

Ингибиторы АПФ как фактор риска гипогликемии

Александров А.А., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н., Кулиева О.М., Шацкая О.А., Мартянова И.И., Дроздова Е.Н., Кудряшова А.Л.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

В настоящее время доказано, что гипогликемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий. Назначение препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) улучшает чувствительность тканей к инсулину и может вызывать гипогликемические состояния. На данном клиническом примере демонстрируется необходимость тщательного контроля гликемии в начальный период назначения иАПФ больным сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипогликемия, ингибиторы АПФ

ACE inhibitors as a risk factor for hypoglycemia

Aleksandrov A.A., Kukhareno S.S., Yadrkhinskaya M.N., Kulieva O.M., Shatskaya O.A., Martyanova I.I., Drozdova E.N., Kudryashova A.L.
Endocrinology Research Centre, Moscow

It is known that hypoglycemia is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events including death. ACE-inhibitors, when taken with antidiabetic drugs, can cause hypoglycemic episodes by improving insulin sensitivity. This clinical case illustrates the necessity to monitor plasma glucose in the early phase of the treatment by the ACE-inhibitors in diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus, hypoglycemia, ACE inhibitors

По данным литературы, гипогликемия является независимым фактором сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом (СД) [1, 2, 3]. В настоящее время широко изучается вопрос о влиянии различных групп сердечно-сосудистых препаратов на показатели углеводного обмена. Особый интерес вызывают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), так как они являются препаратами первой линии для лечения артериальной гипертензии и профилактики сосудистых осложнений у больных СД.

Представляем клинический случай, демонстрирующий влияние иАПФ на показатели углеводного обмена у больного СД 1 типа (СД1), которому был назначен периндоприл (престарииум) с целью нормализации показателей АД и коррекции диастолической дисфункции миокарда.

Больной А., 18 лет, госпитализирован в отделение кардиологии ФГБУ ЭНЦ с жалобами на сердцебиение, одышку при подъеме на 4 этаж (в ночное время одышки не отмечалось), судороги икроножных мышц в ночное время, гипергликемию в течение суток (повышение гликемии максимально до 15 ммоль/л).

Из анамнеза: диагноз СД1 установлен в 2002 г. (в возрасте 10 лет). В дебюте заболевания отметили гликемию около 17 ммоль/л, наличие кетоновых тел в моче; сразу назначена инсулинотерапия (схему и дозы не помнит). В течение последних трех лет получал аналоги инсулина длительного и ультракороткого действия в режиме многократных инъекций, на момент госпитализации инсулинотерапия по схеме: Лантус 45 Ед в 22:00 и Новорапид по 6–10 Ед перед основными приемами пищи. На фоне терапии гликемия 9–16 ммоль/л в течение суток. Отмечались эпизоды гипогликемии (минимальный уровень гликемии 2,9 ммоль/л) днем до 2 раз в неделю на фоне физической нагрузки (ходьба в течение 30–40 минут), сопровождающиеся типичными клиническими признаками. При обследовании в 2009 г. признаков диабетической ретинопатии, полинейропатии и нефропатии не выявлено. Пациент госпитализирован в кардиологическое отделение ЭНЦ для скрининга осложненного СД, определения функционального резерва сердечно-сосудистой системы, коррекции терапии.

При осмотре: рост — 179 см, вес — 95 кг, ИМТ = 29,7 кг/м². Состояние удовлетворительное. Телосложение гиперстеничес-

кое, подкожная жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, умеренно влажные. При аускультации в легких везикулярное дыхание, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД — 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумов нет. Пульс = ЧСС = 78 уд. в минуту, АД = 125/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, печень не выступает из-под края реберной дуги. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет. Щитовидная железа: в размерах не увеличена, мягко-эластичной консистенции, безболезненная, клинически — эутиреоз.

Данные лабораторных методов исследования

Уровень гликемии в течение суток колебался в среднем от 9 до 14 ммоль/л, эпизодов гипогликемии не было.

Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) — 9,6%, что свидетельствовало о декомпенсации углеводного обмена.

В биохимическом анализе — дислипидемия: холестерин общий — 3,9 ммоль/л, ЛПНП — 2,6 ммоль/л, ЛПВП — 1,0 ммоль/л, триглицериды — 0,7 ммоль/л. Уровень креатинина — 68 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD — 140 мл/мин/1,73м², уровень мочевины, мочевой кислоты, калия, натрия, печеночных трансаминаз не выходил за пределы референсных значений (мочевая кислота — 250,8 мкмоль/л, мочевина — 6,2 ммоль/л, калий — 4,7 ммоль/л, натрий — 140,0 ммоль/л, АСТ — 18,2 Ед/л, АЛТ — 12,4 Ед/л).

Показатели системы гемостаза по данным коагулограммы соответствовали нормокоагуляции: протромбиновое время — 11,3 сек, протромбин (по Квику) — 101%, МНО — 0,982, фибриноген — 3,8 г/л, АЧТВ — 29 сек, тромбиновое время — 16,1 сек.

В клиническом анализе крови патологии не выявлено: лейкоциты — 4,1x10⁹/л, эритроциты — 4,9x10¹²/л, гемоглобин — 144 г/л, гематокрит — 44,4%, тромбоциты — 186x10⁹/л, СОЭ — 9 мм/час.

В общем анализе мочи выявлена глюкозурия до 56 ммоль/л и кетонурия до 2 мкмоль/л.

При проведении теста на микроальбуминурию экскреция альбумина с мочой составила 10,6 мг/л, альбумин/креатинин – 0,57 мг/ммоль, что не выходило за рамки нормальных значений.

Данные инструментальных методов исследования

Больному было проведено эхокардиографическое исследование сердца. Камеры сердца не расширены (ЛП – 36x37x50 мм, ПП – 37x46 мм); КДР ПЖ (25 мм) и КДР ЛЖ (47 мм) соответствуют норме; аорта не изменена (диаметр восходящего отдела аорты – 30 мм, диаметр кольца аортального клапана – 26 мм, раскрытие створок аортального клапана – 21 мм); выявлена умеренная гипертрофия миокарда (ЗСЛЖ – 11,0 мм, МЖП – 11,0 мм); пролабирование передней створки митрального клапана до 4 мм; зон асинергии миокарда ЛЖ не выявлено; систолическая функция в норме (ФВ – 60%). В режиме доплер-ЭхоКГ регистрировалась регургитация: митральная 1 ст. (максимальная скорость 2,2 м/сек), трикуспидальная 1 ст. (максимальная скорость 2,5 м/сек) и легочная 1 ст. Максимальная скорость трансортального потока до 1,54 м/сек. Нижняя полая вена не расширена, спадается на вдохе на 50%. Перикард без особенностей. Увеличение относительной толщины стенок миокарда (ОТС – 0,47) на фоне нормального индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ – 108,7 г/м²) свидетельствовало о наличии у пациента концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ сердца.

Диастолическая функция миокарда оценивалась комплексно с использованием импульсно-волновой и тканевой доплер-ЭхоКГ. При этом определяли отношение максимальной скорости кровотока в период раннего наполнения ЛЖ к максимальной скорости кровотока в период позднего наполнения ЛЖ (Е/А – 0,64 усл. ед., критерий нормы Е/А = 1,1–1,5 усл. ед.), время замедления пика раннего наполнения ЛЖ (DT – 29 мсек), рассчитывалось отношение скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения ЛЖ к скорости движения медиальной части митрального кольца (Е/Еа – 8,3 усл. ед., верхняя граница нормы Е/Еа = 8 усл. ед.). Кроме того, регистрировали время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT – 103 мсек), которое рассчитывали как временной интервал от окончания периода изгнания до начала фазы раннего наполнения ЛЖ. На основе полученных данных у пациента выявлено нарушение диастолической функции ЛЖ по ригидному типу.

