

С.В. КАКОРИН¹, к.м.н., Е.Н. КОНОНЕЦ²¹ Городская клиническая больница №4, Москва² Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНОГО САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Статья посвящена разбору клинического случая острого коронарного синдрома у больного сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Рассматриваются причины прогрессирования атеросклероза у больных СД2, который приводит к ишемии миокарда на фоне поражения нескольких коронарных артерий и определяет высокую частоту рестенозов после проведения коронарных вмешательств. Коморбидность соматических заболеваний в кардиологической практике – одно из важных прогностических факторов, влияющих на исход основного заболевания. В связи с этим обсуждаются вопросы выбора тактики сахароснижающей терапии и аддитивного эффекта лекарственных веществ на основании рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова:

острый инфаркт миокарда
сахарный диабет 2-го типа
хроническая сердечная недостаточность
рестеноз
инсулинорезистентность
гипергликемическая память
клопидогрел
бета-адреноблокаторы
метформин
глимепирид

По данным регистра острого коронарного синдрома (ОКС) за 2012 г., в Москве у 36% больных, госпитализированных в блоки кардиореанимации, выявляются нарушения углеводного обмена (УО) – сахарный диабет 2-го типа (СД2), нарушение толерантности к глюкозе [1]. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) – одна из ведущих причин смерти от ССЗ и самая частая причина внезапной сердечной смерти (ВСС) в РФ [2]. В РФ, где на 01.01.2014 было зарегистрировано 3 964 889 пациентов с диагнозом *сахарный диабет* [3], проблема высокой кардиоваскулярной смертности крайне актуальна. По данным King et al. [4], ССЗ – самая частая причина смерти у пациентов с нарушениями УО во всем мире, что связано с более ранним развитием у них атеросклероза. Сахарный диабет 2-го типа – хроническое заболевание, обусловленное низкой биологической активностью инсулина, что является причиной серьезных осложнений и инвалидизации, поскольку вызывает поражение сосудов сердца, мозга, конечностей, почек, сетчатки глаз [2]. В настоящее время трудно переоценить значимость СД2 – тяжелого прогрессирующего заболевания, связанного с развитием сосудистых и неврологических осложнений. Острота этой проблемы определяется тяжестью осложнений диабета, частоту которых логично сократить за счет достижения

гликемии, близкой к нормальному уровню. Однако в последнее время прослеживается тенденция к отказу от глюкозоцентрического подхода лечения СД2 в пользу междисциплинарного. Ориентация у больных СД2 только на достижение нормогликемии не способна предотвратить и значимо замедлить развитие ССЗ. В ряде исследований было показано, что у больных СД2 контроль только гипергликемии предупреждает развитие в основном микрососудистых осложнений и мало влияет на предупреждение макрососудистых осложнений (ОИМ, инсульт, заболевания периферических артерий) [5, 6]. С другой стороны, потребность в профилактике ССЗ у пациентов с СД2 очень значима – сочетание СД и АГ в 3 раза повышает риск смертности, в 4 раза – риск развития инсульта и в 3 раза – ишемической болезни сердца (ИБС) [7]. Таким образом, СД2 начинается как болезнь обмена веществ, а заканчивается как сосудистая патология.

Согласно современным представлениям о ведении больных, страдающих СД2 и ССЗ, успех возможен только при условии соблюдения принципов междисциплинарного подхода. Свой вклад в рост числа разных осложнений и высокую смертность вносят неудовлетворительный контроль, а также малоэффективные режимы терапии заболевания. Кстати, к моменту диагностики СД2 у половины пациентов уже присутствуют осложнения [8]. Следует отметить, что разнообразие клинических форм атеросклероза, формирующих различные варианты острых и стабильных состояний, в сочетании с коморбидной патологией нередко ставит врача в сложную ситуацию. Один из клинических случаев больного СД2 мы представляем вниманию коллег.

У больного М., 1950 г. рождения, в 2011 г. выявлены СД2 и артериальная гипертензия (АГ), когда случайно были измерены АД и уровень сахара крови. Максимальное значение АД 220/110 мм рт. ст., привычное – 140–150/80–90 мм рт. ст. В анамнезе язвенная болезнь луковицы 12-перстной кишки, последнее обострение в 2006 г. Историю болезни данного пациента можно рассмотреть в

ретроспективе. Тщательный анализ анамнестических данных показывает наличие метаболического синдрома и АГ. Так, 10–15 лет назад, когда больному еще было 50–55 лет, клинически манифестированных патологических состояний у него не было, но уже имелось т. н. бессимптомное поражение органов-мишеней. При этом больной не получал ни гипотензивной, ни сахароснижающей терапии, и лишь с 2011 г. он стал принимать Диабетон МВ 60 мг и аналаприл 10 мг без тщательного самоконтроля АД и сахара крови. С 14 лет курит, в последние годы до 25–30 сигарет в сутки. С 2012 г. при нагрузках высокой интенсивности стал отмечать давящие боли за грудиной, сопровождающиеся чувством нехватки воздуха, проходящие через несколько минут отдыха. В октябре 2013 г. – стационарное лечение в одной из клиник Москвы по поводу Q-необразующего инфаркта миокарда передней стенки ЛЖ. Реваскуляризация не выполнялась. После выписки продолжали беспокоить давящие боли за грудиной, сопровождающиеся чувством нехватки воздуха при меньших нагрузках, соответствующих стенокардии напряжения III функционального класса (ФК). Отмечено ухудшение в течение недели, когда больной испытал сильный приступ болей за грудиной, сопровождавшийся сильным чувством нехватки воздуха, купированный самостоятельно через несколько часов. В дальнейшем нарастала слабость, снизилась толерантность к физической нагрузке. В ночь на 25.02.2014 усилилась одышка с переходом в удушье на фоне подъема АД до 220/110 мм рт. ст. Бригадой СМП диагностирован инфаркт миокарда в нижней стенке ЛЖ, осложненный отеком легких, и больной госпитализирован в отделение кардиореанимации ГКБ №4. Стационар не располагал оборудованием для выполнения интервенционных методов лечения ОИМ, а экстренные переводы в другие стационары для выполнения этих целей в феврале 2014 г. еще не были отработаны. Переводы осуществлялись в плановом порядке при стабилизации состояния пациентов.

