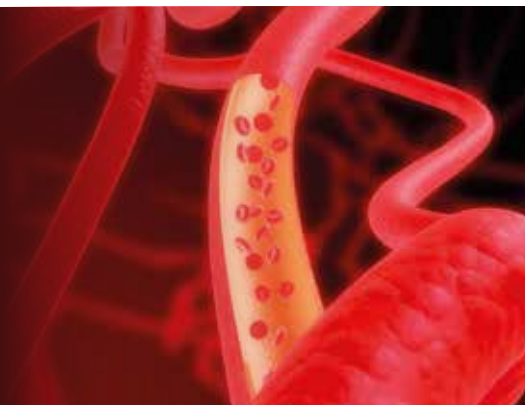


# ХИПОГЛИКЕМИЯ И СЪРДЕЧНОСЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ



Около 600 години пр. н. е., Буда, роден като принц Сидхарта, въвежда основните истини (ариясатия) на учението си. Първата истина е „животът е труден, животът е страдание“. Така той ни учи да възприемаме живота като изпълнен с несгоди и предизвикателства и да считаме това за нормално и естествено. Ако ни се случи нещо хубаво, да гледаме на него като на нещо рядко или изключително.

Италианският режисьор Бернардо Бертолучи във филма си „Малкият Буда“ (Piccolo Buddha, 1993), разказва историята на откриването на тази истина. Малкият принц Сидхарта е затворен от своите родители в огромен дворец, пълен с млади, красиви и здрави хора. В двореца няма болести, няма старост, няма страдания. Една вечер малкият принц избягва от двореца и отива в града, и разбира тази основна истина – животът е труден, пълен с болка, страдание и смърт.

Втората истина на будизма е „всяко страдание е породено от непостигната цел, несбъднато желание, несподеляна любов“. Третата истина е „Краят на страданието идва с края на желанието“. Това отговаря на източната философия, която се опитва да разреши противоречието между действителността и нашия модел за нея чрез промяна на нашите виждания. Това естествено е точно обратното на западната философия, при която се опитваме да променим действителността според нашите виждания.

Четвъртата истина, заради която разказвам цялата тази история, е „Верният път е средният, пътят, който е еднакво далече от двете крайности“. Във филма на Бертолучи, малкият Буда чува свирач на лютня, който обучава своя ученик: „Струната на лютнята не трябва да е много хлабава, защото няма да издаде звук. Не трябва да бъде и много натегната, защото ще се скъса“.

Този постулат, че истината не обича крайностите важи и за терапията в съвременната медицина. Години наред ние бяхме учени, че трябва да намаляваме стойностите на артериалното налягане, на холестерола, на кръвната глюкоза. Принципът беше „По-ниското е по-добро“.

Това желание да намалим повече и артериалното налягане, и холестерола, и кръвната глюкоза съвпада и с бизнес интересите на фармацевтичните компании, защото означава повече лекарства и в по-големи дози. Но както е казал Буда, верният път е средният.

Ако понижим високото артериално налягане на човек, ние му удължаваме живота. Ако обаче свалим артериалното му налягане до 0/0 mmHg, ние не му помагаме, а го убиваме.

Ясно е, че някъде в хода на това понижение трябва да се спрем да спрем. Аналогична е ситуацията със серумните нива на холестерола и глюкозата.

Въпросът е къде да спрем? За различни групи пациенти оптималните стойности са различни. Например при повечето хипертоници се стараем да понижим артериалното налягане (АН) под 140/90 mmHg. Нямаме никакви убедителни доказателства, че ако го намалим повече, им помагаме повече. За подгрупата хипертоници със захарен диабет, съгласно проучването HOT (Hypertension Optimal Treatment), оптималните стойности на артериалното налягане са по-ниски.

Интензифицирането на антидиабетната терапия намалява средните стойности на кръвната глюкоза (измервани чрез гликирания хемоглобин HbA1c). Това намалява увреждащото действие на хипергликемията, но увеличава честотата на хипогликемиите.

