

М.И. Лутай, д.м.н., профессор, научный руководитель отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев



М.И. Лутай

Стенокардия у пациентов с сахарным диабетом: возможные проблемы и эффективные пути решения

Стенокардия является чрезвычайно распространенным патологическим состоянием, имеющим огромную клиническую, социальную и экономическую значимость. Она ассоциируется с частыми обращениями за медицинской помощью и повторными госпитализациями, ощутимым снижением качества жизни и трудоспособности пациентов, а также с существенными финансовыми затратами. Еще большую проблему представляет стенокардия у больных сахарным диабетом (СД). Врачам хорошо известно, что СД является мощным независимым фактором сердечно-сосудистого риска. У лиц с СД в несколько раз повышены частота ишемической болезни сердца (ИБС), стабильной стенокардии, остро коронарного синдрома (ОКС), инфаркта миокарда (ИМ) и уровень кардиоваскулярной смертности.

Поражение коронарных сосудов у больных СД носит более выраженный и распространенный характер по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена, а стенокардия, в свою очередь, может протекать тяжелее и хуже поддаваться лечению. Усугубляют ситуацию многочисленные сопутствующие заболевания у пациентов с СД, актуализирующие проблемы полипрагмазии, лекарственных взаимодействий и безопасности терапии. В данной статье будут рассмотрены основные вопросы, возникающие при лечении пациентов с СД и стенокардией, и оптимальные пути их решения.

Антиангинальная терапия: история и современные возможности

Стенокардия возникает в результате дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его обеспечением, которое снижается из-за сужения просвета коронарных сосудов атеросклеротическими бляшками при ИБС.

Стенокардию диагностировали и пытались лечить еще в XIX ст. — с помощью крепкого алкоголя, эфира, хлороформа, нашатырного спирта. В 1867 г. появилось первое сообщение об эффективности нитратов при этом заболевании, а в XX ст. антиангинальный арсенал врачей пополнился β -блокаторами и блокаторами кальциевых каналов (БКК). Эти препараты уменьшают потребность миокарда в кислороде за счет снижения частоты сердечных сокращений, артериального давления и/или оптимизации функции левого желудочка (ЛЖ). БКК были внедрены в клиническую практику еще в 1980-х гг., после чего в течение примерно четверти века перечень антиангинальных средств, и так довольно скромный, не пополнился. Серьезным прорывом в лечении стенокардии стало появление в середине 2000-х гг. инновационного препарата ранолозина.

Ранолозин (Ранекса) — наиболее новый антиангинальный и антиишемический препарат с уникальным механизмом действия и гемодинамической нейтральностью. В 2006 г. он был одобрен FDA для лечения хронической стабильной стенокардии и является первым представителем в своем классе.

Известно, что при таких патологических состояниях, как ишемия миокарда, гипертрофия левого желудочка, сердечная недостаточность, наблюдается пролонгация поздней фазы натриевого тока внутрь клетки во время реполяризации (поздний INa). Это приводит к избытку внутриклеточного натрия, чрезмерной активации реверсного режима натрий-кальциевого канала (выведение из клетки натрия и введение кальция) и, соответственно, перегрузке клетки кальцием. Результатом этого внутриклеточного ионного дисбаланса становятся механическая дисфункция миокарда (диастолическое напряжение стенки желудочков) и его электрическая нестабильность, приводящие к снижению коронарного кровотока, повышению потребности миокарда в кислороде и усугублению ишемии.

Ранолозин ингибирует позднюю фазу натриевого тока внутрь клетки (поздний INa), что вызывает снижение внутриклеточной концентрации натрия и перегрузки кальцием, то есть уменьшает выраженность внутриклеточного ионного дисбаланса при ишемии и предотвращает связанную с ним механическую и электрическую дисфункцию миокарда.

В многочисленных клинических исследованиях (MARISA, CARISA, ERICA и др.) была показана способность Ранексы безопасной и эффективно уменьшать выраженность и частоту приступов стенокардии, а также повышать толерантность к физической нагрузке у пациентов с симптоматической ИБС.

Дополнительные преимущества и новые перспективы применения ранолозина

Значительный интерес у врачей вызывает не только антиангинальное и антиишемическое действие ранолозина, но и его плейотропные эффекты, клиническое значение которых сложно переоценить.

Во-первых, несмотря на отмеченное на фоне приема ранолозина незначительное удлинение интервала QT, этот препарат не только не вызывает аритмии, но и, как показывают экспериментальные и клинические исследования, даже обладает антиаритмическим эффектом. Последний, по всей видимости, обусловлен ингибирующим влиянием препарата на поздний INa, а также модуляцией активности других ионных каналов (IKr, пик INa, ICaL, INa-Ca и IKs). Определенный вклад в нормализацию сердечного ритма может вносить и антиишемический эффект ранолозина.

Во-вторых, есть основания предполагать наличие у препарата способности улучшать функцию левого желудочка при сердечной недостаточности. Как уже было отмечено, избыток внутриклеточного кальция при ишемии приводит к дисфункции ЛЖ с увеличением диастолического напряжения стенки. Подавляя поздний INa, ранолозин способствует улучшению диастолической и систолической функции сердца.

И наконец, особого внимания заслуживает положительное влияние ранолозина на гликемический контроль при СД, что является не просто случайным клиническим наблюдением, а довольно перспективной практической возможностью.

Лечение стенокардии у больных СД: преодолели ли трудности?

