

Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения

Ан. А. Александров, И.З. Бондаренко, С.С. Кухаренко,
М.Н. Ядрихинская, И.И. Мартыанова, Ю.А. Соляник,
Е.Н. Дроздова, А.Ю. Майоров

Кардиологическое отделение Эндокринологического научного центра
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Смертность от ИБС в популяции лиц, страдающих сахарным диабетом 2 типа (СД 2), продолжает расти во всем мире, несмотря на постоянное увеличение расходов на лечение и профилактику сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом.

Высокий риск сосудистых осложнений при СД 2 типа дал основание Американской кардиологической ассоциации причислить диабет к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Кардиологическое отделение, главной целью которого является поиск путей снижения сердечно-сосудистой смертности у больных сахарным диабетом, было создано в ЭНЦ РАМН в 1997 г. Опыт, накопленный сотрудниками ЭНЦ РАМН Е. Л. Килинским, Л. С. Славиной, Э. С. Маилян в области кардиологии, был обобщен в 1979 г. в монографии «Сердце при эндокринных заболеваниях», которая в течение долгого времени оставалась настольной книгой практических врачей нашей страны, где описывались варианты клинического течения кардиологической патологии.

Лидирующее положение ЭНЦ РАМН в разработке проблем сахарного диабета в России нашло свое отражение в создании в рамках ЭНЦ РАМН современного кардиологического отделения, специализирующегося на проблемах кардиальной патологии больных сахарным диабетом. По мнению инициатора этого проекта акад. РАН и РАМН И.И. Дедова, огромные финансовые и административно-кадровые проблемы при создании отделения должны окупиться эффективной разработкой новых современных способов диагностики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС) у больных сахарным диабетом.

В настоящее время хорошо известно, что у больных сахарным диабетом стенокардия, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность и другие проявления коронарного атеросклероза встречаются значительно чаще, чем у лиц без сахарного диабета. При исследовании лиц старше 45 лет было выявлено, что при наличии СД 1 типа вероятность развития у пациентов ИБС возрастает в 11 раз по сравнению с больными без диабета.

Сахарный диабет оказывает весьма сложное и многогранное влияние на состояние сердца (рис. 1). Клинические и экспериментальные исследования продемонстрировали большую роль в формировании клинической картины заболевания специфических нарушений энергетического обмена в миокар-

диальных клетках сердца. Клиническое использование позитрон-эмиссионной томографии обнаружило, что выраженное снижение резерва коронарного кровотока у больных сахарным диабетом в значительной мере связано с повреждением микрососудистого русла.

Однако высокий уровень кардиальной летальности при СД 2 типа связывают, в первую очередь, с ускоренным развитием атеросклероза крупных эпикардиальных коронарных артерий сердца. Оказалось, что диабетическая дислипидемия, главной характеристикой которой является гипертриглицеридемия, способствует формированию в интима коронарных сосудов большого количества легко разрывающихся атеросклеротических бляшек. Эта характерная особенность атеросклеротического процесса при выраженных нарушениях углеводного обмена привела к формированию представления о сахарном диабете как болезни «взрывающихся» бляшек.

Нестабильная, склонная к разрывам атеросклеротическая бляшка в настоящее время рассматривается как ключевой механизм развития острого коронарного синдрома в виде нестабильной стенокардии или острого инфаркта миокарда. Острый инфаркт миокарда является причиной смерти у 39% больных сахарным диабетом. Смертность в течение года после первого инфаркта миокарда достигает 45% у больных диабетом мужчин и 39% женщин, что значительно превышает соответству-



Рис. 1. Схема развития «диабетического» сердца.

ющие показатели (38% и 25%) у лиц без сахарного диабета. До 55% больных сахарным диабетом погибает в течение 5 лет после острого инфаркта миокарда по сравнению с 30% среди больных без диабета, а повторный инфаркт развивается у больных диабетом на 60% чаще, чем у больных без диабета. У больных сахарным диабетом, перенесших инфаркт миокарда, летальность почти в 2 раза выше, а застойная сердечная недостаточность развивается в 3 раза чаще по сравнению с популяцией больных без сахарного диабета.

Необходимость ранней диагностики ИБС у больных сахарным диабетом определяется исключительно тяжелым её течением и стабильно высокой летальностью. Стремительное ухудшение течения ИБС у больных сахарным диабетом вскоре после клинической манифестации сердечно-сосудистых поражений позволяет говорить о длительном периоде бессимптомного прогрессирования коронарного атеросклероза у основной массы больных сахарным диабетом. Однако при сахарном диабете существуют объективные трудности ранней диагностики ИБС.