Хипогликемията причинява симпатиковата активация, която води до руптура на атеросклеротични плаки, до адренергично обусловени нарушения на сърдечния ритъм. Симпатикотонията, причинена от хипогликемия, вероятно е аналогична на симпатикотонията, причинена от бързодействащите калциеви антагонисти.

Някога, бързодействащите калциеви антагонисти, основно нифедипин, бяха масово използвани при всички пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС), включително и при болните с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт (последните две днес са обединени под общото име „остър коронарен синдром“).

Оказа се, че тяхната употреба увеличава смъртността при остър коронарен синдром. Американската FDA забрани употребата на течен нифедипин при болни с остра форма на ИБС. Днес кардиолозите избягват всички бързодействащи калциеви антагонисти при всички остри форми на ИБС, но ги прилагаме при стабилни пациенти.

Вероятно рискът за хипогликемията е аналогичен – по-голям при пациенти с остър коронарен синдром и по-малък при болни с хронична ИБС. Това налага и различни прицелни стойности на кръвната глюкоза в тези различни групи.

## Сърдечносъдови ефекти на хипогликемията

Хипогликемията\* се асоциира с повишаване на симпатиковата активност и освобождаването на катехоламини. Тези наблюдения подкрепят твърдението, че тахикардията и

повишаването на АН по време на хипогликемичните епизоди могат да дестабилизируют атеросклеротична плака.

Тези хемодинамични промени повишават миокардната работа, а индуцираното от хипогликемията повишаване на тромбоцитната агрегация, тромбоцитната активност и хематокрита могат да преципитират сърдечни и церебрални исхемични събития при пациенти с висок риск за ССЗ. Хипогликемията удължава QT-интервала и така провокира ритъмни нарушения (фиг. 1).

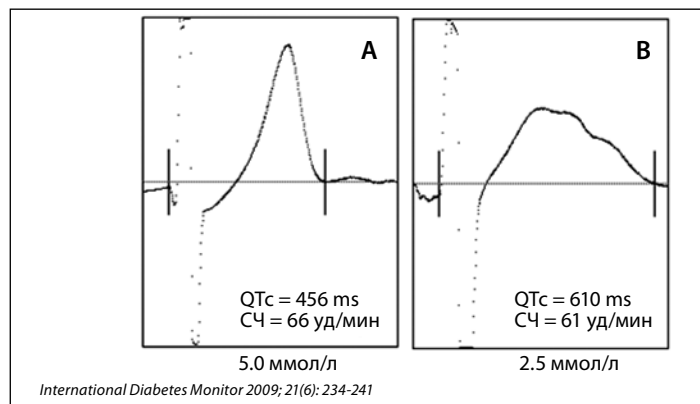
**Следователно:** Хипогликемията е силен стрес за организма и причинява рефлекторно симпатикотония. Симпатикотонията води до учестена сърдечна дейност и ускорен кръвоток. В следствие на това се увеличават участъците в кръвоносните съдове с турбулентен кръвоток, който предразполага към руптура на атеросклеротични плаки.

### Парадокси в терапията на диабета и тяхното кардиологично обяснение

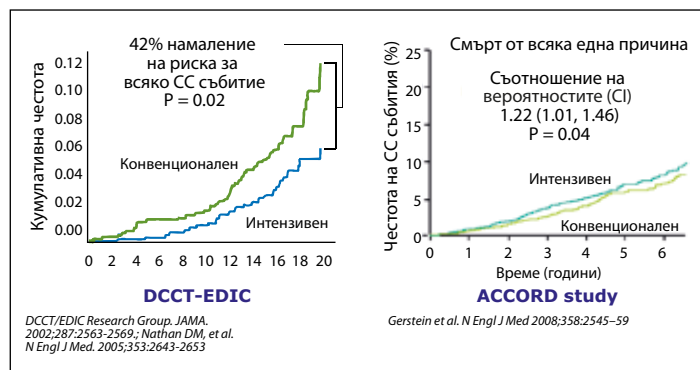
При обобщение на резултатите от проучвания за намаляване на нивата на кръвната глюкоза при диабетици, правят впечатление два парадокса:

- интензивната терапия подобрява прогнозата при младите пациенти с диабет тип 1 и обратно има негативен ефект при възрастните болни с диабет тип 2 (фиг. 2)
- интензивното понижение на кръвната глюкоза неизменно намалява микросъдовите усложнения, дори в случаите когато утежнява макросъдовите усложнения (фиг. 3)

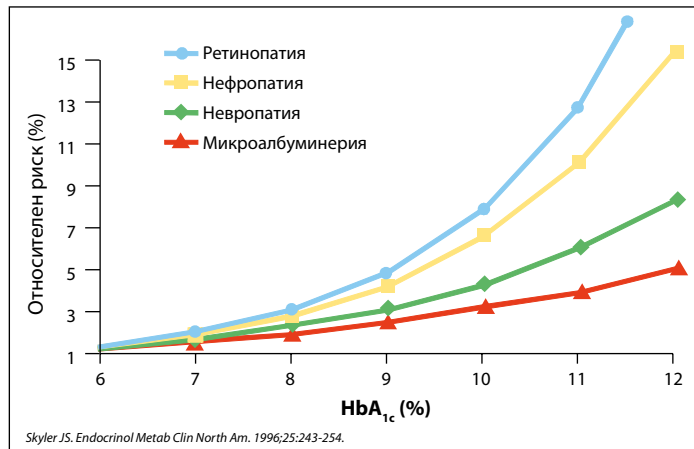
Фиг. 1. Хипогликемията удължава QT-интервала



Фиг. 2. Първи парадокс: Противоположни резултати от интензивния гликемичен контрол при млади хора с диабет тип 1 и при възрастни пациенти с диабет тип 2



Фиг. 3. Втори парадокс: Интензивният гликемичен контрол намалява микроваскуларните усложнения дори и когато честотата на макроваскуларните усложнения се увеличава



**Първи парадокс:** защо младите пациенти с диабет тип 1 по-рядко получават усложнения по време на периодите на хипогликемия? Може би те още нямат атеросклероза?

Но аутопсиите на американски войници, загинали при различни конфликти по света, показват, че младите хора също има коронарна атеросклероза – при 77% от случаите на средна възраст 22 години при загиналите във войната в Корея.

Когато Айнщайн е бил университетски преподавател, колегите му го попитали какви въпроси ще даде за изпита на завършващите физика студенти. „Същите, които им зададох миналата година,“ отговорил той. Колегите му реагирали: „Но това са същите студенти, ще чуете същите отговори“. А Айнщайн казал: „Да, но тази година верните отговори са други“. Така и в кардиологията тази година имаме нови отговори на въпроса как се развива атеросклерозата в човека.

Част от обяснението на тези парадокс е в последователността на образуването на атеросклеротичните плаки в кръвоносните съдове. По-често атеросклеротичните плаки възникват на места, където кръвоносните съдове са извити или се разклоняват (бифуркации).

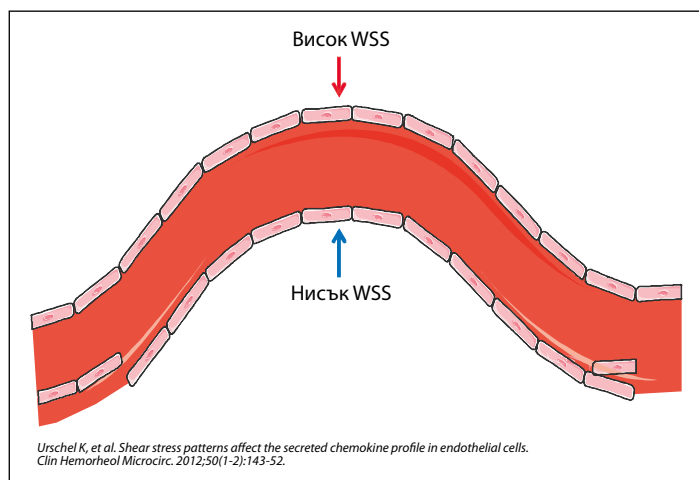
Кръвта, течейки по кръвоносните съдове, се „трие“ в ендотелната им покривка и води до wall shear stress (WSS - стрес от триенето на течащата кръв в стената на съдовете; тангенциален стрес). Това въздействие на течащата кръв върху ендотела има значение за инициране на образуването на атеросклеротични плаки.

