

Научно-практический симпозиум «Диабет и сердце»

23 сентября 2011 г., Киев

Сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета на сегодня является одной из наиболее актуальных проблем не только кардиологии или эндокринологии, но и медицины в целом – об это на открытии научно-практического симпозиума «Диабет и сердце» сказал Президент Ассоциации кардиологов Украины В.Н. Коваленко. Ведь обе эти патологии приводят к значительному ухудшению течения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вследствие такого сочетания повышается риск развития инсультов и инфарктов, сердечной недостаточности, для пациентов характерно низкое качество жизни и повышенный риск преждевременной смерти. В частности, встреча, состоявшаяся 23 сентября 2011 года в рамках XII Национального конгресса кардиологов Украины, была призвана помочь кардиологам и эндокринологам в объединении усилий для достижения общей цели – снижения уровня смертности от ССЗ и улучшения качества жизни пациентов с сахарным диабетом (СД) и имеющимися сердечно-сосудистыми патологиями.

Открывая симпозиум, Президент Ассоциации эндокринологов Украины, директор Института эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины, академик Н.Д. Тронько напомнил, что Генеральная ассамблея ООН обратилась к главам всех государств с предложением о создании во всех странах государственных программ по борьбе с сахарным диабетом (в Украине такая программа, как известно, существует). И украинскую, и мировую медицинскую общественность волнует не только значительное число больных СД, но и огромный риск сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов, ведь именно кардиоваскулярные нарушения находятся на первом месте среди острых и хронических осложнений СД. В последнее время активно обсуждается возможность пересмотра методологии ведения больных СД с имеющейся сердечно-сосудистой патологией, ведутся дискуссии о целевых уровнях гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). По словам академика Н.Д. Тронько, вопрос целевых уровней HbA_{1c} , артериального давления (АД), холестерина (ХС) должен обсуждаться и во время Симпозиума «Диабет и сердце».

На симпозиуме был представлен доклад «Актуальные вопросы сердечно-сосудистой патологии при сахарном диабете» Л.К. Соколовой – кандидата медицинских наук, ведущего научного сотрудника отделения клинической диабетологии Института эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины. Напомнив статистику, в соответствии с которой к 2025 году число пациентов с СД во всем мире возрастет на 55%, доктор Л.К. Соколова отметила, что рост заболеваемости происходит в основном за счет СД 2-го типа, причем эта тенденция характерна как для развитых, так и для развивающихся стран. Динамика распространенности СД 1-го типа в течение последних 10 лет остается приблизительно одинаковой. Ежегодно у 7 млн жителей планеты выявляется СД, преимущественно –