Данные проведенного обследования. ЭКГ при поступлении: ритм синусовый, единичные суправентрикулярные экстрасистолы, PQ 180 мс, ЧСС 70 в минуту. Q и элевация ST до 3 мм в отведениях II, III, aVF, ложноположительная динамика в грудных отведениях. Тропонин от 27.02.14 – 1,98. Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) 7,7%. Гликемический профиль: 9:00 – 13,2 ммоль/л, 13:00 – 16,4 ммоль/л, 17:00 – 15,0 ммоль/л. Анализ крови: общий холестерин 5,7 ммоль/л, ЛПНП 3,7 ммоль/л; креатинин 105 мкмоль/л (СКФ MDRD-61 мл/мин/1,73м²). Эхокардиография от 03.03.14 – ПЖ: не расширен, ЛП 41. ЛЖ: ТМЖП 10 мм; ТЗСЛЖ 13 см; ФВ 44%; КСР 4,4 мм; КДР 6,6; ТМЖП 1,2; ТЗС 1,0. Акинезия задне-нижних сегментов ЛЖ. Рентгенография органов грудной клетки от 20.02.14: легочные поля без патологических теней. Легочный рисунок умеренно усилен за счет пневмосклероза. Корни малоструктурны, тяжисты. Диафрагма и синусы четкие, справа плевродиафрагмальная спайка. Сердце умеренно увеличено влево за счет дуги левого желудочка. Аорта уплотнена. ЭГДС от 07.03.14: множественные острые эрозии антрального отдела. Очаговый антрум-гастрит.

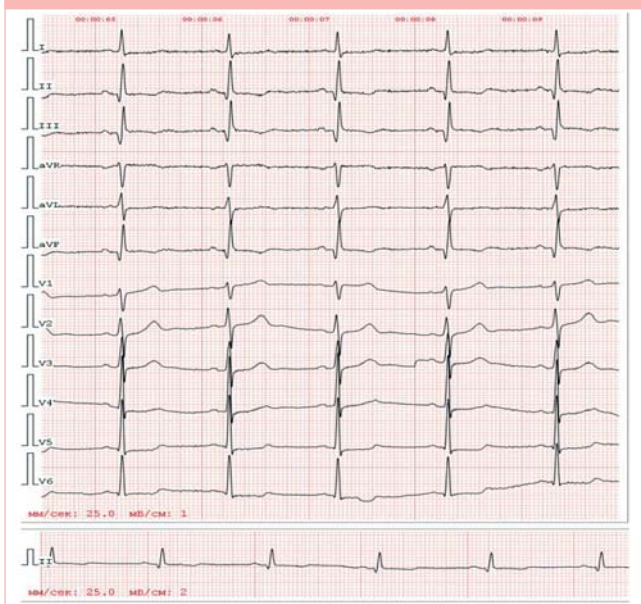
Рубцовая деформация препилорического отдела и привратника. Суточное мониторирование АД – среднее сАД 141, среднее дАД 82. Выявлена систолическая АГ в течение суток. Суточный профиль АД – non dipper. Зафиксирован эпизод подъема АД до 189/107 в 10:00 утра.

За время наблюдения в кардиологическом отделении ГКБ №4 у больного рецидивировали боли за грудиной, одышка при небольшой физической нагрузке, купированные на фоне терапии нитратами. Учитывая пароксизм фибрилляции предсердий, назначена антиаритмическая терапия амиодароном. Планировался перевод в другой стационар для выполнения коронароангиографии, однако 07.03.14 при ЭГДС выявлены множественные эрозии размером до 2 мм, прикрытые светлым фибрином. Выполнение коронарографии отложено. Диагноз при выписке: ИБС. Атеросклероз аорты и коронарных артерий. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда передней локализации от октября 2013 г.), острый инфаркт миокарда нижней стенки ЛЖ с подъемом сегмента ST от 18.02.14, отек легких от 25.02.14. Нарушение ритма сердца: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Гипертоническая болезнь III ст., 3 ст., риск 4. Хроническая сердечная недостаточность, стадия II А, III ФК с исходом во II ФК по NYHA. ХОБЛ: хронический обструктивный бронхит в стадии обострения. Сахарный диабет 2-го типа, декомпенсация. Язвенная болезнь луковицы 12-перстной кишки в стадии ремиссии. Хронический эрозивный гастрит в стадии обострения.

Сердечно-сосудистые заболевания являются самой частой причиной смерти у пациентов с нарушениями углеводного обмена, что связано с более ранним развитием у них атеросклероза

Пациенту было рекомендовано продолжить прием ацетилсалициловой кислоты (КардиАСК) + клопидогрел 100/75, бисопролола 7,5 мг (Арител), амиодарона 200 мг, 1 таблетка утром, фозиноприла 10 мг (Фозинап) утром, индапамида 2,5 мг утром, розувастатина 20 мг вечером; пантопразола 20 мг или ранитидина 0,15 г 2 раза в день за 30 мин до еды и Маалокса по 1 таблетке 3 раза через 2 ч после еды в течение 15–20 дней; глимепирида 4 мг. Ввиду необходимости выполнения коронароангиографии, рекомендована контрольная ЭГДС по месту жительства через 10–14 дней. После выписки сохранялись дискомфорт за грудиной и одышка при обычной физической нагрузке, соответствующая хронической сердечной недостаточности (ХСН) II ФК по NYHA.

