

Значение гипергликемии в прогрессировании сосудистого поражения и коронарного атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа

Д.м.н., проф. Л.В. Журавлёва, Лопина Н.А., к.м.н. Кузнецов И.В.

Харьковский национальный медицинский университет

Харьковская областная клиническая больница

Введение

Во всём мире отмечается стремительный рост числа больных сахарным диабетом. Пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа составляют группу очень высокого кардиоваскулярного риска. Ведущее место среди сердечно-сосудистой патологии в этой группе пациентов принадлежит ишемической болезни сердца, в основе которой лежит атеросклеротическое поражение коронарных сосудов. Для лиц с СД 2-го типа характерно более раннее развитие атеросклеротического поражения коронарных артерий, быстрое прогрессирование процесса, мультисегментарность поражения преимущественно дистально расположенных артерий среднего и малого калибра. На фоне проведения адекватной статинотерапии у пациентов с СД 2-го типа остаётся высоким остаточный (резидуальный) сердечно-сосудистый риск, для снижения которого необходима рациональная фармакотерапия, основанная на патогенетических механизмах, лежащих в основе развития сосудистых осложнений сахарного диабета. Одно из ведущих мест в патогенезе прогрессирования сосудистых осложнений при СД принадлежит гипергликемии.

Больной Б., 69 лет, поступил в кардиологическое отделение ОКБ 25.07.2011 г. с *жалобами* на одышку, боли в области сердца при ходьбе в умеренном темпе до 200 метров, подъёме на 2 этаж, периодические головные боли, головокружения, повышение цифр артериального давления до 170/100 мм рт.ст.

Анамнез заболевания: считает себя больным в течение полугода, когда впервые отметил появление приступов стенокардии при умеренной физической нагрузке, за медицинской помощью не обращался. В июле

2011г. после интенсивной физической нагрузки развились интенсивные давящие боли в прекардиальной области, сопровождающиеся выраженной одышкой, чувством нехватки воздуха, общей слабостью, вызвана СМП, на ЭКГ - зафиксировано развитие острого с зубцом Q инфаркта миокарда задней стенки левого желудочка, urgently госпитализирован в терапевтическое отделение по месту жительства. Там же впервые зафиксировано повышение цифр АД. Выписан с незначительной положительной динамикой. Направлен в кардиологическое отделение ОКБ с целью уточнения диагноза, коррекции терапии.

Анамнез жизни: длительный стаж курения (курил в течение 60 лет, в течение последнего месяца не курит). Наследственность отягощена по материнской линии по сердечно-сосудистой патологии (мать умерла от острого инфаркта миокарда в 68 лет).

При объективном обследовании: пациент повышенного питания - ИМТ 36 кг/м². Границы относительной сердечной тупости расширены влево на 1,5 см. АД 130/70 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, деятельность сердца ритмичная, ЧСС=PS – 66 уд/мин. Периферических отёков нет.

В лабораторных анализах:

Показатели углеводного обмена: сахар крови – 4,3 ммоль/л.

Липидный профиль:

ОХ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПОНП, ммоль/л	Коэф. Атерог
3,69	2,2	0,65	2,24	0,79	4,59

Инструментальные методы обследования:

На ЭКГ – ритм синусовый, правильный. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Эволюция инфаркта миокарда задней стенки левого желудочка. Нарушение трофики миокарда в области верхушки и боковой стенки.

Эхо-КГ – гипертрофия миокарда левого желудочка. Гипокинезия задне-базальногосегмента левого желудочка.

При выполнении коронаровентрикулографии (2011г.) у пациента выявлено многососудистое поражение коронарных артерий.

