

# Можно ли успешно лечить больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом?

Ю.А.Карпов

*Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова  
(дир. — член-корр. РАН, акад. РАМН Ю.Н. Беленков),  
РКНПК (дир. — акад. РАН и РАМН Е.И. Чазов) МЗ РФ, Москва*

**В** настоящее время в мире насчитывается до 100 млн больных сахарным диабетом (СД), и, по некоторым оценкам, в течение ближайших 15 лет их количество удвоится. Почти в 90% случаев СД является инсулиннезависимым, или СД типа 2. Это заболевание является весомым и независимым фактором риска ИБС. Риск развития ИБС среди страдающих СД повышен в 3-5 раз. При этом развитие ИБС на фоне СД зависит в большей степени от длительности, чем от тяжести диабета. Большинство больных СД погибают от сердечно-сосудистых осложнений, при этом ИБС занимает среди причин смерти лидирующие позиции. ИБС развивается на фоне СД раньше, чем при его отсутствии, а течение заболевания чаще осложняется нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда (ИМ), угрожающими нарушениями ритма, быстрее развивается застойная сердечная недостаточность, в том числе после ИМ. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что у лиц среднего возраста, страдающих СД, смертность и частота тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) практически равны аналогичным показателям среди лиц, не страдающих СД, но уже перенесших ИМ.

ИБС при СД встречается в более молодом возрасте, чем при отсутствии СД — у мужчин и у женщин. Диагностика этого заболевания на фоне СД нередко затруднена, поскольку при таком сочетании ИБС часто протекает бессимптомно (безболевая ишемия миокарда), вплоть до безболевых ИМ. Лицам, страдающим СД, следует более активно проводить скрининговые исследования на ИБС (обычные и визуализирующие стресс-тесты, суточное мониторирование ЭКГ), особенно при сопутствующих факторах риска. При верифицированной ИБС наличие СД следует рассматривать как дополнительный фактор в пользу проведения коронароангиографии (КАГ) для визуализации коронарного русла. У больных СД значительно чаще выявляется диффузное поражение коронарных артерий (КА), включая дистальные участки коронарного русла.

Основные механизмы повреждения сердца у больных СД представлены в таблице. В основе ускоренного развития ИБС при СД лежат структурно-функциональные изменения крупных, средних и мелких коронарных артерий, нарушение иннервации сердца, а также неблагоприятное сочетание некоторых факторов риска развития атеросклероза:

дисфункция мелких КА, снижение коронарного резерва; снижение фибринолитической активности крови; активация агрегационной функции тромбоцитов; дисфункция вегетативной нервной системы, повышение болевого порога в миокарде, снижение порога возникновения желудочковых аритмий.

## Особенности лечения ИБС при сахарном диабете

Немедикаментозные профилактические мероприятия, подбор антиангинальной и антиишемической терапии, проведение процедур реваскуляризации миокарда при сочетании СД с ИБС имеют ряд важных особенностей. Поскольку СД представляет собой сочетание сразу нескольких неблагоприятных факторов сердечно-сосудистого риска, считается, что мероприятия по их устранению и коррекции должны начинаться рано и быть более активными («агрессивными»). На основе результатов UKPDS выделены следующие факторы риска ИБС у больных СД типа 2 (в порядке снижения значимости): 1) повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП); 2) увеличение диастолического артериального давления (АД); 3) курение; 4) низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП); 5) повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c).

Принцип агрессивного воздействия на факторы риска одинаково относится как к немедикаментоз-

Основные механизмы повреждения сердца при сахарном диабете

Фактор	Повреждающее действие
Нарушение углеводного обмена в кардиомиоцитах	«Энергетический дефицит» кардиомиоцитов Повышение потребности кардиомиоцитов в кислороде
Гиперпродукция свободных жирных кислот и кетонов	Токсическое действие на миокард Токсическое действие на эндотелий КА
Аккумуляция внеклеточного коллагена в соединительнотканной структуре сердца	Нарушение диастолической функции сердца Замедление внутрисердечной проводимости Понижение порога фибрилляции желудочков

ным профилактическим мероприятиям, так и к назначению лекарственных средств. Особенно важно соблюдать такие немедикаментозные профилактические мероприятия как снижение веса, повышение двигательной активности, дозированные физические тренировки, соблюдение строгой диеты, отказ от курения.