2-го типа, т.е. каждые 10 секунд популяция пациентов увеличивается на 2 человека. Особый интерес для ученых и практических врачей сейчас представляет не только диагностированный СД, но и нарушенная толерантность к углеводам. Поскольку известно, что при любых нарушениях углеводного обмена, будь то нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к углеводам, риск развития ССЗ у этой группы больных гораздо выше, чем в общей популяции. СД приводит к высокому риску развития сердечно-сосудистой патологии и увеличению смертности. Ежегодно в мире регистрируются 3 млн смертей, обусловленных осложнениями СД, т.е. каждые 10 секунд умирает один пациент с СД. В Украине в ближайшие годы ожидается значительный рост числа пациентов с СД 2-го типа в возрастной группе 45–64 года. В 2009 году в Украине было зарегистрировано более 1 млн пациентов с СД, однако невыявленных случаев, как отметила Л.К. Соколова, значительно больше – предположительно в 3–4 раза. Большинство смертей у пациентов с СД 2-го типа происходят вследствие развития макрососудистой патологии, а именно – инфарктов миокарда и инсультов: по некоторым данным 75% больных умирают от сердечно-сосудистой патологии. Одной из особенностей течения СД 2-го типа являются гендерные различия: смертность среди женщин с СД гораздо выше в сравнении с общей популяцией и мужчинами, болеющими СД 2-го типа. По данным Euro Heart Survey у пациентов, имеющих кардиальную патологию, нарушения углеводного обмена встречаются у большинства больных. Измененный уровень глюкозы, будь то явный СД, нарушенная гликемия натощак или нарушение толерантности к углеводам, встречаются у 71%, тогда как нормальный уровень углеводного обмена у лиц с сердечно-сосудистой патологией наблюдается лишь у трети пациентов. Таким образом, практически можно поставить знак равенства между СД 2-го типа и кардиоваскулярной патологией. В момент постановки диагноза СД 2-го типа, как правило, у пациентов уже имеется сердечно-сосудистая патология, развившаяся задолго до манифестации явного СД, так как развитие всех кардиальных осложнений, как и СД 2-го типа, имеет в своей основе инсулинорезистентность. Среди особенностей сердечно-сосудистой патологии у больных СД – высокая частота сердечно-сосудистых событий (в 3–4 раза выше, чем в общей популяции), высокая частота осложнений и высокий уровень смертности. Следовательно, терапия должна быть направлена на коррекцию всех факторов риска, т.е. пациента следует лечить как усилиями кардиолога, так и усилиями эндокринолога. Говоря об алгоритме обследования больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и СД, Л.К. Соколова напомнила о том, что он предназначен для кардиологов и эндокринологов. Если у пациента основной диагноз – ИБС, его следует подвергнуть более детальному обследованию на предмет выявления нарушения углеводного обмена. Стандартом в таком случае является проведение теста толерант-

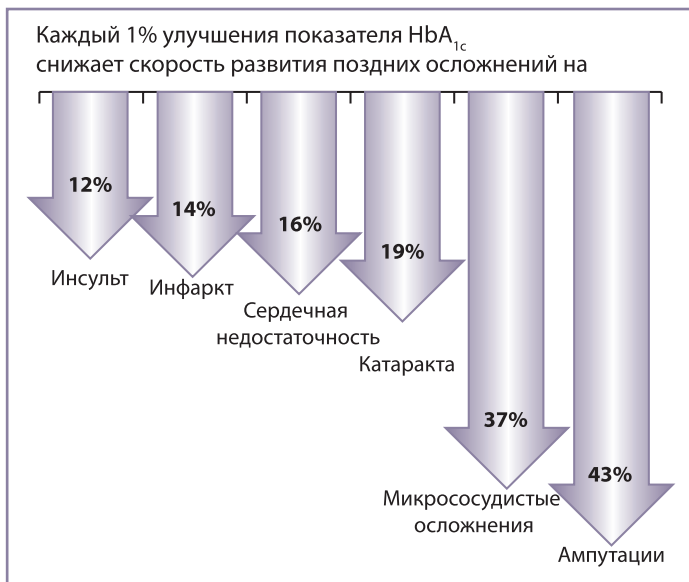


Рис. 1. Контроль гликемии и осложнения сахарного диабета

ности к углеводам. Если же у пациента основной диагноз – СД, его необходимо подвергнуть более детальному обследованию на предмет выявления ИБС, а именно – рекомендуется проведение электрокардиографии, эхо-кардиографии сердца, тестов с физической нагрузкой, при наличии любых жалоб таким пациентам должна быть проведена диагностическая коронарография. Кроме известных всем и привычных критериев диагностики СД, определенных Американской диабетической ассоциацией, сейчас также предлагается в качестве диагностического критерия определение уровня HbA_{1c}. При уровне менее 5,7% считается, что у пациента нет нарушения углеводного обмена, при уровне HbA_{1c} выше 6,5% диагностируется СД, а так называемый предиабет диагностируется при уровне HbA_{1c} 5,7–6,4%. Наиболее оправданной терапией СД 2-го типа является нормализация образа жизни, назначение метформина как препарата, влияющего на инсулинорезистентность, возможно назначение сразу базального инсулина при высоких уровнях HbA_{1c}, препаратов сульфонилмочевины, а в дальнейшем – интенсификация данной терапии. В своем выступлении Л.К. Соколова напомнила, что снижение уровня HbA_{1c} на 1% снижает риск развития микро- и макрососудистых осложнений (рис. 1).

