

# Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет

**Известно, что основной причиной смерти больных сахарным диабетом (СД) являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), прежде всего ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ). Так, трое из четырех пациентов с СД умирают от причин, связанных с развитием атеросклероза, в большинстве случаев (75%) от ИБС. В настоящее время доказано, что СД – один из основных факторов риска развития ИБС и ИМ, что позволяет рассматривать всех больных СД в качестве группы высокого риска развития ССЗ. Прогноз в отношении развития ССЗ у больных СД такой же, как у пациентов, перенесших ИМ и не страдающих СД.**

В отчете экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP) США пациенты с СД 2 типа по степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений и стратегии гиполипидемической терапии приравнены к больным с ИБС. В 2001 г. в США на основе результатов 7-летних исследований, проведенных в этой стране, а также в Финляндии (критерии АТР-III), было принято положение, согласно которому СД является фактором риска развития ИМ, эквивалентным ИБС.

Ухудшение прогноза у пациентов с ИБС и СД связано с метаболическими и проатерогенными изменениями, характерными для СД, а также с наличием таких факторов риска, как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, дислипидемия, заболевания почек, микроальбуминурия и др. Кроме того, у пациентов с СД, как правило, имеется сопутствующая патология (почечная недостаточность, заболевания периферических и церебральных сосудов), что также негативно влияет на прогноз основного заболевания. Перенесенный ИМ, ранее проведенное аортокоронарное шунтирование у пациентов с ИБС и СД повышают риск развития сердечной недостаточности и кардиогенного шока.

## Патогенетические особенности ИБС при СД

Ишемическая болезнь сердца у больных СД рассматривается как макроангиопатия коронарных сосудов. Макроангиопатия чаще всего является следствием ускоренного атеросклероза – атероматозного процесса, развивающегося раньше и прогрессирующего быстрее у больных СД по сравнению с общей популяцией. Помимо атеросклеротических изменений, в крупных артериях сердца выявляют кальциноз средней оболочки (склероз Менкеберга) и диффузный артериофиброз. Проспективные исследования, проведенные в Германии (1970–1985), показали, что смертность среди больных СД была в 2 раза выше по сравнению с таковой в контрольной группе, в 69,9% случаев ее причиной являлся атеросклероз коронарных сосудов. Наиболее грозным проявлением ИБС и основной причиной смерти таких больных является ИМ, высокий риск возникновения которого объясняется большой подверженностью атеросклеротических бляшек дестабилизации. При ангиографическом исследовании коронарных сосудов у больных СД с сочетанной нестабильной стенокардией выявили изъязвление бляшек у 93% больных, коронаротромбоз – у 94%, в то время как в общей популяции эти изменения верифицировались соответственно у 60% и у 55% пациентов. Установлено, что в возрасте от 35 до 55 лет от ИБС погибают 35% больных СД (в общей популяции 7–15%). Смертность на протяжении последующих 5 лет после перенесенного ИМ составляет 53,5% (у лиц без СД 23,3%). Повторные ИМ в течение этого же периода развиваются у 64% пациентов с СД.

Кроме того, высокая летальность от ИМ объясняется часто возникающими осложнениями, такими как кардиогенный шок, левожелудочковая недостаточность, аневризма, тромбоэмболия,

нарушение ритма сердца и проводимости, а также возникновение повторных ИМ (у 18,9% больных СД 2 типа и у 10,8% пациентов без него).

Установлено, что основной причиной летального исхода острого ИМ у больных СД являются фибрилляция желудочков и кардиогенный шок (72,2%). Отек легких при ИМ у больных СД развивается в 3 раза чаще по сравнению с общей популяцией.

СД 2 типа сопровождается гиперлипидемией, АГ, гиперинсулинемией, дисфункцией эндотелия и тромбоцитозом, нарушением коагуляции. Каждый из этих патологических процессов является фактором риска атеросклероза и ИБС, а в комплексе опасность их возникновения увеличивается в несколько раз.

