

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДАННЫЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Дислипидемии и АГ — наиболее значимые факторы риска развития ИБС и наиболее ранние проявления нарушений метаболизма у больных с СД-2. К особенностям течения ИБС на фоне СД относится ее ранее возникновение, характерно многососудистое поражение и высокая частота атипичных и безболевого форм заболевания, что определяется не только недостаточной компенсацией углеводного обмена, но и продолжительностью СД.

ББИМ, затрудняющая своевременную диагностику ИБС, встречается, в целом, у 2–5 % жителей, а у практически здоровых лиц, но имеющих факторы риска ИБС, — в 15–20 % случаев. У больных с ИБС с СД «немая» ишемия миокарда наблюдается в 2–7 раз чаще, чем без СД, и диагностируется у 20–35 % пациентов. ББИМ обусловлена развитием кардиоваскулярной формы автономной нейропатии, десимпатизацией миокарда, которая проявляется сниженным болевым ответом на происходящие в миокарде патологические процессы. Во время «немой» ишемии больные не испытывают болевых ощущений или же возникают неспецифические симптомы: тахикардия, одышка, слабость, выраженная и резкая утомляемость при нагрузке, головокружение, тошнота, усиленное потоотделение. Такие симптомы часто ошибочно трактуют как проявление гипогликемического состояния, а диагностика ограничивается проведением экспресс-анализа содержания глюкозы в крови. Очевидно, что недостаточный объем диагностических мероприятий у таких пациентов приводит к более позднему обнаружению заболевания, часто уже на стадии тяжелых осложнений в виде внезапной смерти или ХСН.

По данным исследования CODE-2, диабетические осложнения у больных с СД-2 имеются у 59 % больных, причем у 23 % одновременно выявляются два, а у 3 % — три осложнения СД [39]. Особенности патогенеза ИБС у больных с СД-2 отражаются в клинической картине заболевания, а большинство неблагоприятных эффектов СД реализуются через воздействие на сердеч-

но-сосудистую систему. Поражение сердечно-сосудистой системы было обнаружено у 43 %, признаки цереброваскулярных заболеваний — у 12 % пациентов с СД-2. Установлено также, что у лиц с диагностированным СД-2 риск поражения сердечно-сосудистой системы в 3–4 раза выше, чем при его отсутствии. У больных с СД-2 снижены вазодилатационный резерв и фибринолитическая активность на фоне повышенной агрегационной способности тромбоцитов. Кроме того, выявляются значительные изменения эритроцитарного гемостаза (повышенная агрегация, агглютинация эритроцитов, увеличение плотности мазка крови), коррелирующие с тяжестью заболевания и нарушениями липидного обмена.

Формирование нестабильных атеросклеротических бляшек, характерных для СД, ведет к повышенному риску развития ССЗ, в том числе ОКС. ИБС на фоне СД значительно чаще осложняется нестабильной стенокардией, ИМ, угрожающими нарушениями ритма сердца. Течение ИМ у пациентов с СД-2 более тяжелое, с большей вероятностью повторного ИМ и развития недостаточности кровообращения. При этом, как было указано выше, снижение болевой чувствительности миокарда к острому повреждению приводит к более позднему обращению пациента, что влечет за собой ухудшение прогноза. Известно, что ИМ при СД, особенно у пожилых больных, связан с высокой летальностью на госпитальном этапе. У пациентов с острым ИМ повышенная летальность ассоциирована с гликемией на этапе госпитализации более 8 ммоль/л. При гликемии больше 11 ммоль/л значительно возрастает частота таких осложнений, как отек легких, фибрилляция желудочков, резко возрастает летальность. У больных с СД-2, перенесших аортокоронарное шунтирование, высокая вариабельность гликемии связана с риском послеоперационных осложнений. Однако гипогликемия (меньше 4,5 ммоль/л) и высокая ее вариабельность у пациентов с СД в течение года после перенесенного ИМ также значимо увеличивают риск развития неблагоприятных осложнений.