В обычной популяции больных общепринятая тактика диагностики ИБС ориентирована на наличие, частоту и интенсивность боли — основной критерий наличия и тяжести ишемической болезни сердца. Данными многих аутопсийных, эпидемиологических и клинических исследований подтверждено, что подобная тактика не применима у пациентов с сахарным диабетом. Помимо стереотипных приступов стабильной стенокардии, при сахарном диабете широко распространены неклассические варианты течения коронарного атеросклероза — безболевые и атипичные формы ИБС.

Для атипичного течения ИБС у больных сахарным диабетом характерно наличие жалоб, связанных с физической нагрузкой, таких как одышка, кашель, гастроинтестинальные явления (изжога, тошнота), выраженное утомление, не расцениваемые как признаки стенокардии или ее эквивалентов. Дифференциальная диагностика при таких жалобах у больного сахарным диабетом представляется весьма затруднительной и возможна только при верификации специальными диагностическими тестами.

Безболевая форма ишемической болезни сердца, более часто именуемая в литературе как «безболевая ишемия миокарда», представляет собой объективно выявляемые преходящие нарушения перфузии миокарда, не сопровождающиеся стенокардией или ее эквивалентами.

Феномен широкой распространенности асимптомного течения ИБС у больных сахарным диабетом впервые был описан в 1963 г. R.F. Bradley и J.O. Partamian, которые по данным аутопсии обнаружили у значительной части больных диабетом, умерших от первого острого инфаркта миокарда, при-

знаки по крайней мере одного ранее перенесенного инфаркта миокарда.

Данные литературы о распространенности безболевой ишемии миокарда у больных сахарным диабетом достаточно противоречивы.

В исследовании Waller и соавт. до 31% больных сахарным диабетом без прижизненных проявлений ИБС имели по данным морфологии выраженное стенозирование по крайней мере одной коронарной артерии. R.F. Bradley и J.O. Partamian выявили признаки ранее перенесенных безболевых инфарктов миокарда приблизительно в 43% вскрытий.

По данным выборочных эпидемиологических и клинических исследований частота встречаемости безболевой ишемии колеблется от 6,4 до 57%, в зависимости от критериев отбора больных и чувствительности использованных диагностических методов, вследствие различных методических подходов к исследованию и обработке материала.

В кардиологическом отделении ЭНЦ РАМН для ранней диагностики ИБС у больных СД 2 типа мы используем стресс-эхокардиографическое тестирование. Одновременно мы исследуем спироэргометрические показатели для прямой фиксации анаэробного порога нагрузки, свидетельствующего о достижении диагностически значимого уровня теста.

Нами обнаружено, что у больных СД 2 типа с высоким риском ИБС стресс-эхокардиография позволяет более чем в 1,5 раза (32,4% против 51,4%) увеличить выявляемость безболевых форм ИБС по сравнению со стандартным стресс-тестом. С помощью стресс-эхокардиографии мы смогли выявить ИБС даже у тех больных, у которых отсутствовали характерные изменения на ЭКГ при максимальном уровне нагрузки. Подобное может иметь место только в том случае, если чувствительность ЭКГ в отношении выявления ишемии по каким-либо причинам снижена. В этом случае может помочь эхокардиография, которая фиксирует наличие ишемии при появлении дискинезии отдельных участков миокарда. Так, у 19% больных сахарным диабетом с высоким риском ИБС, но без ее клинических проявлений была обнаружена ишемическая болезнь сердца, которая не только протекала в безболевой форме, но и не имела негавивных признаков на ЭКГ.

Таким образом, по нашим данным, к особенностям ИБС при сахарном диабете можно отнести высокую частоту ЭКГ-негативных форм ИБС. По-видимому, это связано с нарушением механизма формирования трансмембранного потенциала действия в кардиомиоцитах при сахарном диабете. В физиологических условиях основная причина формирования трансмембранного потенциала действия заключается в изменении баланса между внутриклеточными и внеклеточными концентрациями ионов натрия и калия. При сахарном диабете нарушения обмена

глюкозы в миокарде наиболее быстро проявляются в нарушениях ионного гомеостаза миокардиальной клетки. В диабетическом миокарде постоянно выявляется подавление Ca^{2+} ионного насоса саркоплазматического ретикулума, Na^+/K^+ -помпы, сарколеммального Ca^{2+} насоса и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена, ведущие к выраженному переизбытку кальция внутри диабетического миокарда.

