

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Проф. В. И. ВОЛКОВ, канд. мед. наук С. А. СЕРИК

CORONARY ARTERY DISEASE AT TYPE 2 DIABETES MELLITUS: EPIDEMIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY, PREVENTION

V. I. VOLKOV, S. A. SERIK

Институт терапии им. Л. Т. Малой АМН Украины, Харьков, Украина

Приведен обзор данных эпидемиологических исследований о развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца, у больных сахарным диабетом 2-го типа. Рассмотрены факторы риска и современные методы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний при диабете, в том числе применение статинов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, эпидемиология, факторы риска, профилактика, статины.

The findings of epidemiological investigation of cardiovascular diseases development, in particular coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus are reviewed. The risk factors and modern methods of cardiovascular disease prevention in diabetes, including statins administration, are discussed.

Key words: coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, epidemiology, risk factors, prevention, statins.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. 3 из 4 больных диабетом умирают от причин, связанных с атеросклерозом, и в большинстве случаев (75%) из-за ишемической болезни сердца (ИБС) [1].

Три крупных эпидемиологических исследования определили современное понимание естественного течения поражения сердца при диабете [2]. Фремингемское исследование показало, что даже после корректировки данных по возрасту, курению, уровням артериального давления и содержанию общего холестерина в крови, наличие СД повышало риск развития ИБС у мужчин на 66% и у женщин на 203%. В Whitehall Study отмечено возрастание риска не только при явном диабете, но и при субклинических формах нарушения толерантности к глюкозе. Исследование MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), включавшее большое число мужчин ($n = 5163$) среднего возраста, дало более детальную информацию о взаимодействии между диабетом и другими риск-факторами в определении коронарного риска. В этом исследовании выявлено, что СД является независимым от содержания общего холестерина, курения и артериального давления фактором риска ($p < 0,0001$). Отмечено также, что у мужчин, больных диабетом, наличие других факторов риска значительно повышает 12-летнюю сердечно-сосудистую смертность.

У больных СД ИБС встречается в 2–4 раза чаще, чем среди людей того же возраста без диабета [3]. Результаты эпидемиологических исследо-

ваний свидетельствуют о том, что риск коронарных осложнений у больных сахарным диабетом без ИБС сопоставим с риском у больных, которые уже имеют клинические проявления ИБС. Так, по данным наиболее цитируемого исследования S. Haffner et al. [4] при 7-летнем наблюдении инфаркт миокарда (ИМ) или коронарная смерть встречались у 20% пациентов с СД и лишь у 3,5% пациентов без диабета. В группе больных, которые страдают диабетом и перенесли первичный ИМ, повторный инфаркт или смерть наблюдались в 45% случаев, в отличие от больных без СД 2-го типа, у которых подобные состояния встречались в 18,8% случаев. Аналогичные данные получены S. G. Wannamethee et al. [5]: частота сердечно-сосудистых событий у больных диабетом мужчин, перенесших ИМ, составляла 50,2%, тогда как у мужчин без диабета, перенесших ИМ, — 29%. При этом риск коронарной смерти у больных диабетом и ИБС превышал в 3 раза риск у больных ИБС или диабетом в отдельности. По данным метаанализа 37 проспективных исследований, риск коронарной смерти, ассоциированной с диабетом, у женщин на 50% выше, чем у мужчин [6]. Статистические данные нашли отражение в современных международных рекомендациях по лечению атеросклероза. В Третьем отчете совета экспертов Национальной образовательной программы по холестерину в США [7] пациенты с СД 2-го типа по степени риска развития осложнений и, соответственно, стратегии гиполипидемической терапии приравнены к больным, которые уже имеют