- Протяженный стеноз ветви тупого края огибающей артерии - 75%,
- Стеноз проксимального сегмента правой коронарной артерии (ПКА) – 50%,
- Субокклюзия среднего сегмента правой коронарной артерии

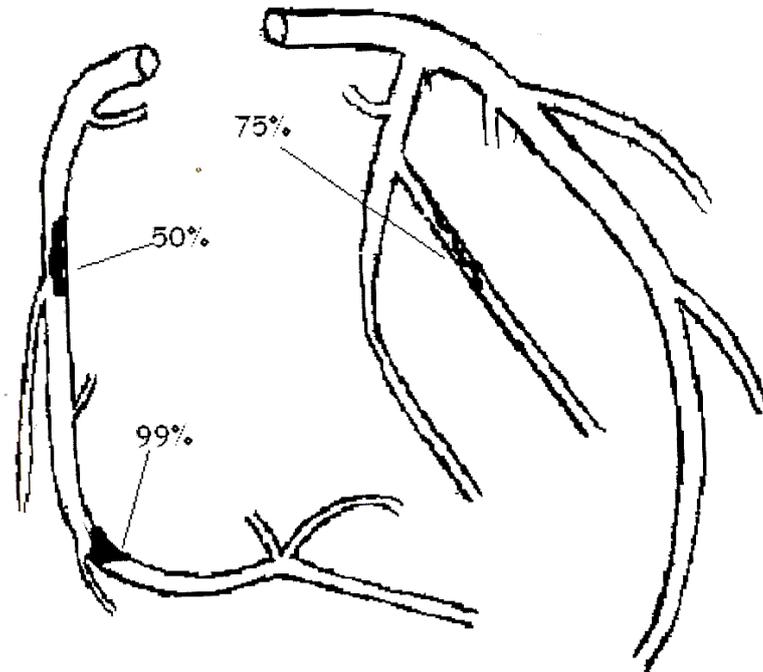


Рис. 1. Многососудистое поражение коронарных артерий (2011г.)

Тогда же пациенту было проведено стентирование среднего сегмента ПКА, без остаточного стеноза (рис.2.) и стентирование ветви тупого края огибающей артерии, без остаточного стеноза.

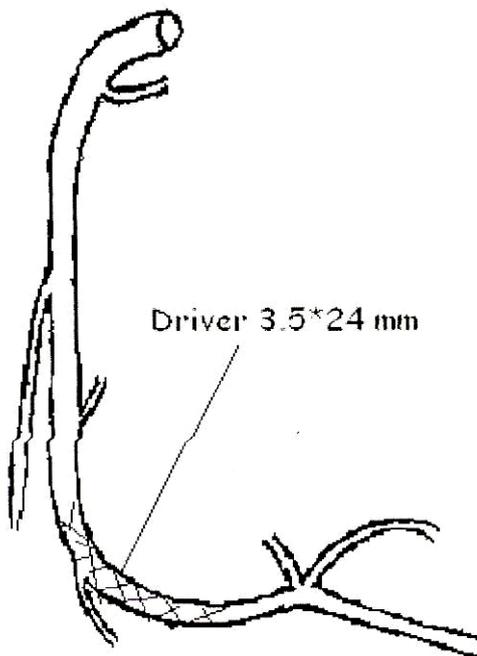


Рис. 2. Стентирование среднего сегмента правой коронарной артерии

После проведения инвазивного вмешательства возросла толератность к физическим нагрузкам. Тест 6 минутной ходьбы – 415 м.

ЭКГ при выписке из стационара – ритм синусовый, правильный. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Эволюция инфаркта миокарда задней стенки левого желудочка. Восстановление трофики миокарда в области верхушки и боковой стенки.

Рекомендации при выписке из стационара: ацетилсалициловая кислота 75 мг, клопидогрель 75 мг, аторвастатин 40 мг, карведилол 12,5 мг 2 раза в день, периндоприла 5 мг 1 раз в день.

Пациент полученные при выписке рекомендации соблюдал.

Диагноз при выписке:

ИБС: Стабильная стенокардия напряжения III ф.кл. Постинфарктный (3.07.2011г. с зубцом Q инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка) кардиосклероз. Стенозирующий коронаросклероз: протяженный стеноз 75% ветви тупого края огибающей артерии, стеноз проксимального сегмента ПКА 50%, субокклюзия среднего сегмента ПКА (КВГ 29.07.12.). Коронарное стентирование: ветви тупого края огибающей артерии стентом Vx Conic 3,0*23 мм и ПКА стентом Driver 3,5*24 мм, кровотока TIMI III.

Недостаточность митрального клапана, регургитация 1 ст. Относительная недостаточность трикуспидального клапана, регургитация 1 ст. Гипертоническая болезнь III ст., 2 ст. Риск очень высокий. Гипертензивное сердце, 2 ст. СН II А ст. с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Ожирение II ст.

