



¹ ГБУЗ «ГКБ № 63
ДЗМ», Москва

² ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздрава России

³ ГБОУ ВПО
«МГМСУ»
Минздрава России

Лечение острого коронарного синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа

К. м. н. С.В. КАКОРИН¹, Л.Б. КРУГЛЫЙ²,
д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН³

В статье представлен литературный обзор особенностей клинической картины и тактики лечения острого коронарного синдрома (ОКС) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Высокая летальность при остром инфаркте миокарда (ОИМ) среди больных СД 2 типа и фульминантное течение летального ОИМ при СД 2 типа требуют применения инвазивных методов лечения в первые сутки от момента госпитализации – механической реваскуляризации, а в случае ее невозможности в первые 6 часов после начала приступа – проведения тромболитической терапии. Одышку при физической нагрузке у больных СД 2 типа следует расценивать как эквивалент стенокардии, а удушье, по поводу которого больные госпитализируются в блок кардиореанимации, – как признак возможного развития ОИМ. Учитывая то, что при СД 2 типа имеется сочетание поражения проксимального и дистального коронарного русла с диабетической микроангиопатией, уменьшающих коллатеральный кровоток, инфузионное введение нитроглицерина может сопровождаться быстрым положительным эффектом. Так как у больных СД 2 типа имеется нарушение реологических свойств крови, терапия низкомолекулярными гепаринами должна быть более длительной. После развития ОКС пациенты с СД 2 типа должны получать сочетание двух различных антиагрегантов в течение 12 месяцев. Назначение неселективного бета-адреноблокатора с альфа-1-адреноблокирующей активностью – карведилола – более безопасно по сравнению с другими бета-адреноблокаторами в плане влияния на выраженность гипогликемии.

Острый коронарный синдром (ОКС) – острое клиническое состояние, характеризующееся развитием ишемии миокарда, сопровождающееся симптомокомплексом клинических, биохимических и электрокардиографических изменений, имеющее в своей основе морфологические нарушения проходимости коронарных артерий и реализующееся в нестабильную стенокардию (НС), острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST или без подъема сегмента ST [1, 2].

Результаты изучения летальности при ОИМ у больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа по сравнению с пациентами, имеющими нормальный углеводный обмен (НУО), появились еще в конце XX века [3, 4]. Доказано, что больные с сопутствующим СД 2 типа погибают от ОИМ в 3–4 раза чаще, чем пациенты с НУО [5]. В связи с этим стали предприниматься попытки поиска новых подходов в лечении ОИМ у больных СД 2 типа.



Оценивалась эффективность применения инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов (ПСП) при ОИМ. Чтобы убедиться в положительном влиянии инсулина на течение ОИМ у пациентов с СД 2 типа, было проведено исследование DIGAMI (Diabetes, Insulin, Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction – Сахарный диабет, инсулин, инфузия глюкозы при остром инфаркте миокарда) [6, 7], в котором показано, что при развитии ОИМ у больных СД 2 типа назначение инфузии глюкозо-инсулин-калиевой смеси с последующим режимом инсулинотерапии позволяет снизить смертность через 1 и 3 года – по сравнению с традиционной терапией ПСП.

В исследовании DIGAMI-2 в ходе 5 лет наблюдения при сравнении групп пациентов, получавших терапию инсулином или ПСП, существенных различий в показателях сердечно-сосудистой смертности между группами обнаружено не было [8, 9].

Работы, посвященные ретроспективному анализу и изучению клинической картины ОКС у больных с СД 2 типа, появились как в зарубежной [10, 11], так и в отечественной литературе [12, 13] только в последние годы. Если клиническая картина и тактика лечения ОКС в настоящее время хорошо освещены в научных публикациях и практических руководствах, то течение ОКС у больных с СД 2 типа и тактика лечения только начинают изучаться.

По данным одних авторов, летальность при ОКС у больных СД 2 типа выше на 10–15%, а исход в ОИМ с подъемом ST чаще на 10–15%, чем при НУО [14, 15]. По другим данным, исход ОКС в ОИМ с зубцом Q отмечается на 20% чаще, чем у больных с НУО [17, 18], хроническая сердечная недостаточность (ХСН) тяжелой степени развивается в 2 раза чаще [19, 20], хроническая аневризма сердца также встречается в 2 раза чаще у пациентов с СД 2 типа [21, 22].