Дисфункция адипоцитов, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипергликемия и дислипидемия, наблюдающиеся при СД, запускают каскад гемодинамических, нейрогуморальных, иммуновоспалительных реакций, которые являются плацдармом для атеросклеротического поражения сосудов различной локализации с клинической манифестацией в виде ИБС, цереброваскулярной патологии.

Дислипидемия, являясь основным фактором риска атеросклероза при СД, имеет ряд особенностей. Изменения липидного спектра крови носят количественный и качественный характер и связаны с типом диабета. Для больных СД 1 типа характерно увеличение концентрации триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), при этом уровень липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) может быть в пределах нормы или незначительно увеличенным. У больных СД 2 типа формируется липидная триада.

Установлено, что у 35% больных ИБС уровень общего ХС и ХС ЛПНП не повышен, однако у них может наблюдаться увеличение содержания в крови наиболее атерогенных субфракций ЛПНП (маленьких плотных частиц ЛПНП), что сочетается с увеличением концентрации ТГ и снижением ХС ЛПВП.

Основу патогенеза дислипидемии составляет усиленная мобилизация свободных жирных кислот из периферических адипоцитов в печень, где на фоне снижения активности фермента липопротеидлипазы, которая расщепляет липопротеиды и насыщенные ТГ, они являются субстратом для образования ЛПОНП.

Существенную роль в патогенезе дислипидемии при СД 2 типа играет постпрандиальная липемия (ПЛ), обусловленная задержкой клиренса триглицерид-насыщенных частиц после пищевой нагрузки жирами. Нарушение обратного транспорта липидов на фоне ПЛ ведет к усиленной мобилизации эфиров ХС в сосудистую стенку и формированию атерогенных пенных клеток. ПЛ способствует раннему проявлению атеросклероза, в частности утолщению комплекса интима-медиа у больных СД. Толщина комплекса интима-медиа у пациентов с СД без ИБС эквивалентна таковой у больных без диабета с симптомами ИБС.

До сих пор нет единой точки зрения в отношении патофизиологических отличий в развитии атеросклероза при СД и без такового. Имеющиеся данные указывают на то, что диабетический атеросклероз – это результат процессов, подобных тем, которые происходят при недиабетическом атеросклерозе, но ускоренных и усиленных. Вместе с тем некоторые метаболические нарушения являются специфическими для СД, например гипергликемия. Специфические для диабета процессы потенцируют механизмы, свойственные недиабетическому атеросклерозу. Однако соотношение этих звеньев патогенеза атеросклероза при диабете до конца неясно.

Выделяют пять составляющих патогенеза атеросклероза при СД:

- метаболический, включающий гипергликемию, дислипидемию, инсулинорезистентность;
- оксидативный стресс и гликирование белков крови (повышенное образование свободных радикалов, снижение антиоксидантной защиты, образование избыточного количества конечных продуктов гликирования);
- эндотелиальная дисфункция (нарушение синтеза и биодоступности оксида азота, связанное с метаболическими нарушениями);
- воспаление (повышенная экспрессия цитокинов, образование избыточного количества растворимых липопротеинсодержащих иммунных комплексов – важный фактор риска именно при СД);
- нарушения в системе гемостаза, характеризующиеся гиперкоагуляцией и депрессией фибринолиза (повышение концентрации фибриногена, гиперэкспрессия ингибитора активатора плазминогена-1, активация тромбоцитов), что способствует внутрикоронарному тромбозу.

Установлено, что у больных с высоким уровнем глюкозы в крови натощак и после нагрузки отмечается более высокая смертность от ССЗ. Бессимптомная гипергликемия, особенно у женщин, является существенным фактором риска ИБС. Ускорение атероматозного процесса в сосудистой стенке под влиянием гипергликемии реализуется через развитие генерализованной дисфункции эндотелия сосудов и усиление окислительного стресса.

