогликемии при физнагрузке высокие. При нагрузке менее 2 ч необходимость и количество дополнительного приема углеводов определяется в соответствии с измеренным уровнем гликемии. При нагрузке более 2 ч необходим перерасчет доз инсулина, дополнительный контроль гликемии [19]. Особому риску низкосимптомных гипогликемий подвержены пациенты, принимающие β-адреноблокаторы, так как эта группа препаратов маскирует симптомы гипогликемии. К сожалению, в реальной клинической практике верифицировать преходящую гипогликемию достаточно сложно, так как в большинстве случаев в рутинном анализе уровня глюкозы крови будут целевые показатели и/или даже гипергликемия. В настоящее время разработаны приборы для суточного, трехсуточного **мониторирования гликемии**. Они не заменяют традиционных измерений, но как при целевом, так и повышенном уровне глюкозы не представляется возможным другим способом исключить преходящую гипогликемию, а следовательно, и высокие риски кардиоваскулярных осложнений. Невозможность широкого применения суточного мониторинга глюкозы оставляет принятие решения о коррекции лекарственного средства при подозрении на гипогликемию с учетом данных доказательной медицины, современных рекомендаций по ведению пациента с СД [19]. В частности, на этапе постановки индивидуальных терапевтических целей пациентам с выраженной макрососудистой патологией, отсутствием распознавания гипогликемий, риском гипогликемий планируются более высокие целевые уровни гликемии: HbA1c в молодом, среднем и пожилом

возрасте – менее 7,0; 7,5; 8,5% соответственно. Если в индивидуальной схеме фармакотерапии диабета присутствуют препараты с высоким риском гипогликемии (ПСМ, глиниды, инсулин), то необходим дополнительный контроль гликемии, решение вопроса о направлении к эндокринологу или клиническому фармакологу для коррекции лечения с целью минимизации риска гипогликемических состояний.

**Комбинирование препаратов**

Общепризнана нерациональность комбинаций препаратов с риском гипогликемий. В частности, два и более ПСМ, ПСМ и глинид, инсулин короткого действия (ИКД) и глинид, ИКД и ПСМ. Нерациональны также комбинации ИКД и иДПП-4, ИКД и аГПП-1, иДПП-4 (или аГПП-1) и глинид. Использование глитазона с инсулином ассоциируется с нарастанием массы тела, задержкой жидкости, повышенным риском сердечной недостаточности, в связи с чем эта группа препаратов не рекомендуется к совместному применению с инсулином [19]. Акарбоза может быть использована в комбинации с другими препаратами. Требуется особая осторожность при сочетании акарбозы и инсулина либо стимуляторов секреции инсулина, поскольку купирование гипогликемии с помощью употребления сложных углеводов в этом случае затруднено, так как акарбоза препятствует их расщеплению и всасыванию в кишечнике. В такой ситуации купирование гипогликемии возможно только при употреблении моносахаров.

Таким образом, в настоящее время известно, что ССО у пациентов с кардиальной патологией СД обусловлены как прогрессирующим характером самих заболеваний, так и осложнениями фармакотерапии: гипогликемия и увеличение массы тела на фоне применения ряда сахароснижающих препаратов, а также нарушение углеводного и липидного обмена на фоне β-адреноблокаторов, диуретиков. В связи с этим к современной фармакотерапии СД типа 2 и патологии сердечно-сосудистой системы должны предъявляться жесткие требования в отношении не только эффективности, но и безопасности.

**Проведение сахароснижающей фармакотерапии у пациентов с СД и рисками кардиоваскулярных осложнений: основные положения**

1. Адекватная фармакотерапия СД способствует снижению риска прогрессирования коморбидной кардиоваскулярной патологии.

2. Гипогликемические состояния являются независимым фактором риска кардиоваскулярных осложнений.

3. В группе высокого риска гипогликемии целевой уровень HbA1c у пациентов с СД типа 1 и СД типа 2 в молодом, среднем и пожилом возрасте – менее 7,0; 7,5; 8,5% соответственно.

4. Препараты с минимальным риском гипогликемии: метформин, иДДП-4, аГПП-1.

5. Из ПСМ предпочтительно назначение гликлазида МВ или глимегирида.

6. Глибенкламид не рекомендуется в качестве стартового сахароснижающего средства при невысоком HbA1c (6,5–7,5%), поскольку ассоциирован с наиболее высоким риском гипогликемий и ССО.

7. При наличии артериальной гипертензии и ожирения предпочтительны аГПП-1, в связи с их способностью снижать массу тела и систолическое артериальное давление.

8. Особенно тщательно верифицировать гипогликемию у пациентов с достигнутым медикаментозным уровнем показателей углеводного обмена, так как при наличии ССО достижение нормогликемии повышает вероятность гипогликемических состояний, влекущих за собой кардио- и цереброваскулярные исходы.