Логично было бы предположить, что, снизив HbA_{1c} до нормальных значений, мы достигнем ощутимого снижения кардиоваскулярной и микрососудистой патологии у пациентов с СД 2-го типа. Однако в данный момент этот вопрос подлежит активной дискуссии, и анализ крупных исследований показывает, что наибольшая выживаемость среди пациентов пожилого возраста с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией регистрируется при

уровне HbA_{1c} около 7,5% на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов, а для пациентов, находящихся на инсулинотерапии, приемлемым HbA_{1c} может быть уровень до 8%. Снижение уровня HbA_{1c} до нормальных значений, к сожалению, приводит к увеличению смертности и снижению выживаемости. Определить персонализированный уровень HbA_{1c} можно с учетом нескольких параметров, а именно – длительности СД, наличия специфических микро- или макрососудистых осложнений и возраста больных. Максимально приближенный к норме уровень HbA_{1c} (6,5–7%) приемлем для больных с короткой длительностью СД, высокой ожидаемой продолжительностью жизни и отсутствием сердечно-сосудистых осложнений. В таких случаях основной целью снижения уровня HbA_{1c} является первичная профилактика осложнений СД. У пациентов старшего возраста, с наличием гипогликемии в анамнезе, с короткой ожидаемой продолжительностью жизни, наличием выраженных микро- или макрососудистых осложнений СД, тяжелой сопутствующей патологией приемлем уровень HbA_{1c} до 8% (рис. 2).

Еще один важный вопрос – коррекция АД у пациентов с СД. Логично предположить, что снижение АД до нормы повлечет за собой реальное уменьшение сердечно-сосудистых событий у таких пациентов. Однако при анализе крупных исследований было замечено, что положительные результаты крупных эпидемиологических исследований были получены, когда у пациентов с СД систолическое давление находилось в пределах 130–140 мм рт.ст. При большем снижении АД наблюдался не успех исследования, а увеличение сердечно-сосудистой патологии. Согласно мета-анализу, представленному в 2011 году на Конгрессе кардиологов, при оценке АД необходимо учитывать гетерогенность органов-мишеней. Если риск развития инсульта продолжает снижаться при снижении АД, то риск других сердечно-сосудистых событий, в частности, инфаркта миокарда, изменений в почках и в сетчатке глаза, – возрастает. Происходит это при снижении АД до уровня ниже 130 мм рт.ст. Следовательно, можно говорить о том, что у пациентов с СД приемлемым является АД 130–140/80–85 мм рт.ст.

Что касается выбора гипотензивных препаратов, приветствуется комбинация различных медикаментов с разным механизмом

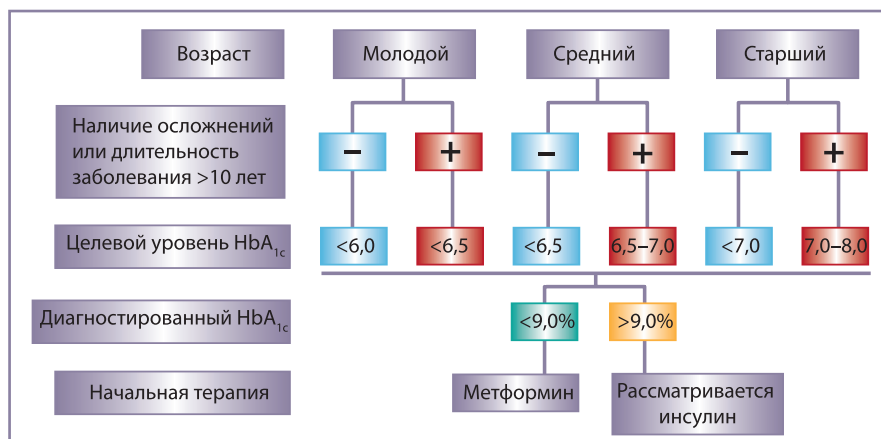


Рис. 2. Целевой уровень HbA_{1c} у разных категорий пациентов с сахарным диабетом