09.04.2014 в лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НДО РКНПК пациенту амбулаторно была проведена коронароангиография, при которой было выявлено двухсосудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий (КА): субтотальный стеноз среднего сегмента передней нисходящей артерии (ПНА), стеноз 80% среднего сегмента правой коронарной артерии (ПКА). Одномоментно выполнена баллонная ангио-

Рисунок 1. Электрокардиограмма больного М., 65 лет


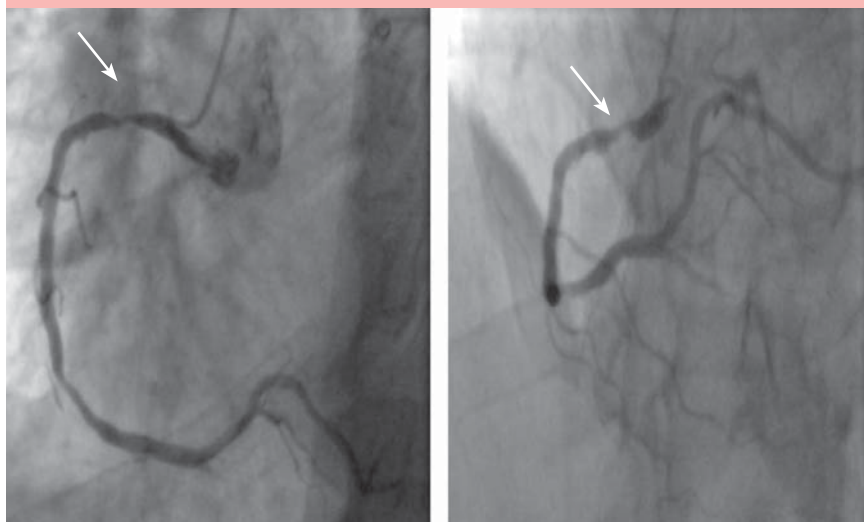
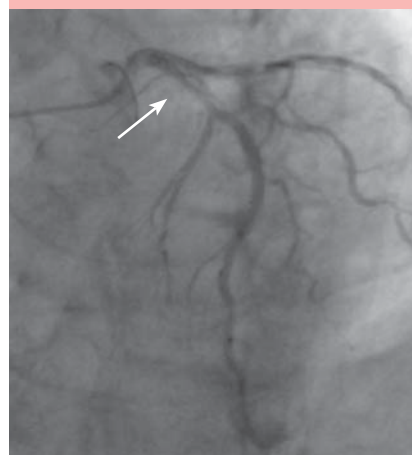
пластика и стентирование ПНА и ПКА с установкой трех стентов с лекарственным покрытием BioMime 3,0 x 24 мм, BioMime 3,5 x 22 мм и Resolute Integrity 2,75–18 мм. После успешной реваскуляризации миокарда больной отметил улучшение самочувствия в виде уменьшения одышки при физических нагрузках до ХСН I ФК по NYHA. ЭхоКГ: ЛЖ: КСР 3,8 см, КДР 5,7 см, ТдМЖП 1,1 см, ТдЗСЛЖ 1,1 см, ФВ 62%, ПЖ 2,4 см. После выписки боли за грудной и одышка не рецидивировали. Больной регулярно принимал ацетилсалициловую кислоту (КардиАСК) + клопидогрел 100/75–100/75, бисопролол 7,5 мг (Арител) утром, фозиноприл (Фозинап) по 10 мг в день, индапамид 2,5 мг утром, розувастатин 20 мг вечером; глипепирид 2 мг, метформин по 500 мг утром, 1 000 мг вечером. Пациент продолжал курить около 15–20 сигарет в день.

С января 2015 г. (через 9 мес. после стентирования) наблюдалось ухудшение состояния: одышка при физических нагрузках средней интенсивности, перебои в работе сердца, сопровождающиеся головокружением. В поликлинике на ЭКГ желудочковая экстрасистолия (би-, тригеминия). При суточном мониторинговании ЭКГ по Холтеру от 25.02.15: синусовый ритм с ЧСС 42–131 в минуту. Желудочковая эктопическая активность: 4 478 ЖЭС за сутки, из них 1 876 одиночных, 2 155 ЖЭС вошли в состав бигеминии и 447 парных ЖЭС. Наджелудочковая эктопическая активность: за сутки 937 НЖЭС, из них 649 одиночных и 192 парных, 96 групповых. Синусовая аритмия в ночные часы. 1 пауза более 2 с; С RR 3 048 мс. Общий холестерин 3,7 ммоль/л, холестерин-ЛПНП 2,0 ммоль/л, холестерин-ЛПВП 1,05 ммоль/л. HbA1c 6,4%. Инсулин 5,7 мкЕд/мл (2,7–10,4). С-пептид 877 пкомоль/л (260–1730). АКТГ 26 пк/мл (менее 46). Кортизол 469 нмоль/л (101,2–535,7). ПСА общий 1,2 нг/мл (менее 4). Ферритин 127 мкг/л (20–250). ДЭА-SO4 2,8 мкмоль/л (1,3–9,8).

Пациент обратился в НДО РКНПК для определения дальнейшей тактики ведения. На амбулаторном этапе на электрокардиограмме (ЭКГ) регистрировался синусовый ритм с ЧСС 59 уд/мин, очаговое (рубцовое) поражение миокарда нижней локализации, признаки изменения миокарда диффузного характера на фоне недостаточности коронарного кровоснабжения (рис. 1).

По результатам стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой от 16.02.2015 была выявлена стресс-индуцированная ишемия миокарда в бассейне ПКА и ПНА (по нижней и передней стенкам миокарда ЛЖ). 02.03.2015 пациенту в амбулаторных условиях НДО РКНПК была проведена коронароангиография, по результатам которой были выявлены гемодинамически значимые стенозы проксимальных сегментов ПНА и ПКА (рис. 2–3).

При контрастировании ПКА у пациента развился ангинозный приступ, сопровождавшийся элевацией сегмента ST в отведениях II, III, aVF. Учитывая наличие клиники ОКС и

Рисунок 2. Ангиограммы правой коронарной артерии (ПКА). Участки максимальных стенозов указаны стрелкой

Рисунок 3. Ангиограмма передней нисходящей артерии (ПНА). Участок максимального стеноза указан стрелкой


нестабильный характер атеросклеротической бляшки (АСБ) проксимального сегмента ПКА (по данным КАГ), было принято решение об экстренной транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА) со стентированием ПКА. Одномоментно проведено успешное чрескожное коронарное вмешательство на ПКА с имплантацией эверелимус-покрытого стента Promus Premier 3,5 x 20 мм (давлением 16 атм.); процедура прошла без осложнений (рис. 4).

После эндоваскулярного вмешательства пациент отметил улучшение самочувствия, ЭКГ вернулась к исходной. Данных за очаговое поражение миокарда получено не было. Тем не менее больной продолжал отмечать сохраняющуюся одышку при физических нагрузках высокой интенсивности, проходящую самостоятельно в покое в течение нескольких минут. Это было обусловлено наличием гемодинамически значимого стеноза проксимального сегмента ПНА. 17.03.2015 в плановом порядке пациенту была успешно проведена ТБКА со стентированием передней нисходящей артерии (ПНА), с имплантацией одного стента с лекарственным покрытием Promus Element 3,0 x 28 мм (давлением 12–16 атм.) «конец в конец» с ранее установленным стентом (рис. 5).