Агрессивное действие гипергликемии приводит к формированию диабетической ангиопатии, что связано с активацией фермента протеинкиназы С (ПКС), который в норме регулирует сосудистую проницаемость, контрактильность, процессы пролиферации клеток, синтез веществ базальной мембраны сосудов, активность тканевых факторов роста. Гиперактивация этого фермента повышает сосудистый тонус, вызывает агрегацию форменных элементов крови и активирует тканевые факторы роста, утолщает базальную мембрану. Токсическое влияние глюкозы проявляется также активацией процессов гликирования белков. При этом повреждаются белковые компоненты клеточных мембран, белки системы циркуляции, что нарушает транспортные, метаболические и другие витальные процессы в организме. Под влиянием высоких концентраций глюкозы образуются



С.Т. Зубкова

кетоальдегиды свободных радикалов, обуславливая развитие окислительного и метаболического стресса. Токсическое действие глюкозы реализуется также превращением ее в сорбитол (под влиянием активированного фермента альдозоредуктазы), преобразующийся во фруктозу под влиянием сорбитолдегидрогеназы. И сорбитол, и фруктоза повышают осмолярность цитозоля клеток, что ведет к их отеку и деструкции, которые усугубляют нарушение поступления глюкозы в клетку. Таким образом, развивается «голод среди изобилия» и усиливается энергодефицит.

В многочисленных исследованиях доказана не менее важная роль постпрандиальной гипергликемии в патогенезе атеросклероза и ИБС. Так, в исследовании DECODE было доказано, что постпрандиальная гипергликемия является независимым фактором риска, причем более значительным, чем уровень гликированного гемоглобина. Связь между колебаниями гликемии после еды и риском развития сердечно-сосудистых осложнений также подтверждена в ряде других проспективных рандомизированных исследований (UKPDS, DIGAMI), продемонстрировавших возрастание частоты развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности по мере снижения толерантности к углеводам. Результаты исследования DIS показали, что гипергликемический пик, возникающий после приема пищи, является следствием выпадения ранней фазы секреции инсулина у больных СД и тесно коррелирует с риском смерти от ССЗ.

Влияние гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на развитие атеросклероза в значительной степени связано с воздействием на процессы свертывания крови. Отмечаются нарушения в системе гемостаза, характеризующиеся гиперкоагуляцией и депрессией фибринолиза, что способствует внутрикоронарному тромбозу. Кроме того, выявляется повреждение эндотелия и его дисфункция.

Независимым фактором риска ИБС при СД, значение которого подтверждено в крупном проспективном исследовании (M. Soinio, J. Marniemi, M. Laakso et al., 2006), является С-реактивный белок (СРБ). По данным наблюдения за 1045 больными СД 2 типа на протяжении 7 лет, установлено, что повышенный уровень СРБ (>3 мг/л) является предиктором смерти от ИБС независимо от возраста, пола, уровня холестерина, продолжительности диабета, гликемии, гипертензии, индекса массы тела.

ИБС возникает преимущественно у больных СД 2 типа и пациентов, страдающих СД 1 типа длительное время, у 76% пациентов сопровождается АГ, у 85% – избыточной массой тела, у 83% больных регистрируется преобладание холинергического влияния, угнетение автоматизма



синусового узла, замедление атриовентрикулярной проводимости. Выявлено, что сочетание СД с АГ увеличивает риск и ускоряет развитие ИБС, нефропатии и ретинопатии.

При сочетании АГ и СД в 2-4 раза возрастает риск развития макро- и микрососудистых осложнений (ИБС, сердечная недостаточность, инсульт и ретинопатия). Согласно современной шкале оценки риска развития ССЗ у пациентов с различной стадией и степенью АГ и СД даже при нормальном артериальном давлении (АД) и высоком нормальном АД (130-139/85-89 мм рт. ст.) отмечается высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии, сопоставимый с таковым у лиц с АД выше 180/110 мм рт. ст., но без СД.

Вместе с тем установлено, что риск развития АГ как у мужчин, так и у женщин тесно связан с уровнем гликемии. Выявлено, что при проведении теста на толерантность к глюкозе у пациентов с уровнем гликемии на 90-й минуте теста, равным 10-13 ммоль/л, в течение последующих 3-8 лет наблюдения риск развития АГ был выше на 25-40% по сравнению с теми, у кого этот показатель соответствовал 5-8 ммоль/л. Доказано, что у больных СД показатели гликемии должны поддерживаться в рамках целевых значений: гликированный гемоглобин – 7%, гликемия натощак – 5,0-7,2 ммоль/л, постпрандиальная гликемия – менее 10 ммоль/л.