Нередко классические признаки стенокардии появляются у больных с СД уже при наличии выраженного поражения венечных артерий. Поэтому пациентов, страдающих СД, следует более активно обследовать на наличие ИБС. Многим пациентам показано выполнение ряда инструментальных методов исследования. Холтеровское мониторирование ЭКГ является доступным и информативным способом выявления признаков ББИМ. Информативность метода возрастает при увеличении времени исследования до 48–72 ч. Специфичность инструментальных ме-

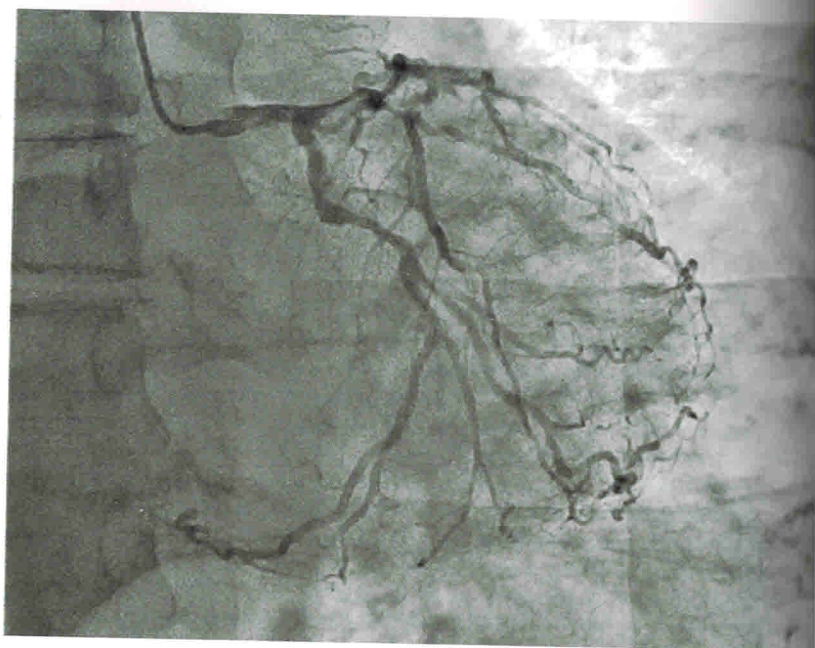


Рис. 1. Коронароангиографическая картина у пациента с СД-2. Диффузное поражение венечных артерий с вовлечением дистальных участков.

тодов диагностики ББИМ увеличивается при их сочетании с некоторыми лабораторными тестами — исследованием содержания тропонинов, миоглобина и натрийуретических пептидов. Выполнение эхокардиографии сердца, перфузионной сцинтиграфии миокарда, в том числе в сочетании с функциональными нагрузочными пробами, особенно актуально при других сопутствующих факторах риска (АГ, ожирение, курение, гиперлипидемия и т. д.).

При наличии у больных СД характерной для ИБС симптоматики и (или) положительного результата нагрузочной пробы показано проведение коронароангиографии для решения вопроса о необходимости реваскуляризации миокарда. По данным коронароангиографии, при ИБС на фоне СД часто выявляют диффузное поражение венечных артерий сердца с вовлечением в патологический процесс дистальных участков, что делает затрудни-