Повторная госпитализация через год (2012г.) с жалобами на снижение переносимости физических нагрузок (одышка при ходьбе в умеренном темпе до 50 метров, подъеме на 1 этаж).

В лабораторных анализах:

Показатели углеводного обмена:

Глюкоза сыворотки крови – 7,6 ммоль/л

Гликозилированный гемоглобин – 9,9 %

Липидный профиль:

	ОХ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПОНП, ммоль/л	Коэф. Атерог
2011 г.	3,69	2,2	0,65	2,24	0,79	4,59
2012 г.	4,14	1,89	1,04	2,24	0,86	2,9

На ЭКГ – ритм синусовый, правильный. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Рубцовые изменения в области задней стенки левого желудочка.

При Эхо-КС – эхо-признаки атеросклероза аорты. Признаки постинфарктного кардиосклероза. Гипокинезия заднего сегмента левого желудочка. Признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Митральная регургитация 0-1 степени. Трикуспидальная регургитация, 0-1 ст. Признаки диастолической дисфункции ЛЖ 1-го типа.

При проведении *коронарографии* в 2012 г.:

- Левая коронарная артерия, передняя нисходящая артерия – без гемодинамически значимых нарушений кровотока, огибающая артерия – стентированный сегмент проходим без значимого рестеноза.
- Правая коронарная артерия – стеноз проксимального сегмента 50%, рестеноз в стенке до 80%.

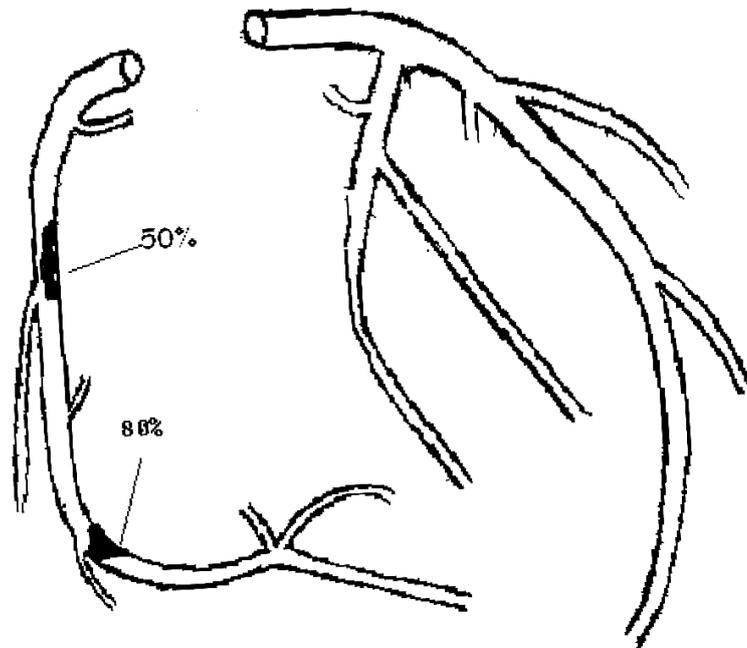


Рис. 3. Рестеноз в стенке правой коронарной артерии до 80%.

Проведена стентопластика правой коронарной артерии.