При проведении суточного мониторинга АД регистрировалась мягкая систолическая гипертензия в дневные часы (среднее АД в дневные часы 129,3/72,5 мм рт. ст., но в 50% измерений систолическое АД превышало 135 мм рт. ст.), была повышена вариабельность АД в дневные часы (СО – 18% при норме менее 15%). Суточный индекс САД – 13,4% («dipper»), суточный индекс ДАД – 6,1 холтеровского мониторинга ЭКГ на фоне синусового ритма со средней ЧСС 94 в минуту (минимальная ЧСС – 53 в минуту, максимальная ЧСС – 179 в минуту) в ночные часы отмечалась миграция водителя ритма по предсердиям с эпизодами сино-атриальной блокады 2-й степени. Пауз ритма не регистрировалось. Зарегистрировано 16 одиночных наджелудочковых экстрасистол. Желудочковые нарушения ритма не регистрировались. Ишемической динамики конечной части желудочкового комплекса не выявлено. Нагрузочный тест не проводился.

Консультации специалистов

Пациент консультирован специалистом отделения диабетической стопы: нарушения чувствительности на стопах не выявлено (вибрационная чувствительность – 7 баллов на левой

стопе и 7 баллов на правой стопе), трофических изменений нет, кровоток по артериям стоп магистральный.

При осмотре окулиста: VOD=1,0; VOS=1,0. OU – спокойный, среды прозрачны. Передний и средний отрезок без патологии. На глазном дне ДЗН – бледно-розовый, границы четкие. Ход и контур сосудов не изменены, соотношение калибра артерий и венул сетчатки равно 2:3. Макула без особенностей.

Таким образом, при проведении скрининга на предмет осложнений СД признаков диабетической полинейропатии, ретинопатии и нефропатии не выявлено. По данным кардиологического обследования, у больного выявлены признаки концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ, нарушение диастолической функции ЛЖ по ригидному типу, что является характерным для диабетической кардиопатии.

По результатам обследования больному был выставлен диагноз: СД1, средне-тяжелого течения в стадии декомпенсации. Диабетическая кардиомиопатия. Эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям. Преходящая сино-атриальная блокада 2-й степени. Артериальная гипертензия I, риск 4. ХСН 0.

В связи с декомпенсацией углеводного обмена проводилась коррекция инсулинотерапии: увеличена доза инсулина Лантус до 48 Ед на ночь, доза инсулина Новорапид составила 6–8 Ед перед основными приемами пищи; пациенту были даны рекомендации по питанию, проводились беседы о принципах коррекции инсулинотерапии. На этом фоне отмечалось снижение гликемии до 7–9 ммоль/л в течение дня, ночью уровень гликемии составил в среднем 9–10 ммоль/л, в связи с чем предполагалось увеличить дозу инсулина длительного действия, эпизодов гипогликемии выявлено не было.

Учитывая наличие артериальной гипертензии и диастолической дисфункции, больному был назначен препарат из группы иАПФ – Престариум (периндоприл) в дозе 2,5 мг н/н.

Ночью после приема первой дозы препарата при плановом контроле гликемии, вне связи с физической нагрузкой, отмечалось выраженное снижение уровня глюкозы крови до 2,7 ммоль/л (перед сном гликемия 9,1 ммоль/л). Учитывая отсутствие типичных признаков, эпизод был расценен как бессимптомная гипогликемия, купирован приемом 2 ХЕ, утром натощак сохранялся достаточно низкий уровень гликемии (3,9 ммоль/л). Данный эпизод отмечался на фоне фиксированной дозы Лантуса (48 Ед). На ЭКГ признаков острой ишемии миокарда и нарушения ритма не было, уровень тропонина – в норме (0,014 нг/мл).

В связи с эпизодом ночной гипогликемии доза Лантуса была снижена до 45 Ед, доза периндоприла осталась прежней. В последующие дни на фоне стандартного режима физической нагрузки гликемия в течение суток колебалась в диапазоне 5–8 ммоль/л, в ночные часы 4,5–5 ммоль/л.