В изменение ионных потоков в кардиомиоците вносят свою лепту и сахароснижающие препараты, в первую очередь сульфаниламиды. Известно, что препараты сульфаниламиды блокируют калиевые АТФ-зависимые каналы в мембране клеток разных тканей, в том числе и в сердце. В настоящее время известно, что изменение активности K^+ АТФ-зависимых каналов напрямую связано со смещением сегмента ST выше или ниже изолинии при ишемии миокарда.

Нам удалось обнаружить зависимость электрокардиографических признаков ишемии от степени компенсации сахарного диабета. Была выявлена достоверная отрицательная взаимосвязь глубины депрессии сегмента ST с уровнем гликированного гемоглобина ($r=-0,385$, $p=0,048$). Чем хуже был компенсирован сахарным диабетом, тем меньше находили отражение на ЭКГ типичные для ишемии изменения.

Бессимптомный характер ишемии миокарда регистрируется более чем у 1/3 больных диабетом с доказанной ИБС, что позволило координационному комитету Американской кардиологической ассоциации в целях выявления ИБС у больных сахарным диабетом рекомендовать в качестве первого обязательного этапа проведение электрокардиографического стресс-теста. По нашему мнению, при наличии клинической картины стенокардии напряжения или ее аналогов диагноз ИБС у большинства подобных больных сахарным диабетом действительно может быть подтвержден с помощью стандартного ЭКГ-стресс-теста. У больных сахарным диабетом с отсутствием клинической и электрокардиографической картины ИБС для ранней диагностики ишемии миокарда необходимо уже на первом этапе обследования использовать стресс-эхокардиографию. Отсутствие клинической картины ИБС не должно снижать настороженность врача в отношении этого заболевания у больных СД 2 типа, так как безболевого формы ИБС могут быть обнаружены у 34-51% больных СД 2 типа с двумя и более факторами риска ИБС.

Данные о влиянии сахароснижающей терапии на диагностику и течение ИБС у больных сахарным диабетом ставят вопрос о выборе наиболее адекватных лекарственных средств у больных СД 2 типа, страдающих ишемической болезнью сердца. Особенно пристальное внимание исследователей при-

влекают кардиальные эффекты сульфаниламидов. Последствия применения препаратов сульфаниламиды свидетельствуют о том, что с точки зрения сердечно-сосудистых эффектов сульфаниламиды не могут рассматриваться как однородная группа и это необходимо учитывать при прогнозировании их терапевтического применения. Замечено, что сердечно-сосудистая активность препаратов сульфаниламиды не обязательно коррелирует с величиной их сахароснижающего эффекта.

В отделении кардиологии ЭНЦ РАМН была поставлена цель оценить влияние приема новой генерации сахароснижающих препаратов сульфаниламиды на ишемический порок сердца у больных СД 2 типа с коронарной болезнью сердца. Было обнаружено, что через 30 дней монотерапии глимепиридом уровень поглощения кислорода (МЕТ), достигнутый больными на пике физической нагрузки, был достоверно выше, чем до его приема. Отмена препарата сопровождалась достоверным снижением пикового поглощения кислорода (рис. 2).

Улучшение показателей «ишемического порога» у больных СД 2 типа с ишемической болезнью сердца под влиянием сульфаниламидов новой генерации не было связано с изменением степени компенсации углеводного обмена. Это позволяло рекомендовать эту группу сульфаниламидов как наиболее адекватный выбор для компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом с ИБС. В 2003 г., когда эти материалы были доложены на конгрессе IFD в Париже, подобная точка зрения отражала только позицию кардиологического отделения ЭНЦ. На конгрессе IFD в 2005 г. в Афинах аналогичную точку зрения в отношении сульфаниламидов новой генерации высказали ведущие исследователи Великобритании, Дании и других европейских стран.

Безболевая ишемия миокарда, характерная для больных сахарным диабетом, требует проведения соответствующей терапии. До последнего времени



Рис. 2. Метаболический эквивалент при проведении стресс-теста на фоне сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа с ИБС.



Рис. 3. Инсулинорезистентность (по результатам клэмп-теста) у больных СД 2 типа и ИБС при переходе с атенолола на небиволол.

выбор адекватных препаратов при сахарном диабете был ограничен.