Предиктором высокого уровня смертности у пациентов с СД и маркером генерализованной эндотелиальной дисфункции является микроальбуминурия. Доказано, что, чем выше уровень альбуминурии у больных с СД, тем ниже их выживаемость.

#### Клинические особенности ИБС при СД

При СД возможно возникновение различных форм ИБС, как болевых, так и безболевых. Клинически ИБС может проявляться приступами стенокардии, которые в начальной стадии возникают при физическом или эмоциональном напряжении (стенокардия напряжения). При прогрессирующем атеросклерозе коронарных артерий возникает стенокардия покоя.

Термин «безболевая (или немая) ишемия миокарда» (БИМ) был введен в 1950 г. после сообщения Р. Wood об отсутствии ангинозной боли у 26 из 100 обследованных пациентов. По определению R.F. Cohn (1987), БИМ – это объективное проявление ишемии миокарда, устанавливаемое путем прямого или непрямого измерения функции левого желудочка, перфузии, метаболизма или электрической его активности, не сопровождающееся ангинозной загрудинной болью либо ее эквивалентами.

ИБС у больных СД имеет следующие клинические особенности:

- раннее развитие и тяжелое течение;
- одинаковая частота у мужчин и женщин;
- в 3,5 раза чаще встречается атипичная стенокардия, проявляющаяся одышкой, потливостью, тошнотой, болью в животе и т.д.;
- в 3 раза чаще наблюдается вазоспастическая стенокардия;
- отмечается высокая частота безболевых форм ИБС и ИМ (у 10-25% больных), приводящих к высокому риску внезапной смерти;
- высокая частота развития постинфарктных осложнений, смертность от которых в остром (10 дней) и подостром (4-8 недель) периодах в 2 раза превышает таковую у лиц без СД;
- большая частота и выраженность различных факторов риска, их сочетанность;
- наличие метаболической кардиомиопатии в сочетании с автономной кардиомиопатией и микроциркуляторными

изменениями, которые предшествуют развитию ИБС, ускоряют ее прогрессирование и отягощают ее течение развитием сердечной недостаточности и возникновением тяжелых и фатальных аритмий.

При СД стенокардия и БИМ чаще развиваются в ответ на ортостаз, когда резко падает АД вследствие нарушения иннервации периферических сосудов из-за развития периферической полинейропатии.

Безболевою формой ИМ у больных СД объясняют переходящими нарушениями метаболизма, перфузии и электрической активности миокарда, связанной с автономной кардиомиопатией, которые не проявляются приступами стенокардии или ее эквивалентами в виде нарушения сердечного ритма или развития сердечной недостаточности.

#### Диагностика

Диагностика ИБС у больных СД согласно рекомендациям Европейской диабетической ассоциации должна включать в обязательном порядке ежегодную оценку наличия и выраженности факторов риска. Установлено (исследование MRFIT), что при одинаковой выраженности каждого из классических факторов риска (АГ, дислипидемия, курение, генетическая предрасположенность, микроальбуминурия) заболеваемость сердечно-сосудистой патологией у пациентов с СД в 3-4 раза выше, чем у лиц без СД.

Диагностика ИБС может быть реализована с помощью инструментальных методов, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки: ЭКГ, суточный мониторинг ЭКГ, эхокардиография (М-одномерный, В-двумерный режимы и спектральная доплеровская методика), стресс-эхокардиография, радиоизотопные методы, МРТ, фотонно-эмиссионная томография.