Таким образом, назначение иАПФ сопровождалось снижением уровня гликемии и повышением риска развития гипогликемии.

Обсуждение

иАПФ в настоящее время широко используются в клинической практике, в частности при СД1 для профилактики и лечения диабетической нефропатии, коррекции АД и диастолической дисфункции [4, 5, 6]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению диабета 2007 г. говорится об увеличении риска развития гипогликемии при назначении иАПФ больным СД, получающим сахароснижающую терапию [7]. Внимание к этой стороне действия иАПФ обусловлено тем, что, по данным ряда широкомащштабных исследований, доказано, что гипогликемия является независимым фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1, 2, 3].

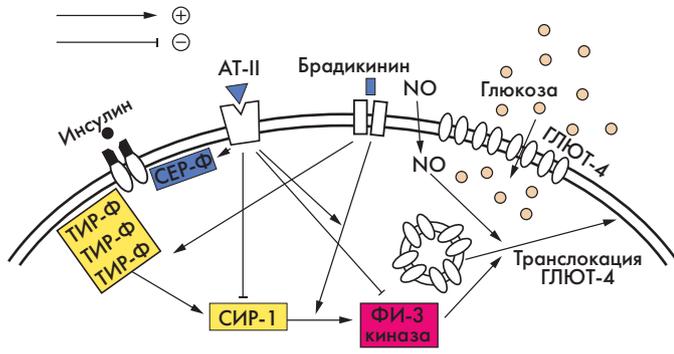


Рис. 1. Взаимосвязь сигнальных путей инсулина, ангиотензина II, брадикинина и оксида азота [8]

В литературе обсуждаются следующие механизмы, благодаря которым блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) может влиять на чувствительность тканей к инсулину.

В физиологических условиях инсулин, связываясь со своим мембранным рецептором, стимулирует фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора-1 (СИР-1). Под влиянием СИР-1 происходит активация фосфотидил-инозитол-3 киназы (ФИ-3 киназа), которая стимулирует транслокацию ГЛЮТ-4 в плазматическую мембрану клетки из внутриклеточных везикул. В результате происходит транспорт глюкозы в клетку (рис. 1) [8].

Сигнальные пути инсулина, ангиотензина II, брадикинина и оксида азота тесно взаимосвязаны.

Ангиотензин II (АII) в высоких концентрациях стимулирует избыточное фосфорилирование сериновых остатков на молекуле СИР-1. Пересыщенный фосфатными остатками субстрат инсулиновых рецепторов уже не в состоянии активировать фосфатидил-инозитол-3-киназу. Фермент остается в неактивном или в малоактивном состоянии, тем самым блокируя пострецепторную передачу сигнала от инсулина на уровне клеток [8, 9].

Таким образом, ингибиторы АПФ, блокируя эффекты ангиотензина II, улучшают передачу внутриклеточного сигнала инсулина, повышая при этом активность гексокиназного пути утилизации глюкозы.

Кроме того, увеличение концентрации брадикинина, обусловленное иАПФ, также приводит к активации инсулин-рецепторного сигнала, увеличению синтеза NO и повышению активности транспортера глюкозы GLUT-4 [8, 9].

АП ускоряет дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты посредством стимуляции продукции простаглицина адипоцитами. Известно, что зрелые «крупные» адипоциты в больших количествах синтезируют провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ФНО- α) и характеризуются снижением синтеза липопротеинлипазы и адипонектина, что приводит к повышению резистентности тканей к инсулину [10]. Кроме того, активность липопротеинлипазы в скелетных мышцах снижается с возрастом примерно на 50%, в мышечных волокнах II типа, которые преобладают у больных артериальной гипертензией, активность липопротеинлипазы ниже на 80% по сравнению с волокнами I типа и примерно на 95% ниже в мышцах физически неактивных лиц [11].