ИБС. Это положение внесено и в Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Диабет также ухудшает ранние и поздние исходы острого коронарного синдрома. При нестабильной стенокардии и Q-негативном ИМ наличие СД увеличивает риск внутригоспитального ИМ, осложнений инфаркта и смертности [9]. Согласно проспективным данным регистра OAZIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes), по данным двухлетнего наблюдения больных с нестабильной стенокардией или Q-негативным ИМ, диабет независимо увеличивал риск смерти на 57% [10]. Больные с диабетом имеют худший долговременный прогноз после ИМ, включая высокую частоту реинфарктов, сердечной недостаточности и смерти. В регистре ИМ FINMONICA (финская часть проекта WHO MONICA (World Health Organization Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) диабет увеличивал 28-дневную смертность на 58% у мужчин и на 160% у женщин, а через 1 год после перенесенного инфаркта смертность составляла 42% у мужчин и 36,9% у женщин, болеющих диабетом, по сравнению с 32,6 и 20,2% у мужчин и женщин без диабета [11]. 5-летняя смертность после перенесенного ИМ может достигать 50% у больных диабетом — превышать таковую более чем в два раза по сравнению с больными без диабета [12].

СД приравнивается к ИБС не только вследствие высокой вероятности первичной заболеваемости ИБС, но и из-за типичной для него ассоциации с множественными факторами риска атеросклероза и ИБС. Так, дислипидемия при СД 2-го типа встречается в 2, а артериальная гипертензия — в 3 раза чаще, чем без него. При этом считается, что воздействие любого фактора риска на уровень сердечно-сосудистой смертности у больных диабетом в 3 раза выше, чем у лиц без диабета.

Оценка факторов риска ИБС при СД была проведена в исследовании UKPDS (United Kingdom prospective diabetes study), являющемся наиболее крупным проспективным наблюдением в области СД 2-го типа [13]. Оно включало более 5 тыс. пациентов с впервые выявленным заболеванием, у которых исходно не было поражения сердца или сосудов и которые наблюдались в среднем в течение 7–9 лет. ИБС определялась как фатальный и нефатальный ИМ или стенокардия. Были проанализированы следующие факторы: индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер, систолическое и диастолическое артериальное давление, глюкоза натощак, гликозилированный гемоглобин, общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), инсулин натощак, физическая активность, курение. После корректировки данных по полу и возрасту оказалось, что факторами риска ИБС при СД являются (в порядке значимости) повышенная кон-

центрация ХС ЛПНП, сниженная концентрация ХС ЛПВП, гипергликемия, гипертензия и курение. По мнению исследователей, факторы риска ИБС в общей популяции вероятно не применимы при развитии СД 2-го типа. Ожирение и центральное ожирение, малоподвижный образ жизни, повышенная концентрация инсулина определяют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, однако в исследовании UKPDS у больных диабетом 2-го типа независимая связь этих факторов и ИБС не найдена. Эти переменные являются также факторами риска диабета, но при развитии диабета повышенная концентрация ХС ЛПНП, сниженная концентрация ХС ЛПВП, гипергликемия, гипертензия имеют большее значение для развития ИБС, чем выше указанные факторы.

Хотя в исследовании UKPDS не продемонстрировано независимое значение гиперинсулинемии (косвенного показателя инсулинорезистентности), повышение уровней инсулина в настоящее время также рассматривается в качестве независимого фактора риска ИБС у больных СД, значимость которого доказана в некоторых других исследованиях [14, 15].

Еще одним независимым фактором риска ИБС при СД, значимость которого подтверждена в крупном проспективном исследовании, является С-реактивный белок (СРБ): по данным 7-летнего наблюдения 1045 пациентов с СД 2-го типа повышенный уровень СРБ (более 3 мг/л) явился предиктором смерти от ИБС независимо от возраста, пола, уровня холестерина, продолжительности диабета, гликемии, гипертензии, курения, индекса массы тела [16].

У больных диабетом атеросклероз имеет агрессивную природу, начинается на 20 лет раньше, чем у лиц без диабета, и быстро прогрессирует [17]. По сравнению с ИБС у недиабетических пациентов ИБС у больных диабетом характеризуется более распространенным (трехсосудистое поражение), диффузным (многоотрезочное поражение одной артерии), дистальным атеросклерозом и большей частотой дисфункции левого желудочка и сердечных событий [18].