После проведенной реваскуляризации больной отмечает улучшение самочувствия, одышка и боли ангинозного характера не беспокоят, на ЭКГ нарушений ритма не регистрировали. Проведено суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру от 18–19.03.2015 (после ЧКВ на фоне приема метопролола сукцината 100 мг/сут). Основной ритм синусовый. Средняя ЧСС 64 в минуту, максимальная ЧСС 90 в минуту, минимальная ЧСС 46 в минуту. Значимых отклонений сегмента ST не обнаружено. Желудочковая эктопическая активность: 2 905 ЖЭС за сутки, из них 1 629 одиночных, 1 180 ЖЭС вошли в состав бигеминии и 48 парных ЖЭС. Наджелудочковая эктопическая активность: за сутки 62 НЖЭС, из них 58 одиночных и 2 парных. Паузы зарегистрированы в количестве 315. Максимальная пауза длилась 2 с в 04 ч 26 мин (паузы постэкстрасистолического генеза).

Анализируя данный клинический случай, следует обратить внимание на многие моменты. Социальные – до февраля 2014 г. образ жизни больного не был направлен на профилактику болезней и укрепление здоровья. Не соблюдались: регулярное измерение АД, отказ от вредных привычек (курение); наблюдение за хроническими заболеваниями (в анамнезе язва 12-перстной кишки, и при ЭГДС выявлены множественные эрозии антрального отдела желудка); контроль лабораторных показателей крови (уровень сахара (HbA1c 7,7%), холестерина (общий холестерин 5,7 ммоль/л, ЛПНП 3,7)); своевременное обращение за медицинской помощью при появлении давящих болей за грудиной, сопровождавшихся чувством нехватки воздуха при физической нагрузке (нашего пациента они беспокоили на протяжении двух лет). Важный момент для повседневной практики – невыполнение врачебных рекомендаций и прием рекомендованных препаратов без тщательного самоконтроля АД (АД 220/110 мм рт. ст.) и сахара крови (9:00 – 13,2 ммоль/л, 13:00 – 16,4 ммоль/л, 17:00 – 15,0 ммоль/л).

На смену устаревшей концепции лечения СД «чем ниже сахар, тем лучше» пришла новая: «чем раньше, тем лучше», предполагающая своевременное и как можно более раннее назначение лечения с акцентом на стартовую комбинированную терапию – гипотензивную, гиполипидемическую, сахароснижающую. Такой подход оправдан с позиции теории т. н. гипергликемической памяти, говорящей о развитии в период длительной декомпенсации СД морфологических изменений, запускающих необратимые процессы развития осложнений этого заболевания. Пациент с 2012 г. стал отмечать при нагрузках высокой интенсивности давящие боли за грудиной, сопровождавшиеся чувством нехватки воздуха, проходящие через несколько минут отдыха. ИБС и ХСН оставались без своевременного лечения и реализовались в ОИМ, осложненный отеком легких. В клинической практике больных с ОКС госпитализируют в блок кардиореанимации с жало-

Рисунок 4. Ангиограммы правой коронарной артерии (ПКА) после проведения баллонной ангиопластики со стентированием

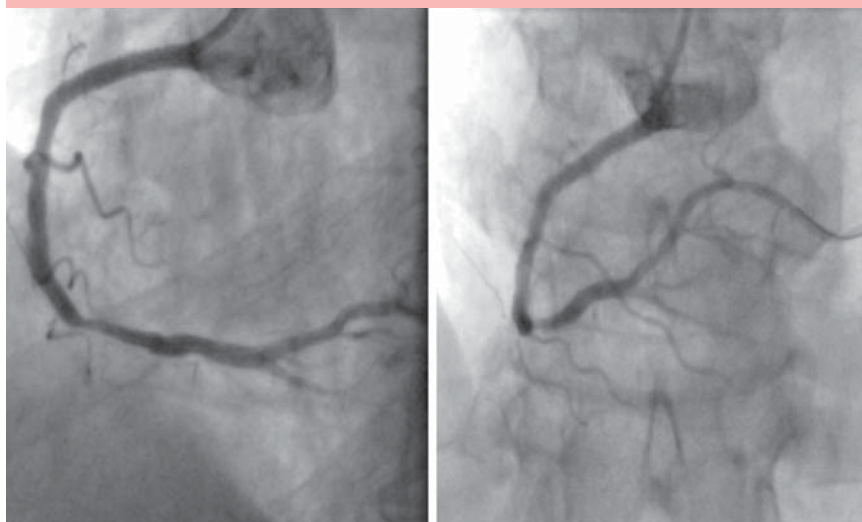


Рисунок 5. Ангиограмма передней нисходящей артерии (ПНА) после проведения баллонной ангиопластики со стентированием



бами на боли за грудиной или в левой половине грудной клетки, удушье или сочетание этих жалоб. У больных СД2 чувство нехватки воздуха часто выступает на первый план, поэтому одышку при физической нагрузке следует расценивать как эквивалент стенокардии, а удушье, по поводу которого больные госпитализируются в кардиореанимацию, в большинстве случаев является проявлением ОИМ и сопровождается повышением кардиоспецифических ферментов [9], что и имело место в нашем случае. На момент поступления в стационар больной страдал ХСН с фракцией выброса 44%. Обращает внимание декомпенсация СД – гликозилированный гемоглобин: 7,7; гликемический профиль 9:00 – 13,2 ммоль/л, 13:00 – 16,4 ммоль/л, 17:00 – 15,0 ммоль/л. Одним из механизмов, определяющих значимость СД2 как фактора риска развития ХСН, является повреждающее действие гипергликемии на функцию и метаболизм клеток, особенно эндотелиоцитов и кардиомиоцитов, в результате т. н. глюкозотоксичности, конечным результатом которой является клеточный апоптоз [10]. Таким образом, логично предположение, что наличие и выраженность «метаболической ишемии» при плохой компенсации СД2 будет увеличивать площадь гибернирующего миокарда и снижать сократительную способность миокарда. Зона интактного миокарда, когда сократительная способность будет зависеть от массы уцелевшей сердечной мышцы, состояния самого миокарда (выраженность атеросклеротического кардиосклероза, наличие и площадь постинфарктных рубцов), адекватности коронарного кровоснабжения возрастающим потребностям миокарда. Помимо типичной атеросклеротической ангиопатии, у больных СД2 развивается склеротическое повреждение средней оболочки артерий и проявляется рядом признаков: медианекрозом, медиасклерозом и медиакальцинозом. Это макроангиопатия, характеризующаяся поражением средней стенки крупных артерий с накоплением в ней солей кальция на фоне ее утолщения и склероза, а также сочетающаяся с другими проявлениями диабетической макро- и микроангиопатии и невропатии. В итоге происходит обызвествление артерии, она становится ригидной, теряет способность к сокращению и дилатации, из-за чего снижаются адаптационные возможности, а кальциноз артерий мелкого калибра препятствует циркуляции крови по коллатералям [11, 12].