действия. Предпочтительным является назначение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов кальциевых каналов (антагонистов кальция) и тиазидных диуретиков, петлевых диуретиков в случае нарушения функции почек, а также блокаторов β -адренорецепторов – при наличии ИБС. Еще один важный вопрос – уровень дислипидемии при СД. В соответствии с рекомендациями 2011 года пациенты с СД разделены на 3 группы, и для каждой разработаны отдельные рекомендации:

- первая группа – люди с СД 1-го типа и высоким риском ССЗ. Им рекомендуется назначение статинов для снижения липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 30%;
- вторая группа – пациенты с СД 2-го типа с высоким риском ССЗ, в частности с ИБС. Для них рекомендованы высокие дозы статинов со снижением ЛПНП до уровня менее 1,8 ммоль/л;
- третья группа – все пациенты с СД 2-го типа без сердечно-сосудистой патологии. Для них приемлемым является уровень ЛПНП менее 2,5 ммоль/л.

В настоящее время в *Diabetes Care* (2011) опубликованы стандарты ведения больных с СД, предусматривающих три параметра: HbA_{1c} , АД и липидный профиль. Рекомендуемый уровень HbA_{1c} – менее 7%, но более или менее жесткие цели гликемического контроля индивидуализированы; АД для общей популяции – 130/80 мм рт.ст., однако нужно основываться на индивидуальной характеристике больных и ответе на гипотензивную терапию; целевой уровень ЛПНП у лиц с ИБС – менее 1,8 ммоль/л, используя высокие дозы статинов. По результатам исследования *The Steno 2* такая многофакторная профилактика приводит к уменьшению случаев ССЗ на 53%.

Кардиометаболическому риску у больных с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом было посвящено выступление руководителя отдела дислипидемий Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско», доктора медицинских наук, профессора Е.И. Митченко (Киев, Украина). Начиная свой доклад, профессор Е.И. Митченко напомнила, что в Украине уровень смертности вследствие ССЗ является наивысшим среди европейских стран, в том числе мы лидируем по приросту сердечно-сосудистой смертности. Цитируя рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC), она отметила, что ССЗ обусловлены глобальной пандемией ожирения и сахарного диабета, и они составляют сложную проблему для клиницистов 21-го века. К сожалению, динамика факторов риска в Европе претерпевает не очень благоприятную закономерность, поскольку наряду со снижением уровня общего ХС, даже на фоне увеличения приема антигипертензивных препаратов, контроль АД не улучшился, вместе с тем, увеличилась распространенность СД, ожирения и повышенной массы тела. Ссылаясь на данные, приведенные академиком Н.Д. Тронько, профессор Е.И. Митченко сказала о том, что на каждый диагностированный случай СД во всем мире приходится один недиагностированный случай заболевания. В Украине же, к сожалению, на один диагностированный случай приходится 3–4 недиагностированных. В докладе было отмечено, что в новых рекомендациях ESC наряду с новыми факторами риска будут также включены данные по повышенной массе тела.