Обикновено атеросклеротичните плаки започват по местата, където WSS е нисък. Това обикновено се случва от вътрешната (конкавната) страна на съдовите извивки и преди бифуркациите (фиг.4).

Тези плаки, с които започва атеросклерозата, по места с нисък WSS са първи по време, и обикновено са стабилни плаки с дебела обвивка, включително често и калцирани.

Те могат да причинят стабилна стенокардия, когато са достатъчно големи, но обикновено не руптурират и поради това не причиняват остри коронарни синдроми. С времето, в хода на еволюцията на заболяването, тези първи атеросклеротични плаки се разрастват встрани и достигат и до места с висок WSS (фиг.4).

**Фиг.4. Атеросклеротичните плаки се отлагат първо в местата, където WSS е нисък**



Места с висок WSS са например външната (конвексната) страна на съдовите извивки, карината на бифуркациите (с термина карина се означава ъгълът между две съдови разклонения).

Описаната еволюция на атеросклеротичните плаки обяснява защо по тези съдови участъци с висок WSS по-рядко има атеросклеротични плаки и защо, когато ги има, те винаги са в комбинация със съседни.

Проблемът е, че на местата с висок WSS, атеросклеротичните плаки са нестабилни и по-често руптурират. Тази последователност на образуването на плаките обяснява защо при млади диабетици с тип 1 има повече стабилни плаки, които са сравнително устойчиви на промените в хемодинамиката, включително и към турбулентния кръвоток, причинен от симпатикотонията при хипогликемия.

При по-възрастните пациенти с диабет тип 2 вече са се образували повече атеросклеротични плаки в местата с висок WSS, които са лесно раними от турбулентния кръвоток, причинен от хипогликемия.

Затова младите хора с диабет тип 1 имат полза от по-интензивното понижаване на кръвната глюкоза, без да търпят увреда от учестените периоди на хипогликемия. При по-възрастните болни с диабет тип 2, интензивното лечение и намаляване на нивата на кръвната глюкоза, което учестява периодите на хипогликемия, има негативен ефект поради по-ранимите плаки при тях.

Вятърът, когато духа, събира падналите листа от дърветата в определени ъгли на пътя. Реката, когато носи пясък, образува насипи в определени завои на коритото. Атеросклеротичните плаки започват на същите места по ъглите или завоите, където вятърът би струпал листата или реката би образувала насипи.

Механизмът обаче не е в никакъв случай само механичен. Ендотелните клетки, подложени по различен WSS, секретират различни биологично-активни вещества, които повлияват подлежащите структури на кръвоносния съд.

Младите хора по-рядко получават усложнения, защото тяхната коронарна атеросклероза е на стабилни места, на места с нисък WSS. С годините и при остаряването, атеросклеротичните плаки се разпростират и достигат до места с висок WSS.

На тези места те вече са нестабилни. При стреса от хипогликемия настъпват руптури на плаките. Както когато реката придойде, тя разкъсва направените по-рано от самата нея пясъчни наноси.

**Втори парадокс:** стриктният контрол на кръвната глюкоза винаги намалява микросъдовите усложнения, дори когато макросъдовите инциденти стават по-чести.

Кръвта, течейки в кръвоносните съдове, има различни слоеве. Най-външният слой, който се трие в ендотела, има по-ниска скорост, отколкото централната струя на кръвотока, която няма допир с ендотела и поради това се движи по-бързо.

Турбуленциите, причинени от ускорения кръвоток, преобладават в средата на съда, където скоростта на кръвотока е по-висока. Но те са по-рядко и ограничени в граничния слой.

Граничен слой, в който по-рядко има турбулентния, е с дебелина около 1 mm. Затова в кръвоносните съдове с диаметър до 2 mm обикновено няма турбулентен кръвоток (по 1 mm граничен слой по всяка от срещуположните стени на съда прави общо 2 mm диаметър на кръвоносния съд).