Согласно консенсусу Американской диабетической ассоциации и Американской кардиологической коллегии (1998) больным СД рекомендуется проведение следующих тестов: велоэргометрических, фармакологических (проба с дипиридамолом), эхокардиографических (добутиновая проба); радиоизотопных (сцинтиграфия миокарда) и др. Показаниями для их проведения являются:

- наличие любой кардиальной симптоматики;
- наличие инфарктоподобной или ишемической кривой на ЭКГ;
- облитерирующее поражение сонных или периферических артерий;
- гиподинамия, возраст старше 35 лет в случае планирования программ физических тренировок;
- наличие двух или более факторов риска ССЗ (гиперхолестеринемия, увеличение ХС ЛПНП, снижения ХС ЛПВП, АД выше 140/90 мм рт. ст., курение, отягощенный семейный анамнез по ИБС, альбуминурия).

Для диагностики и прогноза ИБС у больных СД без риска осложнений, вызываемых тестами с физической нагрузкой, может быть использована электронно-лучевая компьютерная томография, специфичность и чувствительность которой составляет 85-90% в зависимости от показателя кальцификации артерий.

#### Принципы лечения ИБС при СД

Профилактика ИБС при СД должна быть многофакторной и включать модификацию образа жизни (изменение режима питания, исключение курения, увеличение физических нагрузок), контроль гликемии, АД, липидов крови, антиагрегантную терапию.

Медикаментозное лечение ИБС при СД должно преследовать две цели – во-первых, снижение влияния доказанных факторов риска (гипергликемия, дислипидемия, АГ, нефропатия), во-вторых, проведение непосредственной терапии ИБС, что доказано в многочисленных

многоцентровых исследованиях. В исследовании Steno-2, проведенном в Дании, показано, что комплексный подход в лечении позволяет снизить риск развития ССЗ на 53%, а микрососудистых осложнений – на 58-63%.

Лечение ИБС в настоящее время включает назначение препаратов трех классов:

- гиполипидемические препараты – статины, фибраты, никотиновая кислота (уровень доказательств IA);
- антитромботические препараты – ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрель (уровень доказательств IA);
- антиангинальные препараты, действие которых направлено на снижение потребления кислорода или увеличение доставки кислорода кардиомиоцитам – бета-адреноблокаторы, нитраты, блокаторы кальциевых каналов.

В последнее десятилетие в клиническую практику терапии ИБС внедряют кардиопротекторы – препараты, которые ликвидируют нарушения клеточного метаболизма, ионного гомеостаза и функций мембран кардиомиоцитов, предупреждая развитие необратимых процессов в миокарде. Эффективностью метаболических препаратов триметазидина и ралнолазина доказана (класс IB, 2006), и их назначение рекомендовано Европейским кардиологическим обществом при стабильной стенокардии в качестве дополнительного средства.

При выборе бета-блокаторов рационально применение селективных препаратов, которые в меньшей степени усугубляют нарушение обмена глюкозы, чем неселективные. Доказано, что такие препараты, как карведилол и небиволол, не оказывают отрицательного влияния на чувствительность тканей к инсулину и не ухудшают углеводный обмен. В многоцентровом исследовании COMET показано, что при применении карведилола, обладающего бета- и альфа-блокирующим и антиоксидантным действием, снизился риск развития ИМ и инсульта на 25% и общий показатель смертности при СН.

Для больных СД важным является применение ранней и активной терапии статинами, учитывая наличие особенностей комбинированной атерогенной дислипидемии. В исследовании HPS установлено, что снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л (40 мг/дл) уменьшает риск развития серьезных сосудистых осложнений на одну треть в течение 5 лет лечения. Терапию статинами рекомендуют начинать взрослым больным СД без ССЗ, когда уровень общего холестерина составляет >3,5 ммоль/л. Считается необходимым назначение статинов всем больным СД 1 типа старше 40 лет, учитывая высокий риск развития у них ССЗ. Пациентам в возрасте 18-39 лет с СД 1 или 2 типа терапию статинами рекомендуется начинать лишь при наличии таких факторов риска, как нефропатия, ретинопатия, АГ, гиперхолестеринемия, признаки метаболического синдрома или отягощенный семейный анамнез. При этом необходимо достижение следующих целевых уровней липидов: общий ХС плазмы <5 ммоль/л, ХС ЛПНП <3 ммоль/л. Для больных СД с ССЗ: общий ХС должен составлять <4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л. Эффективность статинов в снижении риска ССЗ и смертности у больных СД при первичной и вторичной профилактике доказана во многих многоцентровых исследованиях (HPS, ASCOT-LLA, CARE, 4S, LIPID, ALLHAT-LLT, JUPITER) и объясняется не только их липидкорректирующими свойствами, но и плейотропным действием (улучшение барьерной функции эндотелия, антиишемический и вазодилатирующий эффект, стабилизация атеросклеротической бляшки, противовоспалительный, антитромботический эффект, влияние на атерогенез), которые реализуются в различные сроки (на протяжении от 6 дней до 6 месяцев) их приема.