## Особенности медикаментозного лечения ИБС при сахарном диабете

### Устранение гипергликемии

Несмотря на очевидную связь между гипергликемией и частотой развития ИБС и ее осложнений при СД, доказательства влияния на прогноз активной коррекции уровня глюкозы плазмы при стабильном течении ИБС пока немногочисленны. Тем не менее, одним из основных принципов лечения ИБС при СД является поддержание уровня глюкозы плазмы в пределах нормальных значений, поскольку это достоверно уменьшает риск развития диабетической нейропатии и микроангиопатии. При недостаточной эффективности диеты к лечению добавляют оральные гипогликемизирующие средства либо инсулин.

Следует иметь в виду, что производные сульфонилмочевины первого поколения у лиц с ИБС на фоне СД вызывали учащение гипогликемических состояний. Поэтому для длительной коррекции гипергликемии при СД типа 2 у лиц с ИБС предпочтение следует отдавать оральным гипогликемизирующим средствам – производным сульфонилмочевины второго поколения (глибурид, глипизид), а также метформину. Метформин, помимо гипогликемического, оказывает гиполипидемическое действие, однако противопоказан при почечной недостаточности.

### Гиполипидемическая терапия при сахарном диабете и ИБС

Обычно при СД в плазме повышен уровень ТГ и снижен уровень ХС ЛПВП. Это сочетание при СД встречается в 2-3 раза чаще, чем при его отсутствии. Доказано, что гипертриглицеридемия при СД – независимый фактор сердечно-сосудистого риска. Уровень ХС ЛПВП при СД обычно невысок, однако частицы ЛПНП при этом заболевании более склонны к окислению, в результате чего становятся более атерогенными. Мета-анализ крупных исследований, посвященных гиполипидемической терапии статинами (симвастатин и правастатин) при СД (*4S*, *CARE*, *LIPID*), доказал их существенную эффективность в снижении частоты смерти от ИБС и нефатального ИМ на 29%.

Результаты недавнего крупного проспективного рандомизированного многоцентрового исследова-

ния *HPS (Heart Protection Study)*, в которое для 5-летней терапии симвастатином было включено около 6000 пациентов с СД 1 и типа 2, свидетельствуют о безопасности и хорошей переносимости лечения, а также о его высокой эффективности в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и заболеваний у данной группы больных. Прием симвастатина в суточной дозе 40 мг в течение 5 лет на 28% снизил риск больших сердечно-сосудистых осложнений у 70 пациентов на каждую 1000 страдающих СД. Установлено, что благоприятное влияние симвастатина на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при СД не зависит ни от его влияния на липиды плазмы, ни от их исходного уровня. Одним из механизмов этого явления считают противовоспалительное действие статинов на сосудистую стенку и локальное ингибирование воспалительных процессов на поверхности уже существующих атеросклеротических бляшек, что приводит к их «стабилизации».

Интересны результаты сравнительно небольшого 3-летнего рандомизированного исследования *DAIS* (завершено в 2000 г.), в котором оценивалось влияние фенофибрата на ангиографические признаки атеросклероза КА и показатели заболеваемости и смертности среди больных СД. Установлено, что фенофибрат в дозе 200 мг/сут наряду с гиполипидемическим действием достоверно замедляет прогрессирование коронарного атеросклероза. Однако на частоту смерти (в том числе от сердечно-сосудистых причин), риск ИМ, необходимость в реваскуляризации миокарда и госпитализации по причине нестабильной стенокардии фенофибрат достоверного влияния не оказывал. Тем не менее, риск комбинированного неблагоприятного исхода (смерть + ИМ + реваскуляризация миокарда + госпитализация из-за стенокардии) на фоне лечения фенофибратом снизился на 23%, что почти совпадает с аналогичными показателями в других крупных исследованиях – *LIPID* (19%), *CARE* (25%), *Va-HIT* (24%).

В исследовании *Va-HIT* (завершено в 1999 г.) доказана безопасность приема при СД другого фибрата – гемфиброзила [9]. Общий риск сердечно-сосудистых осложнений среди пациентов с СД, принимавших гемфиброзил, снизился на 7,6%. В настоящее время продолжается крупное проспективное исследование эффективности фенофибрата в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений у 9000 пациентов с диагнозом СД в течение 5 лет. Таким образом, при выборе гиполипидемического препарата пациенту с СД фибраты могут служить альтернативой статинам, когда имеются противопоказания к назначению последних.