9. При ОКС тиазолидиндионы и бигуаниды должны быть немедленно отменены. Пациенты СД с ОКС и низким риском смерти/инфаркта миокарда, у которых клинические и инструментально-лабораторные признаки ОКС ликвидируются на этапе поступления в клинику, могут находиться на терапии ПСМ или глизидами при условии, если она позволяет поддерживать целевой диапазон гликемии и избегать гипогликемии. Из ПСМ наиболее опасен по развитию гипогликемий глибенкламид, а наименее – гликлазид МВ и глимегирид.

10. При ОКС избегать снижения глюкозы плазмы менее 4,0 ммоль/л. Целевая глюкоза плазмы в течение суток 6,5–7,8 ммоль/л, при наличии медицинских, организационных факторов, препятствующих достижению строгого контроля гликемии, допустимо ее периодическое повышение до 10,0 ммоль/л.

11. Целевое артериальное давление у пациентов с СД типа 1 и СД типа 2 не более 130/80 мм рт. ст. β-Адреноблокаторы, особенно неселективные, диуретики способствуют прогрессированию нарушений углеводного и липидного обмена. β-Адреноблокаторы способны маскировать симптомы гипогликемии.

12. Следует учитывать высокую частоту недиагностированной патологии сердечно-сосудистой системы в российской популяции. Перед назначением сахароснижающей терапии необходимо провести обследование с уточнением наличия кардиоваскулярных рисков для установления дальнейшей тактики лечения.

#### Литература

1. Niskanen L, Turpeinen A, Penttila I, Uusitupa MI. Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis. *Diabetes Care* 1998; 21 (11): 1861–9.
2. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1141–7.
3. Neaton JD, Wentworth DN, Culler J et al. Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention trial Research Group. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 493–9.
4. Stratton JM, Adler AI, Neil AW et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective, observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–12.
5. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014–9.

6. Jeerakathil T, Johnson J, Simpson S et al. Short-Term Risk for Stroke Is Doubled in Persons With Newly Treated Type 2 Diabetes Compared With Persons Without Diabetes. *Stroke* 2007; 38: 1739–43.

7. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.

8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.

9. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103–17.

10. Selvin E, Bolen S, Hsin-Chieh Yeh et al. A Systematic Review of Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications. *Arch Intern Med* 2008; 168 (19): 2070–80.

11. Johnson JA, Simpson SH, Majumdar SR, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulphonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2244–8.

12. Evans M, Ogston S, Emslie-Smith A, Morris A. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulphonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006; 49: 930–6.

13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. (VADT Investigators). Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes [published correction appears. *N Engl J Med* 2009; 361: 1024–5, 1028. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39.

14. Lindstrom T, Jorfeldt L, Tegler L et al. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1992; 9: 536–41.

15. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U et al. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med* 1999; 246: 299–307.

16. Gore O, McGuire D. The 10-year post-trial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): cardiovascular observations in context. *Diab Vasc Dis Res* 2009; 6: 53.

17. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.

18. Мисникова ИВ, Древаль АВ, Ковалева ЮА. Риски общей и сердечно-сосудистой смертности, а также инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от вида стартовой сахароснижающей терапии. *Сахарный диабет*. 2009; 4: 71–9.

19. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. ИИ Дедова, МВ Шестаковой и др. *Сахарный диабет (Прил.)*. 2011; 3.

20. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischaemia: a delay of lethal cell injury in ischaemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124–36.

21. Gross GJ, Auchampach JA. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning on dogs. *Circ Res* 1992; 70: 223–33.

22. Auchampach JA, Grover GJ, Gross GJ. Blockade of ischemic preconditioning in dogs by the novel ATP dependent potassium channel antagonist sodium 5-hydroxydecanoate. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 1054–62.

23. Garlid KD, Paucek P, Yarov-Yarovsky V et al. Cardioprotective effects of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K-channels. *Circ Res* 1997; 81: 1072–82.

24. Liu Y, Sato T, O'Rourke B, Marban E. Mitochondrial ATP-dependent potassium channels: novel effectors of cardioprotection? *Circulation* 1998; 97: 2463–9.

25. Patel DJ, Purcell H, Fox KM. Cardioprotection by opening of the K<sub>ATP</sub> channel in unstable angina: is this a clinical manifestation of myocardial preconditioning? Results of a randomized study with nicorandil. *Eur Heart J* 1999; 20: 51–7.

26. Garlid KD, Dos Santos P et al. Mitochondrial potassium transport: the role of the mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel in cardiac function and cardioprotection. *Biochimica et Biophysica Acta* 2003; 1606: 1–21.

27. Tomai F et al. Effects of K<sub>ATP</sub> channel blockade by glibenclamide on the warm-up phenomenon. *Eur Heart J* 1999; 20: 196–202.

28. Nagashima K, Takahashi A, Ikeda H et al. Sulphonylurea and non-sulphonylurea hypoglycemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66 S: S75–78.