Современный подход предполагает как можно более раннее начало лечения СД с акцентом на комбинированную терапию – гипотензивную, гиполипидемическую, сахароснижающую

Таким образом, непосредственно не затронутый инфарктом миокард интактен лишь условно [13]. Диабет способствует выраженному и быстрому снижению сократительной способности сердечной мышцы. Недостаточность кровообращения развивается у лиц с СД2 не только в связи с атеросклерозом КА и развитием фиброза, но и из-за развития специфического поражения миокарда, называемого

диабетической кардиомиопатией. Характерная для больных СД2 совокупность морфофункциональных и биохимических изменений миокарда, которую принято называть диабетической кардиомиопатией, приводит как к нарушению диастолических процессов, так и к нарушению сократительной способности миокарда [14]. Поэтому больные ХСН и СД2 имеют более низкую толерантность к физической нагрузке в сравнении с больными ХСН без СД2 [15].

Главной предпосылкой для тромбообразования при атеросклерозе является обнажение при растрескивании бляшки субэндотелиальных слоев стенки, содержащих коллагеновые волокна, и богатых тканевым фактором структур. Это способствует поддержанию у больных атеросклерозом защитного физиологического механизма активации тромбоцитов, которые призваны закрывать собой любые дефекты эндотелия при его повреждении, т. е. образовывать тромб. По современным представлениям, все больные с ОКС – как с повышением сегмента ST, так и без него – должны получать препараты ацетилсалициловой кислоты с первого дня болезни и пожизненно, а первые 12 мес. после ОКС – дополнительно один из других антиагрегантов, таких как клопидогрел, тикагрелор или прасугрел (уровень доказательности А) [16, 17]. При этом у больных с нормальным УО предпочтение отдается тикагрелору, т. к. он сильнее угнетает агрегацию тромбоцитов при более редком развитии кровотечений (уровень доказательности В), у больных с СД2 – прасугрелу (уровень доказательности В) [18]. Тем не менее существует альтернативное мнение о том, что у всех больных наиболее безопасным с точки зрения развития осложнений со стороны системы гемостаза является клопидогрел (уровень доказательности С) [17]. Учитывая наличие множественных острых эрозий антрального отдела желудка, пациенту назначен Коплавикс (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел 100/75). Как известно, после ОКС с подъемом сегмента ST или без подъема сегмента ST клопидогрел назначается в поддерживающей дозе 75 мг/сут на срок не менее 1 мес. (желательно до 1 года). Прекращение приема клопидогрела после ИМ несет риск повторного инфаркта или смерти больного на протяжении первого года в 1,8 раза выше, чем среди продолжавших прием, относительный риск 2,62 против 1,45 [19]. Возникновение после эндоваскулярного протезирования коронарного сосуда позднего тромбоза стента (ПТС) часто приводит к развитию инфаркта миокарда (ИМ) с высокой летальностью. M.J. Eisenberg и соавт. в своей работе обобщили обнаруженные в мировой литературе описания 161 случая ПТС и показали, что особенно опасно одновременное прекращение приема АСК, и клопидогрела. В этих случаях до 75% сосудистых катастроф возникает в течение ближайших 10 дней. В случае отмены одного клопидогрела с сохранением приема АСК также возникали случаи ПТС, но только у 6% больных развились осложнения в эти сроки.

Ингибиторы АПФ широко применяются как в первые сутки ОИМ, так и впоследствии (уровень доказательности А). Помимо профилактики ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), они обладают широким спектром дей-

ствия и существенно уменьшают летальность больных с ИБС [21]. В исследованиях ACEi-I, EUCLID, BENEDICT и HOPE было показано, что иАПФ оказывают нефропротективное действие у пациентов с СД2, т. к. предотвращают развитие диабетической нефропатии (уровень доказательности А). Следует отметить, что данный эффект не зависел от степени выраженности гипотензивного действия: даже у больных, у которых иАПФ существенно не влияли на гемодинамику, нефропротективное действие также имело место. Исследование MDRD показало, что при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 25 мл/мин применение иАПФ опасно из-за гипотензивного действия, приводящего к утяжелению почечной недостаточности [22]. У нашего пациента креатинин 105 мкмоль/л (СКФ MDRD – 61 мл/мин/1,73 м²), что соответствует хронической болезни почек 2 ст., однако мы выбрали назначение иАПФ, который имеет разные пути выведения из организма – в равной степени почками и через печень, – фозиноприл.

В настоящее время известно, что помимо генетической предрасположенности ключевую роль в прогрессировании атеросклероза и развитии неблагоприятного исхода ИБС играют маркеры субклинического воспаления

В связи с декомпенсацией СД больному назначена терапия инсулином на несколько дней до снижения уровня сахара крови 9:00 – 6,4 ммоль/л, 13:00 – 8,9 ммоль/л, 17:00 – 7,6 ммоль/л. В дальнейшем мы решали проблему выбора перорального сахароснижающего препарата. По данным трехлетнего исследования, проведенного в Великобритании на основе национальной регистрационной базы данных Clinical Practice Research Datalink [23], применение препаратов сульфонилмочевины (СМ) второго поколения (глибенкламид) было связано с 1,6-кратным увеличением смертности и 1,2-кратным увеличением частоты основных ССО по сравнению с применением бигуанидов (метформина). Применение метформина противопоказано в первые 28 дней после перенесенного ОИМ и при наличии ХСН на уровне III-IV ФК по NYHA. В многоцентровом исследовании [24] сопоставлялась длительная эффективность применения препаратов СМ третьего (глимепирида) и второго (глибенкламида) поколений у пациентов с СД2. Через год после начала исследования не было отмечено достоверных различий в уровне глюкозы, HbA_{1c}. Однако уровень инсулина и С-пептида белка был достоверно ниже у пациентов, которые получали глимепирид, была ниже и частота развития гипогликемии. Прием глибенкламида сопровождался эпизодами гипогликемии и увеличением массы тела. В случае нашего пациента назначение метформина было противопоказано, т. к. имели место ОИМ, ХСН III ФК по NYHA и множественные эрозии антрального отдела желудка. Таким образом, пациенту после титрации дозы назначили глимепирид 4 мг/сут.