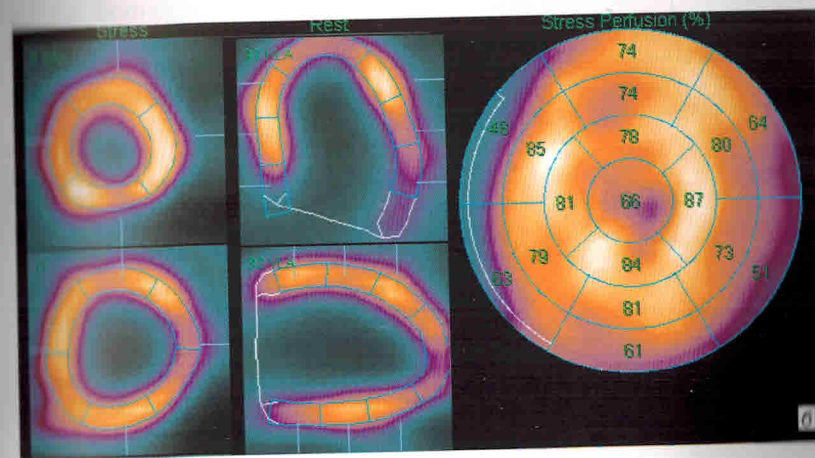
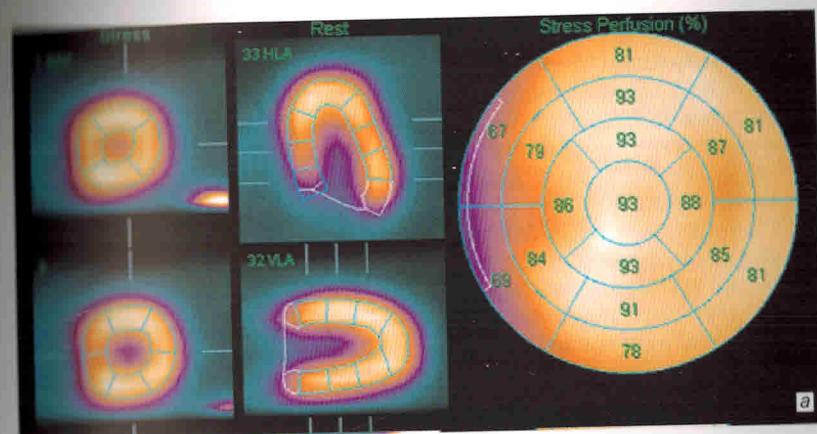


Рис. 2. Данные перфузионной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда в норме и у пациента с СД-2. В норме (а) клеточная перфузия миокарда равномерная, в то время как у пациента с СД-2 (б) нарушения микроциркуляции проявляются диффузными нарушениями кровоснабжения клеток миокарда.

тельным или нецелесообразным проведение баллонной ангиопластики и хирургической реваскуляризации миокарда (рис. 1). Такие характерные поражения сосудов развиваются уже на ранней стадии нарушений углеводного обмена и прогрессируют по мере развития основного заболевания. При этом у больных с СД-2 нарушения углеводного обмена являются одним из основных факторов ухудшения способности к развитию коллатералей — естественного компенсаторного механизма кровоснабжения, обеспечивающего его обходные пути и значительно лучшую выживаемость больных с ИБС [40].

Поражение микроциркуляторного русла у пациентов с СД приводит к нарушению кровоснабжения клеток миокарда, что подтверждается данными перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. У пациентов с СД отмечается диффузно-неравномерная (мозаичная) перфузия миокарда с признаками усугубления этих нарушений при нагрузочной пробе (рис. 2). При этом такая диффузная преходящая ишемия миокарда может являться субстратом ангинозных симптомов у пациента и, как упоминалось выше, может быть скомпенсирована лишь консервативными методами лечения.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

В патогенезе СД-2 значимую роль играет инсулинорезистентность и ассоциированная с ней гиперинсулинемия, которая оказывает прямое атерогенное действие на сосудистую стенку, индуцирует активацию свертывающей системы крови и снижение фибринолитической активности. Следствием этого становится развитие дислипидемии, характерной особенностью которой оказывается высокое содержание ТГ в крови. У пациентов с СД или высоким риском его развития нормализация липидного профиля не только значительно снижает вероятность ССО, но и способна уменьшать риск специфических диабетических микроангиопатий [41].