Еще одним проявлением СД 2 типа, оказывающим существенное

влияние на клиническую картину и прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости, является диабетическая автономная кардиопатия – позднее осложнение СД 2 типа, которое ухудшает качество жизни пациентов и повышает риск внезапной смерти [23, 24]. Однако проведенный анализ летальности при ОИМ показал, что у пациентов с НУО фатальные нарушения ритма и проводимости встречаются чаще, чем у больных СД 2 типа [25]. Уменьшение частоты нарушений сердечного ритма у больных с СД 2 типа по сравнению с пациентами с НУО объясняется антиаритмическим свойством ПСП, реализующимся посредством закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов и предотвращения потери ионов калия клетками миокарда при ишемии. Этим обусловлена меньшая частота развития фибрилляции желудочков при СД 2 типа по сравнению с больными с ОИМ с нормальным углеводным обменом. Можно заключить, что современные ПСП (например, глибенкламид) обладают кардиопротекторным эффектом в условиях ишемии миокарда, поскольку действие препарата на АТФ-зависимые калиевые каналы кардиомиоцитов предотвращает потерю калия, и, следовательно, снижается частота нарушений ритма при инфаркте миокарда [25].

В последние годы появились отдельные публикации, свидетельствующие о более частом развитии отека легких при ОИМ у пациентов с СД 2 типа [12, 26].

Несмотря на успехи в лечении ОКС при НУО, достигнутые в последнее десятилетие, летальность от ОКС при сопутствующем СД 2 типа практически не изменилась [27]. Более того, в докладе Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology, ACC) и Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА), представленном в ноябре 2009 г., указывается на уменьшение летальности больных ОКС на несколько процентов и одновременное повышение летальности у больных

ОКС с сопутствующим СД [28]. Течение летального ОИМ у больных СД 2 типа чаще носит фульминантный характер, а смертность составляет 26% в первые 6 часов и 50% – в первые сутки от момента госпитализации, когда в миокарде наблюдаются еще только ишемические изменения, а не некроз [16]. Тактика лечения такой группы пациентов должна включать в себя инвазивные методы – коронароангиографию и механическую реваскуляризацию, а в их отсутствие в первые 6 часов после начала приступа необходимо проведение тромболитической терапии.

У пациентов пожилого и старческого возраста с СД 2 типа, имеющих несколько сопутствующих заболеваний, как правило, проводится консервативная терапия, которая включает в себя купирование болевого синдрома наркотическими анальгетиками, назначение при ОИМ передней локализации внутривенной инфузии нитроглицерина, при ОИМ любой локализации – применение бета-адреноблокаторов, антиагрегантов и прямых антикоагулянтов (у таких больных предпочтение следует отдавать низкомолекулярным гепаринам: Фраксипарину или Клексану), статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Однако у пациентов с СД 2 типа имеются свои особенности в терапии перечисленными препаратами.

Одной из наиболее старых и в то же время до сих пор актуальных групп препаратов, применяющихся для лечения ОКС, являются нитраты [1, 2].

В документах АСС/АНА рекомендации по применению лекарственных препаратов основываются на классах вмешательств следующим образом:

- *класс I:* целесообразность использования/эффективность вмешательства или диагностической процедуры подтверждается фактами и/или мнением экспертов. Очевидно, что вмешательства класса I являются процедурами или препаратами выбора;

эндокринология



Современные ПСП (например, глибенкламид) обладают кардиопротекторным эффектом в условиях ишемии миокарда, поскольку действие препарата на АТФ-зависимые калиевые каналы кардиомиоцитов предотвращает потерю калия и, следовательно, снижается частота нарушений ритма при инфаркте миокарда.

- *класс II:* существуют неоднозначные данные и/или различные мнения экспертов о целесообразности использования/эффективности вмешательства или диагностической процедуры;
- *класс IIa:* преобладают данные и/или мнения экспертов о необходимости/эффективности вмешательства или диагностической процедуры;
- *класс IIb:* необходимость/эффективность вмешательства или диагностической процедуры установлена в меньшей степени;
- *класс III:* существуют факты и/или согласие экспертов о том, что вмешательство или диагностическая процедура бесполезна/неэффективна и в некоторых случаях может быть опасна. Очевидно, что вмешательства класса III противопоказаны.