Несмотря на интенсивные исследования атеросклероза, ассоциированного с диабетом, механизмы тесной взаимосвязи между диабетом и ИБС пока что окончательно не выяснены. Ряд авторов указывают на то, что диабетический атеросклероз является результатом процессов, подобных тем, что происходят при недиабетическом атеросклерозе, но более ускоренных и интенсивных. Действительно, есть немало данных о том, что у пациентов с диабетом повышена активность факторов, эссенциальных для недиабетического атеросклероза, таких как адгезивные молекулы, цитокины, оксидативные субстанции, нарушен фибринолитический/прокоагулянтный баланс. В проведенных нами исследованиях иммуновоспалительной активности у больных ИБС с СД 2-го типа и без него установлено повышение уровней первичных

провоспалительных цитокинов фактора некроза опухолей- α и интерлейкина (ИЛ)-1 β и потенциально проатерогенного противовоспалительного цитокина ИЛ-4. Но у больных с диабетом отмечалась более выраженная воспалительная активация, которая проявлялась не только значимым по сравнению с больными без диабета увеличением активности этих цитокинов, но и возрастанием уровней провоспалительного цитокина-мессенджера ИЛ-6 и снижением сывороточной активности противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Дополнительным иммуновоспалительным феноменом при диабете является образование иммунных комплексов, включающих модифицированные липопротеины и антитела к ним. Эти комплексы не только индуцируют высвобождение больших количеств цитокинов, реактивных форм кислорода, но также стимулируют экспрессию и высвобождение матричных металлопротеиназ без стимуляции их тканевых ингибиторов. Увеличение липопротеинсодержащих иммунных комплексов при диабете не только может привести к инициации и прогрессированию атеросклероза, но также способствовать разрыву бляшки и развитию сердечно-сосудистых событий. Нами у больных ИБС с сахарным диабетом по сравнению с пациентами без диабета выявлены более высокие уровни липопротеинсодержащих иммунных комплексов, включающих антитела классов IgA и IgG, причем последние повышались только при диабете. Наряду с процессами, свойственными для недиабетического атеросклероза, некоторые механизмы (например, гипергликемия и другие метаболические факторы) могут быть специфическими для диабета. Выделяют пять групп механизмов патогенеза атеросклероза при диабете [19]: метаболические (гипергликемия, наличие свободных жирных кислот, инсулинорезистентность, диабетическая дислипидемия), оксидативный стресс и гликозилирование (за счет повышенного образования свободных радикалов и уменьшения антиоксидантной защиты, образование избыточных количеств конечных продуктов гликозилирования), эндотелиальная дисфункция (нарушение синтеза и биодоступности оксида азота, связанное с гипергликемией, инсулинорезистентностью, оксидативным стрессом), воспаление (повышенная экспрессия цитокинов, образование избыточных количеств растворимых липопротеинсодержащих иммунных комплексов (важный риск-фактор именно при диабете) и тромботические (повышение содержания фибриногена, гиперэкспрессия ингибитора активатора плазминогена-1, активация тромбоцитов). В целом патофизиология диабетического атеросклероза характеризуется специфическими для диабета процессами, которые потенцируют механизмы, свойственные для недиабетического атеросклероза.

В последние годы получила свое развитие гипотеза «общей почвы» («common-soil» hypothesis), предложенная Stern в 1995 г. Согласно этой гипотезе, тесная корреляция между диабетом и ате-

росклерозом определяются тем, что атеросклероз и диабет имеют общее происхождение, т. е. произрастают из «общей почвы». Гипотеза предполагает, что атеросклероз является не просто следствием диабета, но диабет и сердечно-сосудистые заболевания имеют единую сущность патофизиологии. В настоящее время накоплены данные, свидетельствующие об этиологической роли воспаления, дисфункции эндотелия, оксидативного стресса в патогенезе инсулинорезистентности и СД 2-го типа. Поскольку атеросклероз рассматривается как хроническое воспалительное заболевание, то предполагается, что воспаление наряду с эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом может быть одним из механизмов, объединяющих атеросклероз и СД, и служить «общей почвой» для диабета и ИБС [20, 21].