Так, β -блокаторы, доказавшие свою эффективность в предупреждении внезапной коронарной смерти, традиционно имели ограниченное применение у больных сахарным диабетом благодаря ранее опубликованным данным о негативном их влиянии на липидный профиль и секрецию инсулина. Появление новых лекарственных средств в группе β -блокаторов создает предпосылки для расширения их безопасного использования у лиц, наиболее чувствительных к их метаболическим эффектам. Особый интерес представляет использование у больных сахарным диабетом селективного β -блокатора, модулирующего активность эндотелиального оксида азота. В ЭНЦ РАМН впервые в России оценили роль метаболических эффектов суперселективной блокады β -адренорецепторов с NO-модулирующей активностью (небиволол, Берлин-Хеми) в формировании функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у больных СД 2 типа. Было обнаружено, что использование суперселективного β -адреноблокатора с NO-модулирующей активностью достоверно уменьшает уровень триглицеридов в крови больных сахарным диабетом. При этом у большинства больных отмечалось снижение инсулинорезистентности по результатам повторных клэмп-тестов (рис. 3).

В рамках этого исследования впервые было обна-

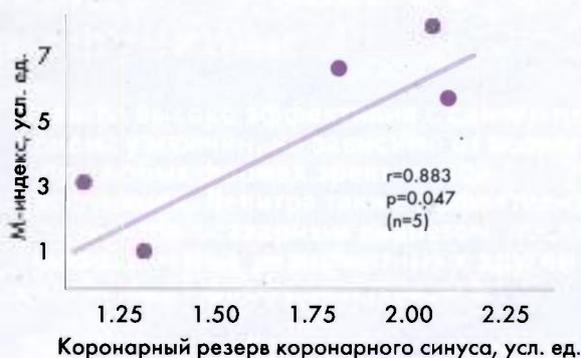


Рис. 4. Взаимосвязь показателей коронарного резерва с индексом инсулинорезистентности у больных СД 2 типа и ИБС на фоне приёма небиволола.

ружено, что уменьшение инсулинорезистентности при приеме небиволола сопровождалось достоверным ростом резерва коронарного кровообращения этих больных (рис. 4).

Полученные данные позволили предложить схему вероятного метаболического воздействия суперселективного α -адреноблокатора с NO-модулирующей активностью на показатели липидного и углеводного обмена у больных СД 2 типа (см. схему).

Схема снижения инсулинорезистентности и гипертриглицеридемии под воздействием небиволола у больных СД 2 типа



Комплекс прогностически благоприятных сдвигов при приеме небиволола позволил рекомендовать его в качестве препарата первого выбора у больных СД 2 типа с сопутствующей ИБС.

В настоящее время в стандартную схему лечения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом кроме β -блокаторов входят гиполлипидемические средства (статины и фибраты), ингибиторы АПФ, цитопротекторы и антитромбоцитарные препараты. Многие аспекты их применения требуют дальнейших исследований. В отношении статинов необходимо уточнить, насколько действительно эффективны эти препараты в повышении микрососудистого коронарного резерва. Ингибиторы АПФ привлекают внимание своими свойствами по снижению инсулинорезистентности. Цитопротекторы (предуктал), по-видимому, могут не только оптимизировать энергетический обмен в условиях «метаболической» ишемии, но и активно защищают миокард, воздействуя на внутриклеточные сигнальные системы, что может значительно расширить спектр их клинического применения. Перспективы антитромбоцитарной терапии связаны в первую очередь не с внедрением новых препаратов, а в последова-

тельном применении на практике уже имеющихся знаний. Малые дозы кишечнорастворимого инсулина (Аспирин-Кардио® 100), прекрасно зарекомендовавшие себя в первичной и вторичной профилактике ИБС у больных сахарным диабетом и показанные примерно 90% таких больных, до сих пор непозволительно редко используются в их лечении.

Поиски решения проблем сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета – это не только разработка новых методов диагностики и лечения; это повседневное и кропотливое использование накопленных навыков в практической работе с каждым больным.

Литература

1. American Diabetes Association. Management of Dyslipidaemia in Adults with Diabetes. //Diabetes Care 21: 170-182, 1998.
2. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. Circulation 1999; 100: 1132-1133.
3. Antiplatelet Trialist' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ, 1994;308:81-106.
4. Diabetes and Cardiovascular Disease. Time to act. International Diabetes Federation, 2001.
5. Holman R., Mare M. Sulfonylureas in the therapy of type 2 diabetes: where do we stand today? Scientific programme and abstracts. Athens, Greece – September 10-15, 2005.