Вариабельность АД, характерная для больных СД2, считается неблагоприятным фактором течения заболевания. В нашем случае выявлены систолическая артериальная гипертензия (АГ) в течение суток и суточный профиль АД non-dipper, т. е. формирование ночного типа суточного ритма АД. Исследования, проведенные еще в конце XX в., убедительно доказывают прогностическую значимость недостаточного ночного снижения АД в плане формирования поражения органов-мишеней АГ [25], повышения риска осложнений АГ – инфаркта миокарда, геморрагического инсульта и смертности [26]. Феномен non-dipper формируется на фоне повышенной активности симпатической нервной системы и недостаточного ее снижения в ночное время. При этом активность парасимпатической нервной системы не достаточно компенсирует ночную симпатикотонию, что может указывать на первичность нарушения функционирования автономной нервной системы при нарушении суточного ритма АД. Это указывает на позднее осложнение СД – диабетическую автономную кардионейропатию (ДАКН).

Прогрессирование осложнений СД2 связано с дефицитом тиамина. В ряде научных исследований показано, что снижение концентрации тиамина в плазме отмечается у 80% больных СД2. Дефицит тиамина связан с увеличением концентрации в плазме крови маркеров эндотелиальной дисфункции [27]. Было отмечено терапевтическое воздействие витаминов группы В на регенерацию поврежденных нервов. Одновременное применение тиамин, пиридоксина и цианокобаламина сопровождалось ослаблением и замедлением проявлений неврологической симптоматики [28]. Проникая в нервную ткань, тиамин активирует фермент деградации глюкозы – транскетолазу, а пиридоксин напрямую препятствует избыточному образованию конечных продуктов гликирования. Таким образом, препараты, содержащие тиамин и пиридоксин, представляют собой класс препаратов, направленных на обрывание механизмов метаболической памяти. Эффективность препаратов витаминов группы В при диабетической полинейропатии подтверждена рядом исследований [29]. В клинической практике широко применяется Мильгамма композитум, который был назначен пациенту перед выпиской.

В клинической практике кардиолога и эндокринолога ДАКН проявляется тахикардией покоя, фиксированным ригидным сердечным ритмом (синдром денервации сердца), аритмиями, ортостатической гипотензией. Поэтому большинству больных СД, находящихся под наблюдением эндокринолога по поводу высокой ЧСС, назначаются бета-адреноблокаторы. Применение бета-адреноблокаторов рекомендовано всем больным СД2 с ОИМ (уровень доказательности А) [30]. Течение СД2 у больных, получающих терапию инсулинами или пероральными сахароснижающими препаратами, может осложняться гипогликемическими состояниями. Поэтому при ОИМ с СД2 препаратами первого выбора являются селективные бета-адреноблокаторы, не маскирующие нейровегетативные проявления при гипогликемии.

Селективные бета-1-адреноблокаторы (небиволол, бисопролол) целесообразно применять у больных со сниженной вариабельностью сердечного ритма, который часто выявляется у больных СД2 в виде симптома ДАКН [31]. У подавляющего большинства больных СД2 имеются клинические проявления ХСН, при которых бисопролол и карведилол являются препаратами первой линии (уровень доказательности А) [18, 32]. В нашем случае больному проводилось титрование дозы до 7,5 мг/сут при достижении целевого уровня ЧСС 56–60 уд/мин.

Прогрессирование ИБС может быть отчасти связано с тем, что при первичном чрескожном коронарном вмешательстве проводили реваскуляризацию артерий с гемодинамически значимыми стенозами. В этом случае рецидив может быть связан с прогрессированием стенозов других коронарных артерий

Ингибирование метаболизма лекарственных средств является наиболее частой причиной клинически значимого медикаментозного взаимодействия, что приводит к нежелательному повышению концентрации препарата в крови. Чаще всего это происходит, когда два различных лекарства конкурируют между собой за возможность быть связанными с одним ферментом. Лекарство, «проигравшее» в этой конкурентной «борьбе», теряет возможность адекватно метаболизироваться и избыточно накапливается в организме. В случае нашего пациента следует отметить, что среди пациентов, получавших клопидогрел после ОИМ, сопутствующее использование ингибитора протонной помпы, который ингибирует цитохром P450 2C19 (омепразол, лансопразол или рабепразол), увеличивает риск рецидива ИМ и, возможно, является результатом ингибирования метаболической биоактивации клопидогрела. Такой эффект не был замечен при сопутствующей терапии пантопразолом. Альтернативой для пациентов, которым необходима понижающая уровень кислоты терапия, может быть терапия ранитидином (антагонистом H₂-рецепторов).