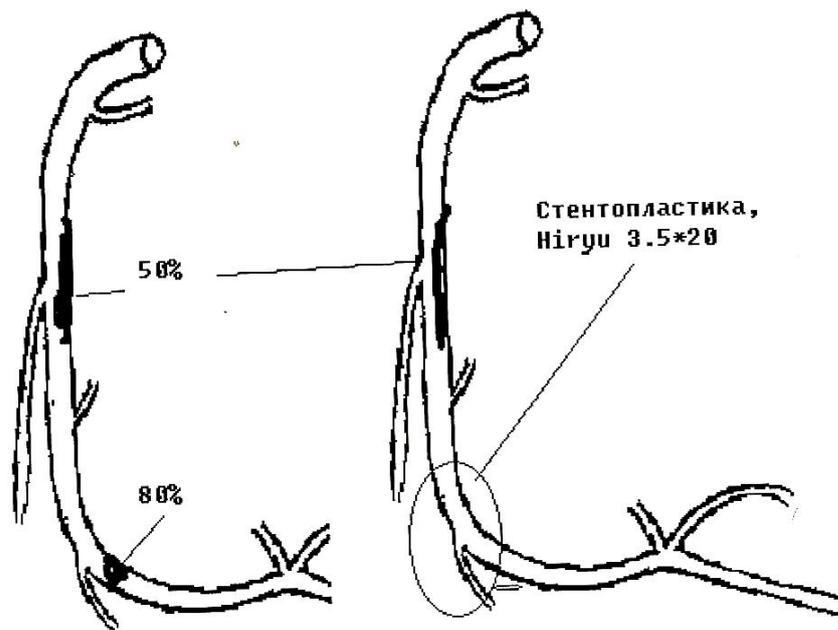


Рис. 4. Стентопластика правой коронарной артерии, контрольная коронарография – остаточного стеноза нет, кровоток по артерии TIMI III.

При выписке из стационара – повышение толерантности к физическим нагрузкам, тест 6 минутной ходьбы – 395 м. Рекомендована многофакторная терапия для вторичной профилактики кардиоваскулярных событий:

ацетилсалициловая кислота 75 мг, клопидогрель 75 мг, розувастатин 20 мг, карведилол 12,5 мг 2 раза в день, валсартан 80 мг, торасемид 5 мг, метформин 850 мг 3 раза в день.

Диагноз при выписке.

Основное заболевание:

ИБС: Стабильная стенокардия напряжения III ф.кл. Постинфарктный (3.07.2011г. с зубцом Q инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка) кардиосклероз. Стенозирующий коронаросклероз: протяженный стеноз 75% ветви тупого края огибающей артерии, стеноз проксимального сегмента ПКА 50%, субокклюзия среднего сегмента ПКА (КВГ 29.07.12.). Коронарное стентирование: ветви тупого края огибающей артерии стентом Vx Conic 3,0*23 мм и ПКА стентом Driver 3,5*24 мм, кровоток TIMI III. Рестеноз ПКА в стенке до 80% (КВГ 31.05.12.). Стентопластика правой коронарной артерии баллоном Nitou 3,5-20 mm (05.06.12.). Недостаточность митрального клапана, регургитация I ст. Относительная недостаточность трикуспидального клапана, регургитация I ст. Гипертоническая болезнь III ст., 2 ст. Риск очень высокий. Гипертензивное сердце 2 ст. СН II А ст. с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Сопутствующая патология:

Сахарный диабет, 2 типа, впервые выявленный. Ожирение II ст.

Комментарии

У пациента в течение периода наблюдения развился сахарный диабет 2-го типа. При проведении адекватной вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, включавшей ацетилсалициловую кислоту, клопидогрель, статины, у больного имело место рестенозирование стента правой коронарной артерии на фоне неудовлетворительного контроля гликемии (уровень гликозилированного гемоглобина 9,9%).

Обсуждение.

У больных СД чаще всего регистрируются многососудистые поражения коронарного русла, по поводу которых им проводятся плановые и urgentные процедуры реваскуляризации. Несмотря на имеющиеся преимущества современных методов реваскуляризации у больных СД достоверно чаще, чем у

лиц без диабета встречается неблагоприятное течение заболевания с развитием рестенозов и необходимостью повторных реваскуляризаций, особенно после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА). Это свидетельствует о том, что у большого процента больных СД даже после полноценной реваскуляризации миокарда восстановление коронарного резерва носит относительно кратковременный характер и у них сохраняется высокий риск развития ишемизации миокарда. При этом прогноз повторной реваскуляризации у больных СД достаточно сомнителен. Надо учитывать и то, что для больных СД характерно исходное снижение перфузии микроциркуляторного русла, поэтому даже полноценное восстановление эпикардального кровотока зачастую не в силах нормализовать их коронарный резерв. Вот почему среди больных СД, перенесших реваскуляризацию, особенно высок процент лиц с высоким риском сохранения синдрома транзиторной ишемии/реперфузии.