Приблизительно 30% взрослого населения имеют признаки абдоминального ожирения, и факторы риска у данной когорты, как правило, множественные, а множественные факторы риска, безусловно, приводят к увеличению сердечно-сосудистого риска и ухудшению прогноза. Как известно, для определения кардиоваскулярного риска существует система SCORE, однако используется она не для больных с ИБС или СД, а в общем для популяции. Однако 2011 год разительно изменил эту схему, внося различные варианты системы SCORE в зависимости от уровня ХС ЛПВП от 0,8 до 1,8 ммоль/л. Она представлена в четырех вариантах. Эволюция определения десятилетнего кардиоваскулярного риска сейчас также претерпела изменения: против высокого, умеренного и низкого в 2007 году сейчас принято деление на очень высокий, высокий, умеренный и низкий. Профессор Е.И. Митченко также ознакомила с распространенностью основных факторов риска в соответствии с результатами пилотного исследования в Днепропетровске по большому европейскому протоколу, включающему 21 фактор риска. У 71% населения в возрасте 30–69 лет диагностирована гиперхолестеринемия, у 35% – артериальная гипертензия (АГ), у 25% – гипергликемия. Нормативным величинам индекса массы тела (ИМТ) соответствуют только 26% населения Украины, 34% имеют избыточную массу тела, а ожирение – 40% населения. Главными аспектами борьбы с кардиоваскулярным риском в докладе были названы диета, физические нагрузки, контроль массы тела, отказ от курения и медикаментозная терапия. При этом липидоснижающая терапия должна быть индивидуализирована. При высоком уровне ХС необходимо начинать лечение с применения статинов, если у пациента высокий уровень триглицеридов – лечение необходимо начинать с применения фибратов, при высоком ХС ЛПВП необходима либо комбинация статинов и фибратов, либо применение никотиновой кислоты, однако с осторожностью. Все это обусловлено тем, что смертность возрастает не только на фоне СД, но и метаболического синдрома. По данным UKPDS контроль давления на 51% снижает риск развития патологии сердечно-сосудистой системы, гиперлипидемия – на 36%, а контроль уровня гипергликемии – на 16%. Говоря об антигипертензивных препаратах, профессор Е.И. Митченко сконцентрировала внимание на ингибиторах АПФ, в частности, препарате Тритаце® (рапимрил). При сравнении исследований EUROPA и HOPE, в исследовании EUROPA было достигнуто снижение на 20% кардиоваскулярной смертности, инфаркта миокарда и остановки сердца, а в HOPE эти данные были получены на более тяжелом контингенте пациентов. Если же проанализировать четыре основных исследования (QUIET, HOPE, EUROPE, PEACE), то в исследовании HOPE, в котором контингент был наиболее тяжелым, эффект был максимальным – на 22% снижение кардиоваскулярной смертности, инфаркта миокарда и инсульта. Таким образом, препарат Тритаце® (рапимрил) признан золотым стандартом ингибитора АПФ, снижающим частоту смерти от всех причин, сердечно-сосудистую смертность, реваскуляризацию и осложнения СД. В докладе также был затронут важный вопрос целевых уровней у больных с АГ и СД. Ориентиром в этом вопросе является исследование ACCORD, в соответствии с результатами которого оптимальным остается уровень 130/80 мм рт.ст.