29. Quast U, Stephan D, Bieger S, Russ U. The Impact of ATP-Sensitive K<sup>+</sup> Channel Subtype Selectivity of Insuline Secretagogues for the Coronary Vasculature and the Myocardium. *Diabetes* 2004; 53 (Suppl. 3): S156–64.
30. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* 2008; 31: 1–11.
31. Evans M, Ogston S, Emslie-Smith A, Morris A. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006; 49: 930–6.
32. Selvin E, Bolen S, Hsin-Chieh Yeh et al. A Systematic Review Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications. *Arch Intern Med* 2008; 168 (19): 2070–80.
33. Isoda K, Young JL, Zirik A et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- $\kappa$ B in human vascular wall cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 611–7.

34. Davis BJ, Xie Z, Viollet B, Zou MH. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetic drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase. *Diabetes* 2006; 55: 496–505.
35. Demaille D, Guigas B, Chauvin C et al. Metformin prevents high-glucose-induced endothelial cell death through a mitochondrial permeability transition-dependent process. *Diabetes* 2005; 54: 2179–87.
36. Шамхалова М.Ш., Зайцева Н.В., Курумова К.О., Шестакова М.В. Контрастиндуцированная нефропатия у больных сахарным диабетом. *Трудный пациент*. 2007; 4: 15–9.
37. Monami M, Luzzi C, Chiasserini V et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 477.

## Значение распознавания тревожно-депрессивных расстройств в клинике внутренних болезней

А.А.Кириченко, Е.Ю.Эбзеева  
Кафедра терапии ГБОУ ДПО РМАПО;  
ЦКБ №1 ОАО «РЖД»

Актуальность проблемы обусловлена высокой распространенностью тревожно-депрессивных расстройств. По данным первого всероссийского исследования депрессии в общемедицинской практике КОМПАС, депрессия различной степени выявлена у 23,8% пациентов, обратившихся к терапевтам, кардиологам и неврологам [1].

Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с соматическими болезнями не только дополняют клинику тягостными субъективными переживаниями; функциональные нарушения, характерные для тревожно-депрессивных расстройств, могут усугублять тяжесть соматического заболевания, существенно затруднять его лечение и увеличивать продолжительность нетрудоспособности [2–4]. Тревожность сочетается со значительно повышенной смертностью от разных причин.

Продемонстрируем конкретными клиническими примерами значение распознавания тревожно-депрессивных расстройств.

### Клинический случай 1

Больной Р., 45 лет, работает осмотрщиком вагонов. В возрасте 41 года впервые зарегистрировано нарушение ритма в виде пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии. Через 4 года при профосмотре вновь выявлены нарушения ритма. При холтеровском мониторинге электрокардиограммы (ЭКГ) зарегистрированы эпизоды синусовой тахикардии с максимальной частотой 145 уд/мин при динамических нагрузках, частые пробежки наджелудочковой тахикардии – 452 (с частотой сердечных сокращений – ЧСС – до 157 уд/мин), 1537 – одиночных, 324 – парных наджелудочковых экстрасистол. Проводимое в течение года лечение кордароном (600 мг/сут), соталексом (320 мг/сут), этацизином (150 мг/сут), алапинином (100 мг/сут), а также комбинацией антиаритмических препаратов эффекта не дали. Повторно проведенное

холтеровское мониторирование ЭКГ эффекта от лечения не выявило: при всех исследованиях зарегистрированы наджелудочковые экстрасистолы (от 10 383 до 11 554), пробежки наджелудочковой тахикардии в количестве от 240 до 290 за сутки, общее количество комплексов в пробежках от 686 до 954. Для дальнейшего обследования и решения вопроса о хирургическом лечении больной был переведен в кардиологическое отделение ЦКБ 1 ОАО «РЖД».

При первом осмотре обратили на себя внимание пониженный фон настроения больного, замедленность речи, выраженные признаки вегетативной дисфункции. Пациент также отмечал внутреннюю тревогу, расстройства сна, снижение работоспособности и качества жизни в целом. При целенаправленном распросе было установлено, что в течение последних 10 лет больной находится в тяжелой хронической стрессовой ситуации, выхода из которой не видит. Результаты оценки психического статуса: по шкале Спилберга для тревоги – 71 балл, по шкале Цунга для депрессии – 43 балла. По данным стандартизованного опросника для выявления признаков вегетативной дистонии – 27 баллов. Таким образом, у больного с наджелудочковыми нарушениями ритма выявлена стресс-обусловленная тревожная депрессия с полиморфной вегетативной дисфункцией. Назначена психотропная терапия (рексетин в дозе 20 мг/сут, тералидженом – 5 мг/сут, вальдоксаном – 25 мг/сут). Антиаритмические препараты в связи с их неэффективностью при поступлении в отделение были отменены. На фоне проводимой терапии уже через 2 нед у пациента нормализовался сон, улучшилось настроение. При повторном холтеровском мониторинге отмечена положительная динамика: общее число экстрасистол снизилось до 2764 (исходно 13 483); пробежек тахикардии – до 46 (исходно 262), общее число комплексов в пробежках – до 150 (исходно 802).