В соответствии с рекомендациями АСС/АНА [29], внутривенная инфузия нитроглицерина отнесена к классу I в течение первых 24–48 часов после развития болевого синдрома при переднем ОИМ с подъемом ST, сохраняющейся ишемии миокарда, наличии сердечной недостаточности или артериальной гипертонии. При неосложненном течении заболевания после 48 часов от развития болевого синдрома инфузионное введение нитроглицерина относят к классу IIb. При систолическом артериальном

давлении (АД) менее 90 мм рт. ст., брадикардии (частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 50 ударов в минуту), ОИМ правого желудочка введение нитроглицерина противопоказано (класс III). При ОИМ нижней локализации введение нитратов также нежелательно, так как патологический процесс часто распространяется на правый желудочек [29, 30].

Часто в руководствах по кардиологии описывается безболевая форма ОИМ, которая встречается в 10–20% всех ОИМ [1, 31], однако ее не следует приравнивать к бессимптомной форме. В клинической практике больных с ОКС госпитализируют в блок кардиореанимации с жалобами на боли за грудиной или в левой половине грудной клетки, удушье или сочетание этих жалоб. Одышку при физической нагрузке следует расценивать как эквивалент стенокардии, а удушье, по поводу которого больные госпитализируются в кардиореанимацию, часто является проявлением ОИМ с подъемом ST и повышением кардиоспецифических ферментов. В таком случае купирование болевого синдрома не требуется, однако патогенетическое действие нитратов должно, по-видимому, оказывать положительный эффект.

Часто одышку как эквивалент стенокардии необходимо дифференцировать с проявлениями ХСН. При этом определяющим фактором является опыт врача и эффект от проводимой терапии: если больной на фоне лечения нитратами отмечает уменьшение одышки при физической нагрузке, значит, выбор терапии правильный и ее необходимо продолжить.

Следует учесть, что у больных с СД 2 типа имеется нарушение реологических свойств крови [32] и возникновение такого осложнения, как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), у таких больных встречается чаще по сравнению с пациентами, имеющими НУО [33]. По этой причине терапия, проводимая низкомолекулярными гепаринами, должна быть более длительной [34].

Антиагреганты и антикоагулянты занимают ведущее место в терапии ОКС при консервативном подходе, а также при проведении ангиопластики или аортокоронарного шунтирования. 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 в первые 12 месяцев после ОКС – дополнительно один из других антиагрегантов [35, 36], например, клопидогрел, тикагрелор, прасугрел или другие. При этом у больных с НУО предпочтение отдается тикагрелору, так как он сильнее угнетает агрегацию тромбоцитов при более редком развитии кровотечений, у больных с СД 2 типа – прасугрелу [35], у всех больных – клопидогрелу [37]. В случае повторного развития ОКС больной должен пожизненно получать сочетание двух различных антиагрегантов или антиагреганта и антикоагулянта [38].

При ОКС без подъема сегмента ST следует применять такие антикоагулянты, как низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, надропарин) [39, 40], либо блокаторы фактора Ха (апиксабан, ривароксабан) [41, 42]. У больных СД 2 типа с плохим контролем гликемии надропарин чаще вызывает гиперкалиемию из-за более значительного подавления секреции альдостерона [43], препаратом выбора в этом случае однозначно является эноксапарин. Курс лечения предполагает внутривенное введение в течение как минимум 8 дней после начала ОКС [44], хотя в настоящий момент проводятся исследования эффективности 30-дневного применения этих препаратов [45]. Применение нефракционированного гепарина менее желательно и допустимо только в течение 48 часов от начала заболевания [46]. Низкомолекулярные гепарины рекомендуются вводить подкожно, нефракционированный гепарин – внутривенно, по причине недо-



статочного точного дозирования при подкожном введении [47].

У пациентов с СД 2 типа обособлено использование сулодексида, который не только уменьшает свертываемость крови, но и обладает антиатерогенной активностью [48]. Подъем сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) является патогномичным признаком полного тромбоза одной из мелких или крупных ветвей коронарной артерии, поэтому в первые 6 часов от появления этого симптома эффективной может быть фибринолитическая терапия такими препаратами, как стрептокиназа или алтеплаза [36, 39].

В европейскую и американскую практику входит применение прямого ингибитора тромбина – бивалирудина. Исследования показали, что его использование при ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема ST не менее эффективно, чем сочетание гепарина с антиагрегантами [49, 50]. В настоящее время бивалирудин вытесняет прочие антикоагулянты при проведении ангиопластики в США и европейских странах, однако в России еще не применяется [51].