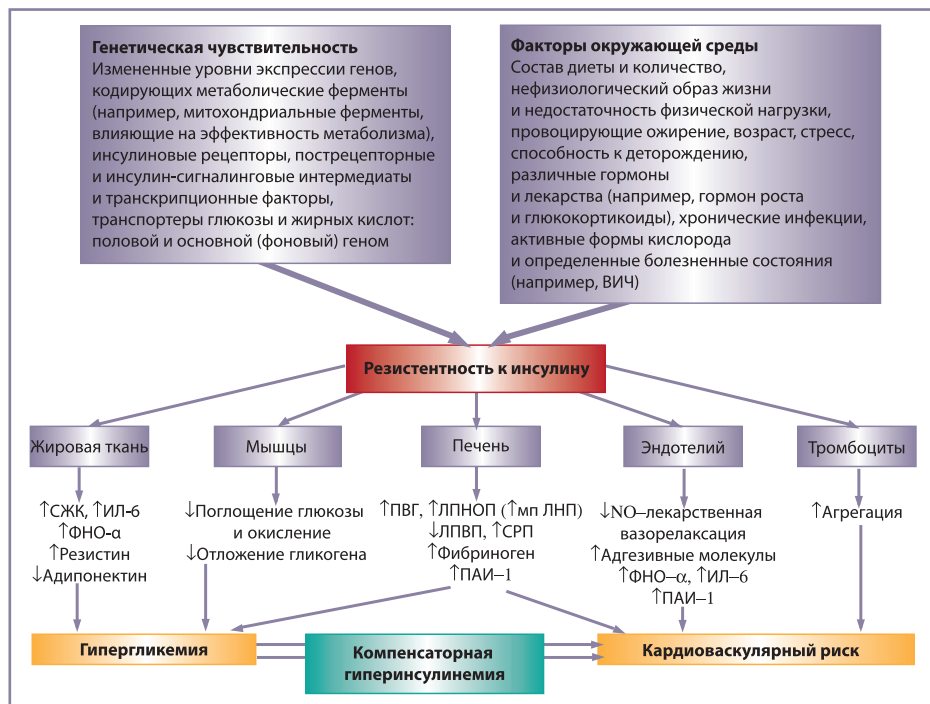


Рис. 3. Причины и эффекты инсулинорезистентности

Примечания: СЖК – свободные жирные кислоты, ИЛ – интерлейкин, ФНО-α – фактор некроза опухоли α, ПВГ – выделение глюкозы печенью, ЛПНОП – липопротеиды очень низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, СРП – С-реактивный протеин, ПАИ-1 – ингибитор 1 плазминогена активатора

Доклад доктора медицинских наук, профессора ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины» В.В. Полторак (Харьков, Украина) был посвящен макрососудистым осложнениям у больных сахарным диабетом 2-го типа и определяющей роли инсулинорезистентности. Основными детерминирующими патогенетическими факторами развития СД 2-го типа являются инсулинорезистентность и дисфункция β-клеток на определенном генетическом фоне. В основе развития кардиоваскулярной патологии лежит именно инсулинорезистентность, которая задолго предшествует манифестации СД (развитие макрососудистых осложнений начинается на стадии предиабета за 10–12 лет до манифестации СД) (рис. 3).

Показана независимая роль инсулинорезистентности в качестве предиктора кардиоваскулярной болезни (КВБ). Так, в 8-летнем наблюдении за недиабетическими участниками San Antonio Heart Study установлена прямая корреляция между выраженностью инсулинорезистентности и отношением шансов развития КВБ.

По результатам немецкого исследования IRIS (n=4597) у 90% больных СД 2-го типа была диагностирована инсулинорезистентность, ассоциированная с АГ (80%), дислипидемией (70%), HbA_{1c} >7,0% (70%) и >6,5% (80%) (Rihl J., Biermann E., Standl E., 2002). Поэтому именно в эту сферу необходимо сместить акцент в современном ведении больных СД. Однако в большинстве известных рекомендаций это отражено в недостаточной мере, главным считается достижение целевого уровня HbA_{1c} менее 7%, в то время как по современным представлениям лечение надо основывать на патогенетических механизмах нарушений, а не только на простом снижении уровня HbA_{1c}. «Концепция глюкоцентричности»

(популярная в последнее время и в Украине), утверждающая, что высокий уровень глюкозы вызывает развитие всех микро- и макрососудистых осложнений, не полностью верна. Это справедливо относительно диабетических микроангиопатий, но не для макрососудистых осложнений (гликемический контроль оказывает частичный кардиопротективный эффект только в том случае, если он начат в ранний период). По данным исследования STENO 2 при достижении желаемого контроля липидов, АГ, гипергликемии и других факторов, удалось достичь снижения почти в два раза кардиоваскулярной смерти и кардиоваскулярных событий, но, в основном, за пределами гликемического контроля. Так, при совокупном уменьшении кумулятивного относительного кардиоваскулярного риска ~70% нормализация HbA_{1c} определяла только 13% его снижения, как и курение – 13%. Именно поэтому терапия при СД должна быть мультифакторной, а главное – направленной на снижение инсулинорезистентности, которая детерминирует развитие макрососудистой патологии. Исследования ACCORD, ADVANCE,