Лабораторная диагностика дислипидемии при СД-2 может представлять определенные сложности, поскольку высокое содержание ТГ и низкое ХС ЛВП приводят к искажению оценки содержания ХС ЛНП, рассчитанному по формуле Фридвальда. При содержании ТГ 4,5 ммоль/л и больше вычисление концентрации ХС ЛНП по этой формуле некорректно, и требуется пря-

мым определение этого показателя. Альтернативным решением может быть определение содержания ХС, не связанного с ЛВП, однако в текущие рекомендации Национального общества по изучению атеросклероза этот подход не включен в связи с его малой распространенностью в РФ [42].

Статины — наиболее обоснованный выбор при проведении гиполипидемической терапии у больных с СД-2. По результатам множества многоцентровых исследований доказана высокая эффективность этих препаратов не только в коррекции дислипидемии, но и в значимом снижении риска развития ССО у больных этой категории.

В рамках первичной профилактики ССЗ первые значимые результаты по снижению риска развития ССО у больных с СД-2 были получены в исследованиях ASCOT и CARDS. В исследовании ASCOT были включены 10 тыс. пациентов с АГ, в том числе 23 % — с СД-2, изучались эффекты комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии, направленные на уменьшение риска ССО. При применении аторвастатина в дозе 10 мг/сут выявлено достоверное снижение содержания ХС ЛНП на 34 %, риска развития ССО — на 23 %, по сравнению с плацебо [43].

В исследовании CARDS исходно подразумевалось изучение роли статинов в предупреждении ССО у больных с СД-2. Оценивали влияние лечения аторвастатином на конечные точки у 2238 больных с СД-2 без ИБС, с содержанием ХС ЛНП менее 4,14 ммоль/л и ТГ менее 6,78 ммоль/л. Исследование было прекращено досрочно ввиду доказанного явного преимущества лечения статинами у больных этой категории: у пациентов, получавших аторвастатин в дозе 10 мг/сут, риск развития ССО снизился на 37 % [44].

Далее, в исследованиях 4S, CARE, LIPID, TNT также участвовали большие группы пациентов с СД-2, но уже в рамках вторичной профилактики ССО. Во всех этих исследованиях была выявлена достоверно меньшая частота ССО у больных СД, получавших лечение статинами. Наиболее значимым оказался результат одного из ранних исследований — 4S, в котором было выявлено снижение риска появления ССО у больных с СД-2, принимавших симвастатин в дозе от 20 до 40 мг/сут на 42 %, по сравнению с группой получавших плацебо. В дальнейшем, в крупном исследовании HPS (Heart Protection Study) было изучено влияние длительного приема статинов на выживаемость больных с исходно высоким риском смерти от ИБС, при этом у значительной части пациентов был диагностирован сопутству-

ющий СД-2. Применение статинов больными с СД-2 без клинических признаков ИБС позволило снизить смертность от сердечно-сосудистых причин на 20 %, частоту развития нефатального ИМ — на 37 % [45]. Исследование HPS подтвердило высокую эффективность симvastатина для снижения риска ССО как для первичной, так и для вторичной профилактики. По данным метаанализа СТТ (Cholesterol Treatment Trialists), эффективность статинов у больных СД не зависела от сердечно-сосудистого анамнеза, наличия факторов риска ССО (АГ, курение, ожирение, снижение функции почек, низкое содержание ХС ЛВП) или исходного содержания ХС ЛНП (кроме тех случаев, когда оно было ниже 2,6 ммоль/л) [46]. Благодаря результатам данных исследований были внесены изменения в рекомендации по ведению больных с СД-2: «наличие СД само по себе требует назначения больному статина» [47].