В последние годы показано, что наиболее эффективными препаратами среди статинов являются аторвастатин и розувастатин. Результаты исследования CARDS продемонстрировали, что применение аторвастатина у больных СД приводит к снижению общей смертности и заболеваемости на 37%, снижение риска развития острого коронарного синдрома наблюдается у 36% пациентов. Розувастатин в стандартной дозе 10 мг/сут способствовал снижению ХС ЛПНП более чем на 2 ммоль/л. Указанные статины повышают уровень ХС ЛПВП, снижение которого является независимым фактором повышенного кардиоваскулярного риска. Благоприятные эффекты ЛПВП связывают с их способностью удалять холестерин из клеток и присущими им противовоспалительными, антиоксидантными и антитромботическими свойствами, улучшающими эндотелиальную функцию, что тормозит развитие атеросклероза и таким образом уменьшает сердечно-сосудистый риск.

Способностью повышать уровень ХС ЛПВП наряду со снижением ТГ обладают фибраты (гемфиброзил, фенофибрат) и никотиновая кислота. В настоящее время изучается возможность использования комбинации этих препаратов со статинами.

Важной целью лечения больных СД является устранение одного из факторов риска ССЗ – АГ – путем достижения целевого уровня АД, что позволит в значительной мере снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. По данным результатов многочисленных крупномасштабных исследований, достижение целевого уровня АД приводит к снижению риска ИБС на 22%, хронической сердечной недостаточности – на 18-20%. Результаты исследования UKPDS продемонстрировали, что у больных СД 2 типа достижение целевого уровня АД 130/80 мм рт. ст. более существенно снизило риск макро- и микрососудистых осложнений, чем достижение целевого уровня гликемии. Исследование SHEP (1994) позволило сделать вывод о том, что снижение АД независимо от применяемого препарата является важным фактором улучшения прогноза. Клинические исследования показали, что у больных СД с сочетанной АГ и высоким сердечно-сосудистым риском в 9 из 10 случаев для достижения целевого уровня АД необходима комбинированная антигипертензивная терапия. Наиболее перспективной группой лекарственных препаратов являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которые, помимо гипотензивного эффекта, улучшают чувствительность тканей к инсулину, и блокаторы рецепторов ангиотензина II, способные улучшать обмен глюкозы.

Цель антитромботической терапии заключается в снижении частоты внутрисосудистого тромбоза. Центральное место в антитромботической терапии на основе доказательной базы занимают АСК и клопидогрель, а также их комбинация. Клопидогрель – представитель группы тиенопиридинов, необратимо блокирует связывание АДФ с тромбоцитарными пуриновыми АДФ-рецепторами P2Y<sub>12</sub>. В результате нарушается процесс активации GPIIb/IIIa-рецепторов и агрегация тромбоцитов. Механизм действия АСК в малых дозах заключается в инактивации циклооксигеназы 1 типа (ЦОГ-1) тромбоцитов, в результате чего нарушается синтез тромбоксана А<sub>2</sub> – сильного проагрегантного и сосудосуживающего фактора. Под влиянием препаратов тромбоцит теряет способность к агрегации до конца своей жизнедеятельности (что составляет 9-11 суток). Комбинированное использование двух препаратов приводит к одновременной блокаде как АДФ-, так и ЦОГ-зависимой агрегации тромбоцитов.