VADT, в которых имел место жесткий гликемический контроль, привели к драматическому разочарованию, так как желаемый эффект (значимое уменьшение кардиоваскулярного риска) не был достигнут. Следует подчеркнуть, что лечение было начато у больных с длительно существовавшим метаболическим дисбалансом и наличием у многих из них развитой кардиоваскулярной патологии. Вместе с тем, ранняя инициация интенсивного гликемического контроля по сравнению с обычным у больных со впервые выявленным СД 2-го типа вызвала значимое снижение развития микро- и макрососудистых осложнений через десять лет после окончания UKPDS, несмотря на подобные уровни HbA_{1c} (примерно 8%) уже через 1 год после окончания исследования (феномен «метаболической памяти», «гликемического наследства»). Весьма существенно, что у больных СД 2-го типа доказана «селективная» (метаболическая) инсулинорезистентность при сохранении чувствительности к ростовому сигналингу гормона, что при фармакологическом моделировании перманентной гиперинсулинемии может стимулировать атерогенез (Cusi K. et al., 2000; DeFronzo R.A., 2010). Концепция «селективной» (метаболической) резистентности к инсулину разработана, исходя из физиологических путей сигналинга инсулина и результатов исследования биоптатов мышц больных СД 2-го типа, полных без СД и контрольных лиц с нормальной массой тела, полученных до и после эугликемического гиперинсулинемического «зажима». Показано, что метаболический сигналинг инсулина (фосфатидилинозитол 3-киназный путь) резко уменьшен у полных лиц и практически отсутствует у больных СД, ростовой сигналинг инсулина (митоген-активированный протеинкиназный путь) остается сравнительно неизменным (рис. 4).

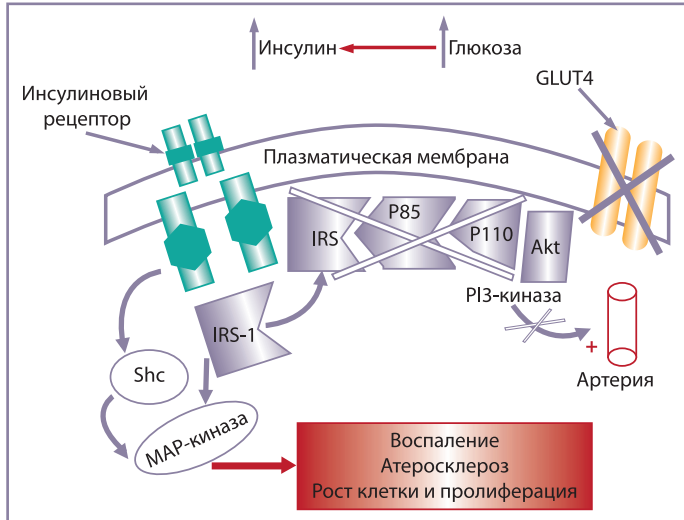


Рис. 4. Взаимосвязь между нарушенной трансдукцией инсулинового сигнала с ускоренным атерогенезом у лиц с инсулинорезистентностью (сахарный диабет 2-го типа и ожирение)