При СД повышаются риск развития ИБС, частота и тяжесть эпизодов стенокардии. При этом, назначая лечение пациенту со стенокардией и СД, врач сталкивается с рядом трудностей. Так, приходится учитывать влияние сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистую систему и, наоборот, кардиоваскулярных средств на углеводный обмен, что, в частности, актуально для многих β -блокаторов.

Кроме того, у больных СД 2 типа нередко наблюдается большое количество сопутствующих заболеваний, многие из которых ассоциированы с пожилым возрастом и СД (ИБС, артериальная гипертензия, дислипидемия и др.). Такие пациенты нуждаются в постоянном приеме ряда лекарственных средств, включая сахароснижающие, антигипертензивные препараты, дезагреганты, статины и др. При этом большинство больных необходимо комбинированная терапия для контроля гликемии и артериального давления. Помимо этого, при длительном анамнезе СД необходимо лечение его хронических осложнений — нейропатии, нефропатии, ретинопатии и др. Таким образом, количество препаратов может достигать десяти и более. Это, безусловно, неудобно для пациента и негативно сказывается на его приверженности к лечению.

Полипрагмазия повышает риск как ошибок в дозировании и режиме приема лекарственных средств, так и полного отказа от некоторых или даже всех препаратов. И в первую очередь это затрагивает патогенетическую терапию, эффект которой не так очевиден для самого больного, как в случае симптоматических средств, при том, что оказывает значительно большее влияние на прогноз. Также с полипрагмазией связана проблема лекарственных взаимодействий, учесть которые при назначении 5-10 препаратов очень сложно. И наконец, финансово такая схема лечения оказывается как минимум накладной для многих пациентов.

Каким образом можно сократить количество препаратов? Прежде всего нужно отказаться от лекарственных

средств с недоказанной или сомнительной эффективностью. Также решением проблемы полипрагмазии является применение фиксированных комбинаций (что, однако, не исключает риска нежелательных лекарственных взаимодействий и делает менее гибким режим лечения). Еще одним эффективным методом борьбы с полипрагмазией у больных СД считается применение препаратов с многофакторным механизмом действия. Так, например, α -липоевая кислота воздействует на звенья патогенеза ряда осложнений СД, а не только нейропатии; фенофибрат, помимо гиполлипидемического действия, обладает доказанной эффективностью в лечении диабетической ретинопатии.

С этой точки зрения врачам, занимающимся ведением пациентов с СД, интересен ранолозин. Он продемонстрировал способность в значительной степени снижать уровень гликемии у больных СД. Другими словами, он дает возможность сократить количество сахароснижающих средств, отменив препарат второй или третьей линии, если позволяет гликемический контроль. Таким образом можно повысить удобство лечения и приверженность к нему пациентов. Вероятно, также можно сократить финансовые затраты, ведь многие сахароснижающие препараты второй и третьей линии являются достаточно дорогостоящими, но при этом сопоставимы с ранолозином по сахароснижающему эффекту.

Так, в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, посвященных изучению эффективности ранолозина у пациентов со стабильной стенокардией, была показана не только высокая антиангинальная активность препарата в подгруппе больных СД, но и способность этого лекарственного средства существенно снижать уровень гликозилированного гемоглобина. Например, в исследовании CARISA это снижение составило 0,48-0,7% (в зависимости от дозы препарата), в MERLIN — 0,6% и было статистически и клинически значимым. Вероятность достижения целевого уровня HbA_{1c} (<7%) у больных СД в исследовании MERLIN была достоверно выше в группе ранолозина по сравнению с плацебо (59 vs 49%; p=0,001). При этом важно отметить, что по сравнению с плацебо применение ранолозина не ассоциировалось с повышением частоты тяжелых гипогликемических эпизодов.

Точный механизм положительного влияния ранолозина на углеводный обмен еще не установлен. Есть предположение, что эффективное лечение стенокардии может повышать толерантность к нагрузкам и физическую активность, за счет этого улучшая контроль гликемии. Однако возможность столь значительного увеличения физической нагрузки, необходимого для такого снижения HbA_{1c}, у пожилых пациентов со стенокардией вызывает сомнения. Более вероятной является гипотеза о повышении глюкозозависимой секреции инсулина в β -клетках под действием ранолозина. Данные в ее пользу получены в экспериментальных работах, но еще требуют дальнейшего подтверждения.

Выводы

Ранолозин — первый ингибитор поздней фазы натриевого тока внутрь клетки, который предотвращает перегрузку кардиомиоцитов кальцием в условиях ишемии и/или сердечной недостаточности. Несколько масштабных контролируемых клинических испытаний продемонстрировали высокую эффективность препарата в уменьшении выраженности симптомов стенокардии и повышении толерантности к физической нагрузке, а также его безопасность у пациентов с ИБС. Благодаря уникальному механизму действия и гемодинамической нейтральности ранолозин может быть признан идеальным антиангинальным препаратом, поскольку титрование других средств этой группы (β -блокаторов, БКК, нитратов) в значительной степени ограничивается побочными эффектами (брадикардией, артериальной гипотензией, бронхиальной обструкцией).

Плейотропные эффекты препарата (положительное влияние на контроль гликемии, антиаритмическое действие, улучшение функции ЛЖ) открывают новые возможности в лечении пациентов с коморбидными состояниями. Так, на сегодняшний день ранолозин — оптимальный антиангинальный препарат у больных ИБС и стенокардией с сопутствующим СД, позволяющий не только уменьшить выраженность симптомов стенокардии и повысить качество жизни больного, но и оптимизировать гликемический контроль.