Такая концепция не только дает начало новой парадигме понимания диабетического атеросклероза, но имеет значение для профилактики и лечения. Терапевтические стратегии, направленные на уменьшение дисфункции эндотелия и хронического воспаления, дают возможность предотвращать и лечить и диабет, и атеросклероз. Так, статины и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), улучшающие функцию эндотелия и проявляющие противовоспалительную активность, не только оказывают антиатеросклеротическое действие, но и снижают риск развития диабета. С другой стороны, препараты, повышающие чувствительность к инсулину, такие как метформин и тиазолидиндионы, которые также улучшают функцию эндотелия и уменьшают продукцию воспалительных медиаторов, могут способствовать предотвращению и диабета, и ИБС. Тем не менее, диета и модификация образа жизни должны оставаться первой линией защиты против хронического воспаления и генерализованной дисфункции эндотелия.

Главным направлением медикаментозной терапии по предотвращению коронарных осложнений при СД является коррекция факторов риска (гипергликемии и инсулинорезистентности, гипертензии, дислипидемии).

Гипергликемия, главное проявление диабета, неблагоприятно влияет на сосудистую функцию, липиды, и коагуляцию. Как показано в целом ряде исследований и прежде всего в UKPDS, интенсивный контроль гипергликемии уменьшает риск микрососудистых осложнений, таких как нефропатия и ретинопатия, но не оказывает такого же положительного влияния на макрососудистые осложнения диабета (развитие инфаркта миокарда, сердечно-сосудистая смертность). Хотя эти данные подтверждают разный патогенез микро- и макрососудистых осложнений, они не исключают контроль гликемии как важной части лечения дисметаболического синдрома. Поскольку нормализация гликемии предотвращает развитие и прогрессирование микрососудистых осложнений СД, следует стремиться к достижению нормогликемии

при лечении пациентов с диабетом 2-го типа, несмотря на отсутствие на данный момент убедительных данных о возможности предотвратить таким образом сердечно-сосудистые заболевания. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации [22], целевые значения показателей гликемии составляют: гликозилированный гемоглобин — меньше 7%, глюкоза натощак в капиллярной плазме — 5,0–7,2 ммоль/л, глюкоза через 2 ч после еды — меньше 10,0 ммоль/л. При этом первичной целью гликемического контроля является гликозилированный гемоглобин. Более жесткий контроль гликемии предлагается в рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. В соответствии с Европейскими рекомендациями целевой уровень гликозилированного гемоглобина оставляет 6,1% и меньше [8]. Следует отметить, что по мнению Американской диабетической ассоциации, более строгий контроль гликемии (т. е. нормальный гликозилированный гемоглобин менее 6%) может уменьшить осложнения ценой увеличения риска гипогликемии [22].

Продолжающееся совершенствование гипогликемической терапии может дать основания пересмотреть гипотезу о значении интенсивного контроля гликемии для уменьшения числа атеросклеротических макрососудистых осложнений диабета. Так, в настоящее время проходит исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation). В одной из его ветвей по интенсивному контролю гликемии исследуется возможное снижение и макрососудистых, и микрососудистых осложнений диабета под влиянием гликлазида-MR [23].

Инсулинорезистентность, еще одна характерная черта СД 2-го типа, является важным фактором атерогенеза. В исследовании UKPDS уменьшение инсулинорезистентности с помощью метформина достоверно снижало частоту макрососудистых осложнений диабета: в группе лиц с ожирением (более 120% идеальной массы тела) терапия метформином приводила к снижению общей смертности на 36%, смертности в результате диабета — на 42%, частоты развития всех осложнений диабета — на 32%, инфаркта миокарда — на 39% [24].

Перспективным подходом к контролю гликемии является применение тиазолидиндионов. Тиазолидиндионы оказывают гипогликемическое действие за счет снижения инсулинорезистентности. Недавно опубликованы результаты исследования PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events), в котором оценивалось влияние представителя этого класса гипогликемических препаратов пиоглитазона на макрососудистые события у больных СД 2-го типа высокого риска. Согласно данным этого клинического испытания, пиоглитазон оказывал недостоверное влияние на первичную конечную точку (снижение на 10% всех макрососудистых событий), но приводил к значимому (16%) снижению риска

вторичной точки, включающей общую смертность, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт. Однако при этом отмечалось увеличение риска развития сердечной недостаточности. Окончательное место тиазолидиндионов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений при диабете позволят определить продолжающиеся в настоящее время многоцентровые испытания DREAM (Diabetes Reduction Approaches with Ramipril and Rosiglitazone Medications), ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial), RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes), BARI-2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) [25].