В настоящее время имеются все основания полагать, что в официальные рекомендации многих стран в перечень препаратов, обязательно назначае-

мых при СД (в отсутствие прямых противопоказаний), будут добавлены статины с целью длительной профилактики ССЗ и осложнений. Мы рекомендуем назначение с профилактической целью статинов всем больным ИБС и СД при отсутствии прямых противопоказаний к их приёму. Лечение статинами должно быть постоянным (пожизненным). Контроль за безопасностью лечения следует осуществлять по стандартным правилам. Нормальный исходный уровень липидов плазмы (ОХС и ХС ЛПНП) не должен быть противопоказанием к назначению статинов. При противопоказаниях к приему или выявленной непереносимости статинов для коррекции липидов плазмы при СД можно назначить фибраты. Однако, учитывая меньшее влияние на частоту неблагоприятных исходов и относительно большую частоту побочных эффектов, фибраты лицам с ИБС на фоне СД следует назначать при исходно повышенных уровнях липидов плазмы, с обязательным контролем за безопасностью лечения.

Интересные данные получены при ретроспективном изучении результатов крупного проспективного исследования *WOSCOPS*, посвященного эффективности первичной профилактики ССЗ с помощью правастатина. Многофакторный анализ показал, что длительный прием правастатина почти на 30% снижал риск развития СД типа 2. Однако для более определенных выводов в этом вопросе необходимы дополнительные данные.

#### **Антиагрегантная/антикоагулянтная терапия при сахарном диабете и ИБС**

Аспирин, убедительно доказавший свою эффективность во вторичной профилактике ИБС, столь же безопасен и эффективен при длительном приеме пациентами с диагнозом ИБС на фоне СД. Не получено убедительных данных о снижении эффективности общепринятых профилактических доз аспирина у лиц с СД. Частота побочных эффектов аспирина в стандартных дозах не зависит от наличия СД. Мета-анализ исследований по антиагрегантной терапии при СД показал, что постоянный прием профилактических доз аспирина (750-325 мг/сут) предотвращает развитие ССЗ и смерти от ССЗ в среднем у каждого 26-го пациента, страдающего СД. Назначение более высоких доз аспирина не оправдано, поскольку сопровождается учащением побочных эффектов, но не профилактической эффективностью.

Специальных исследований по изучению эффективности и безопасности применения антикоагулянтной терапии среди пациентов с СД не проводилось. Однако следует помнить, что при СД риск тромбозов и тромбоэмболий повышен, а специальные противопоказания к лечению прямыми и непрямыми антикоагулянтами отсутствуют. Поэтому в тех случаях, когда имеются основания к назначению

антикоагулянтной терапии пациентам с СД, её следует проводить на общих основаниях, с учетом всех показаний и противопоказаний и контролем за правильностью подбора дозы и безопасностью лечения.

#### **Реваскуляризация миокарда при сахарном диабете**

СД ухудшает операционный и послеоперационный прогноз как при ангиопластике коронарных артерий (АПКА), так и при операции коронарного шунтирования (КШ). Предпосылки к этому – более диффузный характер поражения КА и высокая частота рестенозов после АПКА и стенозирования/окклюзии шунтов при СД. Специальных рандомизированных исследований по влиянию реваскуляризации миокарда на отдаленный прогноз при СД не проводилось. Ретроспективные исследования свидетельствуют, что после реваскуляризации на фоне СД типа 2 5- и 10-летняя выживаемость выше среди пациентов, перенесших операцию КШ, чем среди перенесших АПКА. При этом на выживаемость пациентов с диагнозом СД 1 типа вид вмешательства влияния не оказывал. Следовательно, при необходимости проведения больному с диагнозом СД и ИБС реваскуляризации миокарда, учитывая сопутствующие обстоятельства, предпочтение следует отдавать операции КШ.

#### **Антиангинальная (антиишемическая) терапия**

Одной из важнейших задач в лечении больных стабильной стенокардией является предупреждение (устранение) болевых приступов. Достижение этого эффекта в значительной степени улучшает качество жизни больных. Напротив, каждый приступ стенокардии как клиническое проявление ишемии миокарда вследствие несоответствия повышенной потребности миокарда в кислороде при ограничении доставки крови через суженные коронарные артерии не только ухудшает качество жизни, но приводит к нарушению трудоспособности и таит в себе потенциальную угрозу развития ИМ.

*Нитраты.* Традиционно лечение стенокардии многие врачи начинают с назначения нитратов, которые представлены в различных лекарственных формах. Эти препараты улучшают толерантность к нагрузке, увеличивают время до появления стенокардии и уменьшают депрессию сегмента ST на ЭКГ при нагрузке. Каких-либо принципиальных различий в эффективности этого класса препаратов у больных с сопутствующим СД нет. Слабой стороной нитратов являются развитие к ним толерантности и побочные эффекты, затрудняющие их использование. Также неизвестно влияние длительного применения нитратов на прогноз у больных стабильной стенокардией, что делает сомнительным

целесообразность их назначения при отсутствии стенокардии (ишемии миокарда). Во многих случаях нитраты применяются в периоды ухудшения состояния или при предполагаемых дополнительных нагрузках (по требованию).