Согласно совместным рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по атеросклерозу целевые уровни показателей липидного обмена у больных ИБС и пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л (IIa, A) и очень высоким сердечно-сосудистым риском ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (IA). Согласно экспериментальным данным уровень ХС ЛПНП 1,7-1,8 ммоль/л позволяет полностью затормозить прогрессирование атеросклероза. Если у пациентов с очень высоким риском не удаётся снизить уровень ХС ЛПНП до целевого уровня, то согласно рекомендациям, необходимо снизить их уровень хотя бы на 50%.

Как при применении аортокоронарного шунтирования (АКШ), так и при использовании чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), частота внутригоспитальных осложнений, послеоперационная долгосрочная смертность и потребность в повторных реваскуляризациях среди больных СД достоверно выше, чем у лиц без диабета. Это обусловлено тем, что у больных диабетом чаще имеют место многососудистые коронарные поражения, у них труднее достичь удовлетворительного уровня

реваскуляризации и чаще возникают реокклюзионные поражения оперированных сосудов. У больных СД со стабильным течением ИБС выбор метода реваскуляризации является более сложной задачей, чем у лиц без сопутствующего нарушения углеводного обмена. При выборе метода реваскуляризации у больных СД обычно руководствуются результатами исследования BARI.

Исследование BARI было инициировано в 1987 г. в США Национальным институтом сердца, легких и крови для сравнения влияния баллонной ЧТКА или АКШ на продолжительность жизни у больных с ангиографически подтвержденным многососудистым поражением коронарных артерий и выраженной стенокардией. Исследование не было специально спланировано для изучения проблем реваскуляризации у больных СД, однако подобные больные составляли 19% от всех больных, включенных в исследование (353 из 1829 пациентов). В результате рандомизации 180 больных СД были отобраны для проведения КШ и 173 больных – баллонной ЧТКА.

В этом исследовании обнаружено, что АКШ по сравнению с баллонной ЧТКА, особенно у больных с многососудистым поражением, дает лучшие отдаленные результаты (5-летняя кардиальная смертность составляет 8,2 и 23,4% соответственно). По данным исследования BARI, частота повторных реваскуляризаций после АКШ практически одинакова у больных с диабетом и без него. В то же время необходимость в повторной реваскуляризации после баллонной ЧТКА у больных СД возникает достоверно чаще. Так, в течение 7-летнего периода наблюдения повторную реваскуляризацию перенесли 69,9% больных СД и 57,8% больных без диабета ($p=0,0078$). Необходимость повторной реваскуляризации в виде АКШ у больных СД возникает в 1,9 раза чаще. При этом повторная АКШ ассоциируется с большей смертностью и инвалидизацией, чем первая. Последующие рандомизированные исследования, специально посвященные этой проблеме, с одной стороны, в целом подтвердили результаты BARI, а с другой – выявленные в этих исследованиях различия в отдаленной смертности у больных в группах ЧТКА и АКШ все же не достигали статистической достоверности. Использование стентов при ЧТКА

у больных СД расширило перспективы этого типа реваскуляризации. По сравнению с баллонной ЧТКА достоверно уменьшилось количество отдаленных ангиографических рестенозов (29% против 59%), количество коронарных окклюзий (4% против 13%), частота летальных исходов и количество повторных инфарктов миокарда (14,8% против 26,0%). В результате достоверно снизилась частота повторных реваскуляризаций (35,4% против 52,1%). Использование стентов, обработанных лекарственными средствами, улучшило перспективу борьбы с рестенозами. В исследовании RAVEL применение обработанных сиролимусом стентов у 44 больных СД предотвращало развитие отсроченных рестенозов (0%), в то время как при использовании обычных стентов рестенозы возникали у 42% больных ($p < 0,0001$). Исследование SIRIUS подтвердило факт снижения рестенозов у больных СД при применении стентов с сиролимусом. Однако, несмотря на применение сиролимуссодержащих стентов, у больных СД количество рестенозов все же оставалось выше, чем у лиц без диабета. Внедрение в клиническую практику стентов, обработанных лекарственными средствами, еще более улучшило перспективу борьбы с рестенозами. Метаанализ, сравнивающий эффективность применения стентов с лекарственными покрытиями и необработанных металлических стентов у больных СД, показал, что обработанные стенты снижают относительный риск возникновения рестенозов в первый год после вмешательства на 80%. Однако и при применении сиролимусобработанных стентов количество рестенозов у больных СД остается больше, чем у лиц без СД. В исследовании SYNTAX, проходившем в 62 клинических центрах Европы и 23 центрах США, включавшем 3075 больных с впервые выявленным тяжелым поражением коронарных сосудов, в том числе поражение основного ствола левой коронарной артерии и/или трехсосудистое поражение, 452 из них имели сопутствующий СД, в качестве реваскуляризационной терапии проводили или АКШ, или ЧТКА с использованием практически наиболее современных стентов, покрытых полимерзащищенным медленно освобождающимся паклитакселом. Анализ результатов, оцененных через 12 месяцев после