Бета-адреноблокаторы рекомендуются применять у всех больных с ОКС в отсутствие противопоказаний, причем у больных с сохраняющимися приступами стенокардии покоя и/или признаками ишемии миокарда на ЭКГ сначала предпочтителен внутривенный путь введения. Парентеральное введение бета-адреноблокаторов требует контроля ЧСС и АД, при этом желательна непрерывное мониторирование ЭКГ. Целью последующего перорального приема бета-адреноблокаторов должно быть достижение ЧСС 50–60 уд/мин. В современных международных экспертных рекомендациях по лечению ишемической болезни сердца (ИБС) целевым считается ЧСС от 55 до 60 уд/мин, а в соответствии с рекомендациями АНА в тяжелых случаях ЧСС можно снизить до 50 уд/мин при тщательном контроле предсердно-желудочковой проводимости [33, 36]. Применение этих препаратов

у больных СД 2 типа имеет ряд особенностей. Так, в отсутствие противопоказаний бета-адреноблокаторы предпочтительны в качестве начальной терапии, так как они особенно эффективны в снижении смертности и частоты развития повторных инфарктов миокарда у больных СД 2 типа. В отсутствие явных противопоказаний пероральное применение бета-адреноблокаторов рекомендовано всем больным СД 2 типа с ОКС [33, 52]. Однако течение СД 2 типа у больных, получающих терапию инсулинами или пероральными сахароснижающими препаратами, может осложниться гипогликемическими состояниями. Неселективные бета-адреноблокаторы могут пролонгировать и маскировать их нейровегетативные проявления. Именно поэтому при ОКС с СД 2 типа препаратами первого выбора являются селективные бета-адреноблокаторы – их влияние на состояние гипогликемии значительно менее выражено, чем у неселективных бета-адреноблокаторов. При этом в настоящее время имеются данные о том, что неселективный бета-адреноблокатор с альфа-1-адреноблокирующей активностью карведилол особенно безопасен в плане влияния на выраженность гипогликемии [33, 36].

Селективные бета-1-адреноблокаторы (небиволол, бисопролол) целесообразно применять у больных со сниженной вариабельностью сердечного ритма (при симптомах диабетической автономной кардиопатии). Эффективность применения селективного бета-1-адреноблокатора бетаксолола при ОИМ была доказана в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях в конце 1980-х годов [53, 54], однако препарат так и не пришел в клиническую практику ни в России, ни за рубежом и на сегодняшний день не входит в перечни рекомендованных при ОКС бета-блокаторов. Тем не менее в начале XXI века интерес к бетаксололу возобновился [55] – по причине невысокой аритмо-

генности и достаточной безопасности он может быть с успехом использован именно у больных СД 2 типа.

Бета-адреноблокаторы с периферической вазодилатирующей активностью (небиволол, карведилол) благоприятно воздействуют на сопутствующую гипертриглицеридемию. Кроме того, больные СД 2 типа с ИБС склонны к развитию ХСН [23, 31]. Такие бета-адреноблокаторы, как бисопролол и особенно карведилол, являются препаратами первой линии у больных СД 2 типа с ХСН [33, 36]. Ингибиторы АПФ широко применяются как в первые сутки ОКС с подъемом сегмента ST, так и впоследствии [33, 56]. Помимо профилактики ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) они обладают широким спектром действия и существенно уменьшают летальность больных [57]. Ингибиторы АПФ особенно эффективны у наиболее тяжелых больных с обширным некрозом миокарда, сниженной функциональной способностью ЛЖ при фракции выброса (ФВ) менее 40%, симптомами сердечной недостаточности и СД 2 типа [36]. Однако они улучшают прогноз и у больных без

Течение СД 2 типа у больных, получающих терапию инсулинами или пероральными сахароснижающими препаратами, может осложняться гипогликемическими состояниями. В настоящее время имеются данные о том, что неселективный бета-адреноблокатор с альфа-1-адреноблокирующей активностью карведилол особенно безопасен в плане влияния на выраженность гипогликемии.



Больные СД 2 типа с ишемической болезнью сердца склонны к развитию хронической сердечной недостаточности. Такие бета-адреноблокаторы, как бисопролол и особенно карведилол, являются препаратами первой линии у больных СД 2 типа с ХСН.

клинически значимого уменьшения ФВ. Уменьшение смертности отмечается с самого начала ОИМ, и благоприятный эффект становится еще более выраженным при продолжении использования ингибиторов АПФ [57].