Блокада АП сопровождается образованием более чувствительных к инсулину «малых» адипоцитов, способных продуцировать значительные количества адипонектина. Адипонектин способствует улучшению чувствительности тканей к инсулину за счет стимуляции фосфорилирования тирозиновых остатков на молекуле СИР-1 и повышения таким образом пострецепторной передачи инсулинового сигнала, а также за счет снижения поступления свободных жирных кислот в печень и увеличения их окисления, что приводит к подавлению глюконеогенеза и синтеза липопротеидов очень низкой плотности [12, 13, 14].

Заключение

У больных СД без выраженных клинических признаков нарушения систолической функции сердца, артериальная гипертензия и диастолическая дисфункция ЛЖ являются факторами риска развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений диабета и требуют обязательной медикаментозной коррекции. Назначение препаратов из группы иАПФ улучшает чувствительность тканей к инсулину и тем самым может вызывать или усугублять гипогликемию. Установленная взаимосвязь между гипогликемией и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями определяет необходимость более тщательного мониторингирования гликемии в начальный период лечения иАПФ больных СД, получающих сахароснижающую терапию.

Литература

- Desouza C., Bolli G., Fonseca V. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Events // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – P. 1389–1394.
- Graveling A., Frier B. Review: Does hypoglycaemia cause cardiovascular events? // *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. – 2010. – Vol. 10. – P. 5–13.
- Yakubovich N., Gerstein H. Serious Cardiovascular Outcomes in Diabetes: The Role of Hypoglycemia // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 342–348.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 344 с.
- Gross J., Azevedo M., Silveiro S., Henrique C., Caramori M., Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 164–176.
- Voulgari C., Papadogiannis D., Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies // *Vascular Health and Risk Management*. – 2010. – Vol. 6. – P. 883–903.
- Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *European Heart Journal Supplements*. – 2007. – Vol. 9. – P. 3–74.
- McGuire D., Winterfield J., Rytlewski J. and Ferrannini E. Blocking the renin-angiotensin-aldosterone system to prevent diabetes mellitus // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2008. – Vol. 5. – P. 59–66.
- Marre M. and Leye A. Effects of perindopril in hypertensive patients with or without type 2 diabetes mellitus, and with altered insulin sensitivity // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2007. – Vol. 4. – P. 163–173.
- Otto T. and Lane M. Adipose development: from stem cell to adipocyte // *Crit. Rev. Biochem Mol Biol*. – 2005. – Vol. 4. – P. 229–242.
- Stump C., Hamilton M. and Sowers J. Effect of Antihypertensive Agents on the Development of Type 2 Diabetes Mellitus // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2006. – Vol. 6. – P. 796–806.
- Engeli S., Schling P., Gorzelnik K., Boschmann M., Janke J., Ailhaud G., Teboul M., Massiera F. and Sharmaet A. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? // *Int. J. Biochem Cell Biol*. – 2003. – Vol. 6. – P. 807–825.
- Goossens G., Blaak E., van Baak M. Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders // *Obes. Rev*. – 2003. – Vol. 4. – P. 43–55.
- Rasouli N. and Kern P. Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2008. – Vol. 93. – P. 64–73.

Александров Андрей Алексеевич	д.м.н, проф., зав. лечебно-диагностическим отделением функциональной кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва E-mail: endocar@mail.ru
Кухаренко Светлана Семеновна	к.м.н., в.н.с. лечебно-диагностического отделения функциональной кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Ядрихинская Мария Николаевна	к.м.н., ст.н.с. лечебно-диагностического отделения функциональной кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Кулиева Олеся Михайловна	к.м.н., ст.н.с. лечебно-диагностического отделения функциональной кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Шацкая Ольга Александровна	к.м.н., н.с. лечебно-диагностического отделения функциональной кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Мартыанова Ирина Ивановна	к.м.н., врач лечебно-диагностического отделения функциональной кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Дроздова Елена Николаевна	врач лечебно-диагностического отделения функциональной кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Кудряшова Александра Леонидовна	врач лечебно-диагностического отделения функциональной кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