вмешательства, вновь выявил закономерности, свойственные применению данных методов реваскуляризации у больных СД. Как свидетельствуют приведенные результаты, современные технологии стентирования пока все же не в состоянии обеспечить у больных СД прогноз, аналогичный уровню, достигаемому при АКШ. Таким образом, результаты SYNTAX еще раз подтвердили общепринятое мнение о том, что основная доказанная разница в эффективности применения АКШ и ЧТКА у больных СД связана прежде всего не с их влиянием на продолжительность жизни этих больных, а с меньшей частотой повторных рестенозов и реваскуляризации при применении АКШ.

В исследовании BARI 2D были рандомизированы 2368 больных СД типа 2, страдающих ангиографически подтвержденной стабильной ИБС. Больные подвергались реваскуляризации на фоне интенсивной медикаментозной терапии (ИМТ) или получали только ИМТ. При этом пациенты находились на сахароснижающей терапии, получая или препараты, увеличивающие чувствительность больных к инсулину (инсулин-сенситайзеры), или препараты, увеличивающие содержание инсулина в организме (инсулинобеспечивающие средства). Первичными конечными точками, характеризующими эффективность проводимого лечения, являлись частота смерти или комбинация смерти, инфаркта миокарда или инсульта (большие сердечно-сосудистые осложнения). В группе из 765 человек, подвергнувшихся ЧТКА, в 20,7% случаев производили многососудистое вмешательство, в 34,7% случаев применяли стенты с медикаментозным покрытием и в 56% – необработанные металлические стенты и медикаментозно-обработанные стенты. В группе больных из 347 человек, подвергнувшихся АКШ, у 94,2% больных использовали шунт внутренней маммарной артерии. Наиболее часто используемыми препаратами в группе больных, получавших средства, повышающие содержание инсулина в крови, были инсулин (60,7%) и препараты сульфонилмочевины (50,0%); в группе получавших инсулин-сенситайзеры – метформин (74,6%) и тиазолидиндионы (62,1%), преимущественно розиглитазон. Все больные получали ИМТ в соответствии с

общепринятыми рекомендациями, включающими в себя использование статинов, аспирина, клопидогреля, бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов ангиотензиновых рецепторов. При сравнении эффективности применения различных методов лечения у больных СД со стабильным течением ИБС оказалось, что методы реваскуляризации и ИМТ практически одинаково влияли на риск смерти этих больных в течение 5 лет наблюдения. При этом риск смерти у больных СД со стабильным течением ИБС не зависел достоверно от выбора метода коррекции углеводного обмена. При использовании в качестве оценки прогноза комбинированной конечной точки (развитие смерти и серьезных осложнений) эффективность ЧТКА и ИМТ была одинаковой, а эффективность АКШ все же была достоверно выше эффективности ИМТ, но только в группе больных СД, получавших инсулин-сенситайзеры. Возможно, это связано прежде всего с меньшей частотой развития инфаркта миокарда у больных, перенесших АКШ. Таким образом, использование любых современных методов реваскуляризации у больных СД со стабильным течением ИБС не имеет преимуществ относительно сроков продления жизни больных по сравнению с ИМТ. На этот показатель не оказывает воздействия и выбор основных типов сахароснижающей терапии. В тоже время проведение АКШ у больных СД со стабильным течением ИБС и выраженным многососудистым поражением коронарных артерий приводит к снижению тяжести течения ИБС, уменьшая риск развития у них тяжелых сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с применением ИМТ. Наиболее отчетливо преимущества АКШ проявляются у больных СД при использовании для коррекции показателей углеводного обмена препаратов, увеличивающих чувствительность к инсулину. Показано также, что у большого числа больных СД с менее выраженным поражением коронарного кровообращения, при котором традиционно более показано применение ЧТКА, использование подобного реваскуляризационного вмешательства не снижает риска смерти и развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с ИМТ. При этом даже использование наиболее технологически современных стентов с медикаментозным покрытием