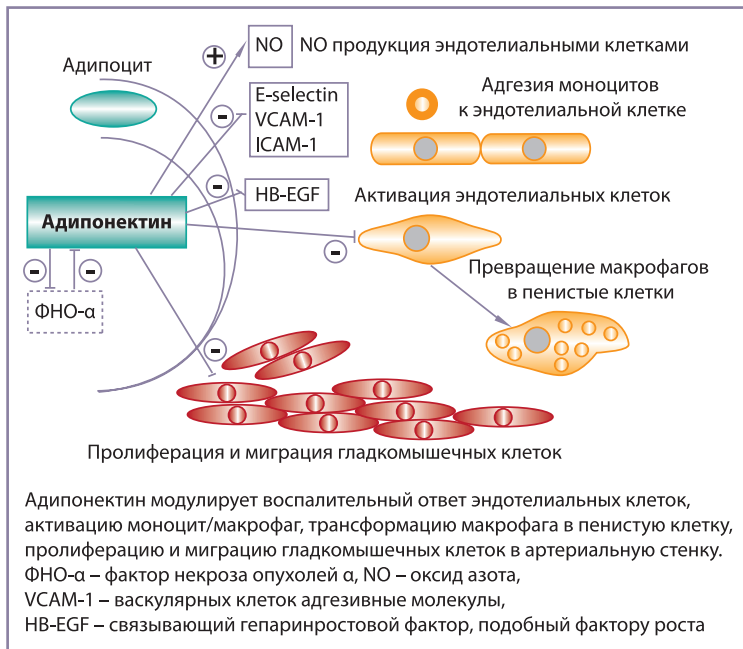


Рис. 5. Защитное действие адипонектина относительно инициации и прогрессирования атеросклероза за счет противовоспалительных и антиатерогенных эффектов

Следует подчеркнуть обоснованность концепции терапевтической стратегии, утверждающей, что коррекция гипергликемии без уменьшения резистентности к инсулину может не быть ни кардиопротекторной, ни антиатерогенной, как и не определять улучшение сигналинга инсулина по фосфатидинозитол 3 (PI3)-киназному пути (Marquezine C.F., Wajchenberg B.V., 2007).

Глимепирид (Амарил®) является единственным препаратом сульфонимочевины (СМ) 3-й генерации, способным воздействовать на оба патогенетических звена СД 2-го типа – инсулинорезистентность и нарушенную функцию β-клеток.

Клинические преимущества препарата Амарил® определяют его длительным антидиабетическим действием (24 часа), реализуемым за счет:

- 1) щадящей дозозависимой стимуляции секреции инсулина, ассоциированной с концентрацией глюкозы и отсутствием стимулирующего эффекта на продукцию контринсулинового гормона глюкагона α-клетками поджелудочной железы, что существенно снижает риск гипогликемий и уменьшает/не влияет на прирост массы тела;
- 2) внепанкреатических эффектов:
 - прямого инсулин-имитирующего действия + инсулин-сенситизирующих эффектов (через повышение уровня адипонектина и снижение ФНО-α, высокочувствительного С-реактивного протеина),
 - повышения продукции NO сосудистыми клетками.

Вышеперечисленные эффекты препарата Амарил® реализуются в оптимизации гликемического контроля, индуцирующей снижение глюко- и липотоксичности и обусловленных ими, прежде всего, диабетических микроангиопатий, а также в благоприятном (протективном) действии на связанные с инсулинорезистентным состоянием классические и неклассические факторы риска макрососудистой патологии, в первую очередь – сердечно-сосудистой.

Особенно необходимо акцентировать существенное повышение адипонектина в циркуляции при терапии глимепиридом пациентов с СД 2-го типа (Tsunekawa T. et al., 2003; Koshihara K. et al., 2006). Адипонектин является гликопротеином, синтезируемым исключительно жировой тканью, с плейотропными свойствами (инсулин-сенситайзерными, противовоспалительными, антиатерогенными и антионкогенными) (рис. 5).

Следует подчеркнуть, что уменьшенные уровни адипонектина наблюдаются не только в связи с СД 2-го типа и сердечно-сосудистой болезнью, но они являются мощным предиктором для развития этих синдромов в будущем, даже в отсутствие любых других проявлений болезни.

Глимепирид, обладающий уникальным сочетанием инсулин-секретогенных («щадящая» стимуляция) и инсулин-сенситайзерных свойств, при нейтральном эффекте на массу тела и низком риске гипогликемий, может быть лучшим выбором у больных СД 2-го типа при наличии сердечно-сосудистого риска по сравнению с другими СМ препаратами в связи с отсутствием повреждающего эффекта на защитный феномен ишемического прекодиционирования.

Материал подготовлен редакцией журнала «Ліки України»