***β-Адреноблокаторы.*** β-Блокаторы уменьшают ЧСС и АД во время нагрузки, задерживают или предотвращают развитие болей и ишемических изменений ЭКГ. При подборе дозы ориентируются на частоту приступов, обычно стараются снизить ЧСС до 55-60 уд/мин. При отсутствии противопоказаний, а их достаточно много, надо стремиться к обязательному назначению β-блокаторов всем больным стабильной стенокардией, так как предполагается (хотя и менее доказанное, чем после ИМ) их благоприятное влияние на прогноз. Описанные ранее отрицательные метаболические эффекты β-блокаторов (ухудшение липидных показателей) обычно незначительны и чаще всего в расчет не принимаются. Сегодня наличие СД уже не рассматривается как противопоказание к назначению β-блокаторов, а новые представители этого класса с дополнительными свойствами вазодилататоров, антиоксидантов и эндотелиальных протекторов в целом лучше переносятся и имеют более благоприятный метаболический профиль. Вместе с тем пока не известно, насколько эти преимущества реализуются при длительном применении.

***Антагонисты кальция.*** Обычно назначаются при недостаточном антиангинальном эффекте нитратов или β-блокаторов. Антагонисты кальция особенно показаны для лечения вазоспастической стенокардии. Это препараты с различным гемодинамическим эффектом (группа дигидропиридинов и препараты с ритзамедляющими эффектами – верапамил и дилтиазем) и соответственно спектром побочного действия, что необходимо учитывать в выборе препарата. Для длительного лечения стенокардии из производных дигидропиридинов рекомендуется использовать только пролонгированные лекарственные формы или длительно действующие новые генерации антагонистов кальция (амлодипин). Хотя и предполагается благоприятное влияние антагонистов кальция на течение атеросклероза (предупреждение развития новых атером), доказательства улучшения прогноза больных стенокардией при их регулярном применении пока отсутствуют.

***Метаболические препараты.*** В последнее время наблюдается заметный интерес к метаболическому

направлению в лечении стабильной стенокардии. Этот подход позволяет избежать неблагоприятных последствий при назначении или увеличении доз гемодинамических активных средств (нитраты, β-блокаторы, антагонисты кальция) в виде снижения АД, брадикардии и т.д. В ряде контролируемых исследований показано, что триметазидин, пока единственный разрешенный препарат этой группы для лечения стенокардии, как в монотерапии, так и в комбинации с любым классом антиангинальных средств не только уменьшает количество приступов стенокардии и потребность в приеме нитроглицерина, но и достоверно увеличивает продолжительность физической нагрузки, время до появления депрессии сегмента ST на ЭКГ. Недавно был установлен более точно механизм действия триметазида – селективное угнетение «длинноцепочечной» 3-кетоацил-КоА-тиолазы-фермента, участвующего в окислении свободных жирных кислот, и этот класс получил название 3-КАТ ингибиторы. Новая лекарственная форма препарата – триметазидин МВ, назначаемый по 35 мг дважды в сутки, должна существенно повысить приверженность больных лечению.

Важным является отсутствие противопоказаний для назначения триметазида и его хорошая переносимость. Это позволяет применять препарат у лиц пожилого возраста в сочетании с СД и другими заболеваниями. Пока отсутствуют данные о влиянии триметазида на отдаленный исход ИБС, поэтому целесообразность его назначения при отсутствии стенокардии или эпизодов безболевого ишемии миокарда не установлена.

***Комбинированная терапия.*** Несмотря на частое использование различных комбинаций β-блокаторов, нитратов и антагонистов кальция, их аддитивный эффект подтвержден далеко не во всех случаях. В ряде исследований установлена высокая антиангинальная эффективность триметазида в комбинации с другими препаратами у больных СД. Учитывая различные механизмы действия и благоприятное влияние на метаболизм миокарда, перспективно включение триметазида в комбинированное лечение больных стенокардией на фоне СД.

В заключение следует отметить, что в арсенале врача для успешного лечения больного ИБС в сочетании с СД имеется немало лекарственных средств с доказанными клиническими эффектами, включая благоприятное влияние на прогноз и качество жизни.