Кръвотокът в тези малки съдове обикновено е ламинарен. Липсата на турбулентия в тях ги защитава от руптура на атеросклеротични плаки. Затова няма фирма, която да произвежда интракоронарни стентове с диаметър под 2 mm.

Ламинарният кръвоток в малките съдове обяснява защо периодите на хипогликемия не учестяват микросъдовите усложнения. Турбуленциите, причинени от хипогликемията, са ограничени в по-големите съдове.

### **Колко трябва да е кръвната глюкоза при критично болни пациенти?**

В интензивните кардиологични отделения лежат пациенти с остър миокарден инфаркт, които нерядко са диабетици. Основният въпрос, който възниква, е колко трябва да бъде нивото на кръвната глюкоза при тях към която да се стремим? И от какво умират тези пациенти?

Проучването NICE-SUGAR (Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation – Survival Using Glucose Algorithm Regulation) даде отговор на тези въпроси. То показа, че критично болните пациенти, които имат периоди на хипогликемия, най-често умират от дистрибутивен шок (2.34 пъти по-висок риск за смърт при лека хипогликемия и 4.35 пъти при тежка хипогликемия в сравнение със случаите без хипогликемия).

Това означава, че всички артериоли в тялото им са едновременно отворени. Не е ясно по какъв механизъм настъпва този феномен. Възможностите са:

1. Нарушена нервна регулация на тонуса на артериолите поради диабетната невропатия
2. Биологично активни субстанции, водещи до вазодилатация
3. Комбинация от горните две

Проучването NICE-SUGAR, посочвайки на първо място като причина за смъртта дистрибутивния шок при пациентите с хипогликемия и захарен диабет, показва че острия коронарен синдром не е на първо място. Въпреки че хипогликемията удължава QT-интервала, аритмиите също не са водеща причина за смърт в тази група.

Ако по-рано, на базата на по-малки нерандомизирани проучвания, се смяташе, че кръвната глюкоза на тези болни трябва почти да я нормализираме, то след NICE-SUGAR знаем, че оптималните нива на кръвна глюкоза за тези пациенти е между 8-10 mmol/l.

### ***В търсене на средния път***

На много от важните въпроси Буда отговарял с мълчание. Много от съвременните указания за поведение в клиничната практика, за съжаление, следват същия подход, когато трябва да препоръчат конкретни действия.

Препоръчаното ниво на гликирания хемоглобин (HbA1c) при пациентите с диабет като цяло е <7%, тъй като при повечето от случаите тази таргетна стойност води до намаление на микроваскуларните усложнения. Въпреки тази обща препоръка, **целите за гликемичен контрол трябва да бъдат индивидуализирани за всеки отделен пациент.**

Например, по-стриктни цели за гликемичен контрол (HbA1c 6.5%) могат да се поставят при младите пациенти без сърдечно съдово заболяване (ССЗ), ако тяхното постигане няма да доведе до значимо увеличаване на честотата на хипо-

гликемията или до други нежелани ефекти на лечението.

Обратно, при по-възрастните хора са подходящи малко по-високи стойности (HbA1c 7.5-8% или дори леко по-високо ниво), особено при доказано ССЗ, напреднали усложнения или анамнеза за тежка хипогликемия.

При критично болни пациенти е желателно да поддържа нива на кръвната глюкоза между 8 и 10 mmol/l, като стойности под 7.8 mmol/l трябва да се избягват поради растящата вероятност за вредни ефекти.

***Д-р Сотир МАРЧЕВ, дм***

***Изпълнителен директор на Българския кардиологичен институт***

***Изпълнителен директор на Специализирана болница за активно лечение по кардиология - Плевен***

***([www.4xm.com](http://www.4xm.com))***

\* Мнемонична схема на английски за запомняне на възможните причини за хипогликемия:  
EXPLAIN hypoglycaemia (ОБЯСНИ хипогликемията)  
EX – Exogenous insulin or drugs  
P – Pituitary (хипофиза)  
L – Liver (черен дроб)  
A – Adrenal/autoantibodies  
I – Insulinoma  
N – Neoplasia

В статията са цитирани 37 източника. Пълният им списък е на разположение в редакцията