Как известно, результаты реваскуляризации коронарных сосудов сердца у больных СД2 достоверно хуже, чем у лиц без нарушения УО. Даже при полном восстановлении просвета пораженных КА возобновление клинических признаков ИБС у больных СД2 происходит чаще и через более короткий промежуток времени после произведенного вмешательства [33]. Во многом это связано с тем, что у больных СД2 в большом проценте случаев восстановление кровотока в крупных КА не сопровождается полноценным улучшением тканевой микрососудистой циркуляции крови. Исходное, не связанное с процессом реваскуляризации нарушение микрососудистого кровотока является характерной чертой поражения коронарного бассейна при СД. Значительное – на 30–40% – снижение микрососудистого коронарного резерва отмечается у больных СД2 до появления гемодинамически значи-

мых сужений просвета крупных коронарных артерий. Во многом именно поэтому после удачного восстановления просвета крупных КА у них более часто сохраняются или через более короткое время вновь появляются клинические признаки ИБС: стенокардия, нарушения ритма сердца, признаки застойной сердечной недостаточности. К сожалению, до настоящего времени не существует единых общепризнанных эффективных методов, позволяющих положительно решить данную проблему. Вот почему опубликованные в 2004 г. результаты исследования PRESTO (Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes), проведенного в Калифорнии, привлекают к себе пристальное внимание [34]. PRESTO является крупнейшим проспективным рандомизированным исследованием, в котором проводилось длительное тщательное наблюдение за больными, перенесшими чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) на КА. В исследование было включено 11 484 больных, из них 2 772 пациента имели СД2. Специфическая терапия больных СД2 включала в себя прием препаратов СМ, метформина, тиазолидинионов или инъекции инсулина. При этом 1 110 больных получали метформин или его комбинацию с другими сахароснижающими препаратами, а у 887 больных в их сахароснижающей терапии метформин и тиазолидинионы отсутствовали. Мультивариантное сравнение результатов чрескожной интервенционной реваскуляризации у больных на инсулиносенситайзерах (метформин + его комбинация с другими препаратами) и больных без инсулиносенситайзеров обнаружило их существенные достоверные отличия. Оказалось, что терапия метформином сопровождается достоверно более редким наступлением у больных СД2 летального исхода в отдаленном постреваскуляризационном периоде и достоверно более редким развитием у них в последующем ИМ. Интересно, что достоверной разницы в повторных реваскуляризациях заинтересованных сосудов между этими группами больных отмечено не было [35]. Полученные данные наводят на мысль, что механизм действия метформина у этих больных связан с его недавно обнаруженной способностью уменьшать гемодинамические нарушения на уровне микроциркуляторного русла, особенно развивающейся при постишемической реперфузии [35]. Учитывая, что данная способность метформина проявляется как при наличии СД2, так и в его отсутствие, возможный потенциал его применения при интервенционных вмешательствах может оказаться необычайно широк. Мы целенаправленно применили метформин при решении проблем после интервенционного лечения у нашего пациента.

Практика большинства рандомизированных научных исследований по проблеме реваскуляризации миокарда ведущую роль среди причин рецидивов стенокардии отводит рестенозированию коронарных артерий, прогрессированию ИБС и неполной реваскуляризации [36]. В нашем случае сочетание стентов с лекарственным покрытием (BioMime и Resolute Integrity) в комбинации с сахароснижающими препаратами, влияющими на инсулинорезистентность, обеспечило отсутствие развития рестеноза стентов. Проблема раннего рецидива стенокардии не

связана с процессом рестенозирования стентов, вызванным реакцией пролиферации интимы в ответ на инородное тело. Еще одной причиной рецидива стенокардии является естественное прогрессирование атеросклероза. Скорость нарастания атеросклеротических стенозов в КА может значительно различаться у разных пациентов. Большинство случаев рецидивов стенокардии приходится на срок от полугода до 1 года после ЧКВ. Это диктует необходимость обсуждения причин развития рецидива стенокардии у нашего пациента. Для этого нужно ответить на вопрос, какова причина прогрессирования стенозов КА, несмотря на достигнутый уровень компенсации СД (HbA1c – 6,4%) на фоне приема глимегирида (Амарил) и бигуанидов (метформина) при соблюдении диетотерапии и контроле уровня глюкозы крови, при отсутствии признаков гиперинсулинизма (инсулин 5,7 мкЕд/мл (2,7–10,4), С-пептид 877 пкмоль/л (260–1730)), индексе массы тела 24,6, регулярном приеме антигипертензивных препаратов, коплавикса 100/75, препарата Мильгамма композитум?

Показатели липидного профиля: ХС 3,7 ммоль/л, ЛПНП 2,0 ммоль/л. Больной продолжал курить по 15–20 сигарет в сутки. Следует напомнить, что за последние два десятилетия по результатам рандомизированных исследований со статинами [37] в международных и российских рекомендациях целевые уровни ХС-ЛПНП для больных ИБС снижались, и в настоящее время для пациентов с ИБС целевые уровни липидов составляют: общий ХС \leq 4,0 ммоль/л, ХС-ЛПНП \leq 1,8 ммоль/л [38]. Проведенные еще в конце XX в. исследования доказали, что продолжение курения после аортокоронарного шунтирования в два раза увеличивает относительный риск смерти, рецидивов стенокардии и нефатального инфаркта миокарда. Риск развития первого, а также повторного развития ИМ снижается после прекращения курения. Отказ от курения достоверно уменьшает риск прогрессирования ИБС [39]. В последующем было показано, что отказ от курения имеет почти такую же эффективность, как комбинированная медикаментозная терапия [40]. Это позволяет говорить о том, что эффективность изменения образа жизни существенно дополняет эффективность комбинированной медикаментозной терапии.

В настоящее время известно, что помимо генетической предрасположенности ключевую роль в прогрессировании атеросклероза и развитии неблагоприятного исхода ИБС играют маркеры субклинического воспаления. Прогрессирование ИБС может быть отчасти связано с тем, что при первичном ЧКВ проводили реваскуляризацию артерий с гемодинамически значимыми стенозами. Появляются данные об ускорении этого процесса под влиянием повреждений интимы артерий во время процедур ЧКВ [41]. В этом случае рецидив может быть связан с прогрессированием стенозов других КА. В последние годы появились данные, свидетельствующие о возникновении стеноза ствола левой КА и проксимальных стенозов как следствия повреждения интимы после эндоваскулярных вмешательств [42]. В исследовании Р.С. Акчурина, А.А. Ширяева и соавт. большинство случаев рецидивов

Арител®

бисопролол

Фармакотерапевтическая группа: бета1 — адrenoблокатор селективный



НАЙДИ СВОЕ РЕШЕНИЕ!

- ⤴ Первый российский дженерик оригинального бисопролола
- ⤴ Терапевтически эквивалентен оригинальному препарату*
- ⤴ Обеспечивает надежный 24-часовой контроль артериального давления при однократном приеме
- ⤴ Обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению.