не изменяет данной ситуации. За 5-летний период наблюдения клиническая потребность в проведении реваскуляризации у лиц на фоне медикаментозной терапии возникала у 43,3% больных СД, имеющих традиционные показания к ЧТКА, и у 39,7% больных, имеющих традиционные показания к АКШ, в среднем у 42,1% больных СД, находящихся на ИМТ по поводу стабильной ИБС. Это свидетельствует о том, что в течение 5 лет интенсивная медикаментозная терапия является адекватным методом лечения ИБС у большинства больных СД. Использование реваскуляризационных процедур у большинства больных СД со стабильным течением ИБС в отличие от других групп больных высокого риска в первую очередь показана лицам с плохо купирующимся медикаментозными средствами болевым синдромом для улучшения их качества жизни. В настоящее время воздействовать на прогноз подобного контингента больных с помощью методов реваскуляризации достаточно трудно. В то же время накоплены данные о том, что определенная сопутствующая медикаментозная терапия может модифицировать течение ИБС при применении наиболее радикальных вариантов реваскуляризации, указывают на необходимость выяснения механизмов этого медикаментозного воздействия и поиска наиболее эффективных в подобных случаях лекарственных средств. А улучшение прогноза после АКШ у больных СД, получающих инсулин-сенситайзеры, обусловлено комплексным воздействием метода реваскуляризации, наиболее полноценно восстанавливающим кровоток в пораженном сосуде, и влияния сахароснижающих препаратов с доказанными противовоспалительными свойствами, которые могут благоприятно воздействовать на микрососудистый кровоток миокарда.

Согласно совместным рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардио-торакальных хирургов по проведению реваскуляризации миокарда от 2014 г. для пациентов со стабильной стенокардией и скрытой ишемией, что в большинстве случаев характерно для пациентов с СД 2-го типа из-за развития автономной нейропатии предложены следующие показания для реваскуляризации миокарда (Табл.1.). На основании результатов исследования «Изучение будущей

реваскуляризации у пациентов с сахарным диабетом: оптимальная тактика при многососудистом поражении» (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease - FREEDOM), а также более ранних исследований BARI 2D и MASS II аорто-коронарное шунтирование является более предпочтительным методом реваскуляризации, чем ЧТКА, у пациентов с сахарным диабетом и стабильной ИБС, которые имеют «приемлемый» уровень хирургического риска (класс I).

Таблица 1

Показания для реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной стенокардией и скрытой ишемией

Влияние	Подгруппы пациентов ИБС (соотношение анатомических и функциональных особенностей стенозов коронарных артерий)	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
На прогноз	Ствол ЛКА > 50%	I	A
	Поражение проксимальных отделов ПНА > 50%	I	A
	Двух- или трёхсосудистое поражение в сочетании с нарушением сократимости левого желудочка (ФВ ЛЖ < 40%)	I	A
	Доказанная большая площадь ишемии миокарда (более 10% ЛЖ)	I	B
	Одна оставшаяся проходимая артерия со стенозом > 50%	I	C
На симптомы (качество жизни)	Любой стеноз > 50%, связанный с лимитирующей стенокардией (или её эквивалентами), рефрактерный к медикаментозной терапии	I	A

Резюме.

Поскольку главными причинами смерти и преждевременной инвалидизации больных сахарным диабетом 2 типа являются сердечно-сосудистые осложнения, это заболевание выходит за пределы исключительно эндокринологического подхода и требует активного сотрудничества врачей-эндокринологов с кардиологами. Именно из-за ускоренного течения атеросклероза, опасности развития сосудистых осложнений и кардиоваскулярных событий у данной группы больных необходима максимально ранняя диагностика и многофакторное лечение, основывающееся на принципах доказательной медицины с адекватным гликемическим контролем у данной группы пациентов. Выбор метода реваскуляризации основывается на характере поражения коронарного русла. Согласно накопленным данным у больных с сахарным диабетом в настоящее время более предпочтительным является проведение АКШ.