Если положительные эффекты статинов, развивающиеся именно вследствие достижения гипохолестеринемии, реализуются в течение не менее 3–5 лет, то плеiotропные эффекты этих препаратов развиваются быстро и оказывают разнообразное позитивное действие [9]. Оно заключается в положительном влиянии на функцию эндотелия, антиишемическом, антиоксидантном, противовоспалительном, антитромботическом действии. С улучшением функции эндотелия связано заметное уменьшение тяжести и частоты эпизодов ишемии на фоне лечения статинами. Кроме того, статины положительно влияют на активацию макрофагов, пролиферацию клеток, уменьшают апоптоз и электрическую гетерогенность миокарда, улучшают морфофункциональные характеристики левого желудочка и снижают жесткость сосудистой стенки [48]. Применение высоких доз статинов у больных с ОКС при СД-2 уменьшает риск развития повторной стенокардии на 26 %, в то время как реваскуляризация миокарда снижает риск повторных коронарных событий не более чем на 20 %, устраняя обструкцию лишь одного участка коронарного русла [49].

В соответствии с текущими рекомендациями лечение больных с высоким и очень высоким риском развития ССЗ должно начинаться со средних доз статинов для достижения целевых значений содержания ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л или снижения его на 50 % от исходного. Такое интенсивное снижение концентрации ХС ЛНП способен обеспечить аторвастатин в дозе 40 или 80 мг/сут или розувастатин в дозе 20 или 40 мг/сут [50]. По данным исследования STELLAR, в которое был включен 2 431 пациент с дислипидемией, розувастатин продемонстрировал наи-

большую эффективность в снижении содержания ХС ЛНП, по сравнению с другими статинами: при 6-недельном лечении розувастатином в дозе 20 мг/сут содержание ХС ЛНП снизилось на 52 % [51]. Через 10 лет после этого исследования эти результаты по-прежнему остаются актуальными [52].

Эзетимиб. При недостаточной эффективности высоких доз статинов в достижении целевого содержания ХС ЛНП у больных с СД-2 возможно их использование в комбинированной терапии с добавлением эзетимиба — ингибитора абсорбции ХС. Гипохолестеринемический эффект эзетимиба достигается за счет ингибирования переносчика экзогенного ХС, локализованного на щеточной кайме эпителия тонкой кишки, что приводит к уменьшению запасов ХС в гепатоцитах, в которых в ответ на развивающийся в клетке дефицит ХС увеличивается число рецепторов к ЛНП на поверхности, что и сопровождается снижением содержания ХС ЛНП в крови [53]. Метаанализ 27 исследований с общим числом больных более 21 тыс. показал, что добавление эзетимиба к статину способствует дополнительному снижению содержания ХС ЛНП более чем на 23 % [54]. В исследовании IMPROVE-IT было выявлено, что дополнительное снижение содержания ХС ЛНП ниже 1,4 ммоль/л у больных высокого и очень высокого риска при применении эзетимиба приводит к небольшому, но все же статистически достоверному снижению риска развития ССО и смерти [55, 56].

Фибраты. Учитывая особенности диабетической дислипидемии (высокое содержание ТГ и сниженная концентрация ХС ЛВП), в гипополипидемической терапии больных СД перспективным выглядит использование фибратов. В настоящее время в России для клинического применения доступен только фенофибрат. Механизм действия фибратов заключается в стимуляции внутриклеточных (ядерных) рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом α , активация которых ведет к пролиферации пероксисом — специфических внутриклеточных органелл, регулирующих катаболизм жирных кислот, продукцию аполинпопротеида СIII и аполинпопротеида AI/AII. Конечным результатом такого взаимодействия является усиление липолиза частиц, богатых ТГ (ЛОНП, хиломикроны) и повышение синтеза аполинпопротеид А-содержащих липопротеидов. Поэтому фибраты эффективно снижают содержание ТГ и повышают концентрацию ХС ЛВП, а также умеренно снижают содержание ХС ЛНП [57]. Помимо собственно гипополипидемического действия, фибраты обладают дополнительным противовоспалительным свойством и снижают содержание мочевой кислоты в плазме крови.