* Шостак Н.А., Смоленская О.Г., Панов А. В., Клименко А.А., Андрияшкина Д.Ю., Твердова Н.А. Возможности терапевтической кардиоциклопротекции в комплексной терапии ИБС. «Российский кардиологический журнал» № 6, 2009.

ЛС-002540 от 29.12.2006 г.
реклама




информация для специалистов

стенокардии приходилось на срок от полугода до 1 года после ЧКВ. Из всех обследованных пациентов у 56% рецидив возник именно в этот срок после первичной ЧКВ. Авторы отмечают, что проблема раннего рецидива стенокардии не всегда связана с процессом рестенозирования стентов, вызванным реакцией пролиферации интимы в ответ на инородное тело. Прогрессирование ИБС может быть отчасти связано с тем, что при первичном ЧКВ проводили реваскуляризацию артерий с гемодинамически значимыми стенозами. В этом случае рецидив может быть связан с прогрессированием стенозов других КА. Однако тот факт, что более 50% обследованных пациентов через такой короткий срок стали нуждаться в повторной реваскуляризации, нельзя объяснить только этими двумя причинами [43].

Больные с СД2 представляют собой группу высокого риска развития ИБС и других ССЗ. Из-за хронического течения метаболических нарушений у больных СД2 наблюдается прогрессирование атеросклероза, которое приводит к ишемии миокарда на фоне поражения нескольких КА и определяет высокую частоту рестенозов после проведенных ЧКВ. Коморбидность соматических заболеваний в кардиологической практике является одним из важных

прогностических факторов, влияющих на исход основного заболевания. Ожидается, что с помощью суммирования эффектов приведенных выше медикаментозных методов можно достигнуть благоприятного эффекта. Аддитивный эффект лекарственных веществ – вид синергизма, при котором эффект действия совместно применяемых лекарственных веществ равен сумме эффектов действия каждого вещества в отдельности. Однако в данном вопросе мы пока можем только предполагать и надеяться, т. к. научного обоснования в виде рандомизированных и контролируемых исследований суммарной эффективности медикаментозных методов не существует. Изменение образа жизни существенно дополняет эффективность комбинированной медикаментозной терапии. Мы хотели, чтобы эти факты привлекли внимание врачей, т. к. их знание может оказаться полезным при мотивации больных СД2 с ИБС.

Таким образом, можно предположить, что процесс прогрессирования коронарного атеросклероза у данного пациента мог быть спровоцирован продолжением курения, уровнем ЛПНП, превышающим целевые значения, и прогрессированием проксимальных стенозов КА вследствие повреждения интимы после первичного эндоваскулярного вмешательства.



ЛИТЕРАТУРА

1. Какорин С.В., Эрлих А.Д., Калинкина А.А. Нарушенный углеводный обмен у больных с острым коронарным синдромом (регистр острого коронарного синдрома г. Москвы). VII Всероссийский форум «Неотложная кардиология 2014: от науки к практике». 26-27 ноября 2014 г., г. Москва. Тезисы. С. 54.
2. Курочкина О.Н., Спасский А.А., Хохлов А.Л. Течение инфаркта миокарда с позиций гендерных различий: результаты ретроспективного исследования. Проблемы женского здоровья. 2012. 7, 3.
3. Сегодня отмечается Всемирный день борьбы против диабета [Электронный ресурс]: сервер Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2014. Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2014/11/14/2111-segodnya-otmechaetsya-vsemirnyy-den-borby-protiv-diabeta>, свободный. Загл. с экрана (дата обращения: 04.05.2015).
4. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes *British journal of clinical pharmacology*. 1999. 48, 5. 643–648.
5. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696.
6. Демидова Т.Ю. Атеросклероз и сахарный диабет 2: механизмы и управление. *Кардиосоматика*. 2011. 2. 22–30.
7. Мамедов М.Н., Чепурина Н.А. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике. Под ред. академика РАМН Р.Г. Оганова. М., 2007. С. 13–14.
8. Бирюкова Е.В. Клинический случай: пациент с сахарным диабетом типа 2. *Consilium medicum*, 2013, 15, 4, 34–39.
9. Какорин С.В., Круглый Л.Б., Мкртумян А.М. Консервативная терапия острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2013, 2. 43–51.
10. Подачина С.В. От классической терапии диабетической нейропатии к решению проблемы гипергликемической памяти. *Эффективная фармакотерапия*. 2012. 1. Эндокринология. 48–52.
11. Гуревич М.А. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. *Клинич. медицина*. 2005. 1. 4–9.
12. Левина Л.И., Шаповалова А.Б. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца. *Врачеб. ведомости*. 2005. 3. 33–37.
13. Favaro E, Miceli I, Bussolati B, Schmitt-Ney M. Hyperglycemia Induces Apoptosis of Human Pancreatic Islet Endothelial Cells *Am. J. Pathol.* 2008. 173(2). 442–450.
14. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic Cardiomyopathy: Evidence, Mechanisms, and Therapeutic Implications. *Endocr. Rev.* 2004, 25 (4), 543–567.
15. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2008, 29 (10), 1224–1240.
16. Cayla G, Silvain J, O'Connor SA et al. Current antiplatelet options for NSTEMI-ACS patients *QJM*. 2012. 72–76.
17. Kessler C, Thomas K, Kao J. Antiplatelet therapy for secondary prevention of acute coronary syndrome, transient ischemic attack, and non-cardioembolic stroke in an era of cost containment. *J. Investig. Med.* 2012. 60, 5. 792–800.
18. Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction); American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Society for Academic Emergency Medicine. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. 50, 7. 1–157.
19. Boggon R, van Staa T, Timmis A et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors, and associations with death and myocardial infarction – a hospital registry – primary care linked cohort (MINAP-GRPD). *Eur Heart J* 2011; 32: 2376–86.
20. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of Short-Term Discontinuation of Antiplatelet Therapy in Patients With Drug-Eluting Stents. *Circulation* 2009; 119: 1634–42.
21. Antman EM, Hand M, Armstrong PW et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*. 2008. 117; 2. 296–329.
22. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. Медицинское информационное агентство. М., 2011. 294–300.
23. Morgan CL et al. Association between first-line monotherapy with sulphonylurea versus metformin and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a retrospective, observational study *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014. 16, 10. 957–962.
24. Draeger KE et al. Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent gliclazide (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm. Metab. Res.* 1996. 28 (9). 419–425.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.