Ингибиторы АПФ следует применять только при ОКС с подъемом ST и начиная с первых суток заболевания. Учитывая, что у многих больных ОКС с подъемом сегмента ST в первые часы ОКС гемодинамика относительно нестабильна, рекомендуется начинать лечение с минимальных доз [33]. В случаях выраженного снижения АД на фоне лечения следует исключить наличие гиповолемии, уменьшить дозу сопутствующих препаратов, а если это не помогает или нежелательно, снизить дозу ингибиторов АПФ. При систолическом АД ниже 100 мм рт. ст. препараты следует временно отменить, а после восстановления АД возобновить прием, уменьшив дозу препарата. В процессе лечения необходимо контролировать содержание креатинина и калия в крови, особенно у больных с нарушениями функции почек [56]. Лечение ингибиторами АПФ, начатое в остром периоде ОИМ, следует продолжать неопределенно долго. Это обеспечивает улучшение прогноза больного не только за счет профилактики прогрессирования ХСН, но и вследствие уменьшения вероятности повторного ОИМ [36, 56].

Опыт использования блокаторов рецепторов ангиотензина II при

ОКС с подъемом ST значительно уступает опыту применения ингибиторов АПФ. По имеющимся данным, при ОКС с подъемом ST, осложнившимся снижением сократительной функции ЛЖ (ФВ менее 40%) и/или признаками сердечной недостаточности, блокаторы рецепторов ангиотензина II производят эффект, сравнимый с таковым ингибиторов АПФ, и применяются в случае непереносимости последних [56].

В последнее десятилетие было доказано, что лечение статинами уменьшает как общую, так и сердечно-сосудистую смертность пациентов с болезнями сердца атеросклеротической этиологии [58]. Тем не менее вопрос о том, могут ли статины, назначенные больным с ОКС, влиять на ближайший прогноз, остается нерешенным.

Показано, что уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при применении статинов оказывается более выраженным, чем можно было бы ожидать от изолированного снижения уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [59]. В дополнение к благоприятному влиянию на показатели липидного спектра (увеличение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), снижение уровня триглицеридов) статины обладают плеiotропными эффектами (увеличение биодоступности оксида азота (NO), стабилизация атеросклеротической бляшки, противовоспалительное, антитромботическое, мягкое гипотензивное, антиаритмическое, антиоксидантное и иммуномодулирующее действия, способность повышать эластичность артерий и улучшать функцию эндотелия) [60]. Указанные свойства могут быть особенно полезны при лечении пациентов с ОКС.

Плеiotропное действие статинов при ОКС, как показали A. Link и соавт., развивается в течение первых дней после назначения [61], что создает предпосылки для их успешного применения. Кроме того, пациенты с осложненным

коронарным атеросклерозом представляют группу наиболее высокого сердечно-сосудистого риска, в которой статины, являясь антиатеросклеротическими препаратами, должны быть высокоэффективными.

Течение ОИМ у больных СД 2 типа носит фульминантный характер, а летальность составляет 26% в первые 6 часов и 50% в первые сутки от момента госпитализации, когда в миокарде наблюдаются еще только ишемические изменения, а не некроз, поэтому тактика лечения должна включать инвазивные методы: механическую реваскуляризацию, а в случае ее невозможности в первые 6 часов после начала приступа – проведение тромболитической терапии. Одышку при физической нагрузке у больных СД 2 типа следует расценивать как эквивалент стенокардии, а удушье, по поводу которого больные госпитализируются в блок кардиореанимации, – как признак возможного ОИМ. Учитывая, что при СД 2 типа имеется сочетание поражения проксимального и дистального коронарного русла с диабетической микроангиопатией, уменьшающих коллатеральный кровоток, инфузионное введение нитроглицерина может сопровождаться быстрым положительным эффектом.

У больных с СД 2 типа имеется нарушение реологических свойств крови, поэтому терапия, проводимая низкомолекулярными гепаринами, должна быть более длительной, чем у пациентов с НУО. После развития ОКС пациенты с СД 2 типа должны получать сочетание двух различных антиагрегантов в течение 12 месяцев. Терапия ингибиторами АПФ и статинами общеизвестна и не нуждается в комментариях. А вот назначение неселективного бета-адреноблокатора с альфа-1-адреноблокирующей активностью карведилола более безопасно по сравнению с другими бета-адреноблокаторами в отношении влияния на выраженность гипогликемии. ❁