Коррекция дислипидемии занимает центральное место как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений при СД. По данным III Национального исследования здоровья и питания в США, 69% больных диабетом имеют нарушения липидного обмена. У больных диабетом определенные нарушения липидного обмена сохраняются и после коррекции показателей глюкозы в крови. Они настолько характерны, что получили название диабетической дислипидемии. Особенности диабетической дислипидемии в первую очередь обусловлены гипертриглицеридемией, возникающей под влиянием гиперинсулинемии. Гипертриглицеридемия у больных СД лежит в основе двух других атерогенных компонентов диабетической дислипидемии: увеличения процентного содержания особо атерогенных малых, плотных ЛПНП и снижения концентрации ЛПВП. Содержание подфракции малых, плотных ЛПНП резко повышено у больных СД 2-го типа, несмотря на отсутствие при этом значительного повышения уровня общих ЛПНП. Кроме того, при диабете нередко регистрируется гиперхолестеринемия 2а типа — в 18% случаев, и изолированная гипертриглицеридемия — у 4,7% больных СД. Целевые значения показателей липидного обмена при СД составляют: ХС ЛПНП — меньше 2,6 ммоль/л, ХС ЛПВП — больше 1,1 ммоль/л, триглицериды — меньше 1,7 ммоль/л [22].

Препаратами первой линии для коррекции нарушений липидного обмена при СД являются статины. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации, эффективность статинов даже не обсуждается. В последние годы накопилось много данных, полученных при проведении крупных многоцентровых интервенционных исследований, убедительно доказывающих эффективность статинов в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди больных СД при первичной и вторичной профилактике (HPS (Heart Protection Study), ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm), CARE (Cholesterol and Recurrent Events), 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), LIPID (Long-term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease), ALLHAT-LLT Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack

Trial-Lipid-Lowering Trial) [26]. В этих исследованиях больные СД составляли лишь часть всех включенных пациентов и вывод об эффективности статинов при СД был сделан на основании анализа подгрупп, но результаты этих рандомизированных плацебо-контролируемых исследований соответствуют всем требованиям доказательной медицины.

Ключевыми исследованиями статинов при СД, включавшими только пациентов с диабетом, являются CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) и ASPEN (Atorvastatin Study for Prevention of coronary heart disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent diabetes mellitus) [27]. В исследовании CARDS сравнивались результаты лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут и плацебо больных СД 2-го типа с относительно низким уровнем ХС ЛПНП (максимальный предел включения в исследование — 4,14 ммоль/л). У больных не было заболеваний коронарных, мозговых или периферических сосудов, но имелся по крайней мере один из следующих признаков высокого риска: гипертония, ретинопатия, альбуминурия, курение. Применение аторвастатина сопровождалось высокодостоверным уменьшением частоты возникновения первичной конечной точки на 37%, причем это уменьшение было одинаковым в подгруппах больных с исходным ХС ЛПНП выше и ниже среднего уровня — 3,06 ммоль/л. Результаты в группе аторвастатина оказались достоверно лучшими в отношении таких компонентов первичной конечной точки, как острые коронарные события — уменьшение риска на 36% и инсульты — уменьшение риска на 48%, реваскуляризации миокарда — на 31%. Это испытание аторвастатина при СД было прекращено почти за 2 года до намеченного срока в связи с очевидными преимуществами аторвастатина. CARDS показало, что у больных СД 2-го типа с нормальным или умеренно повышенным уровнями холестерина аторвастатин в дозе 10 мг/сут безопасен и высокоэффективен в отношении снижения риска первого сердечно-сосудистого события, включая инсульт. Результаты исследования предполагают, что использование некоего целевого уровня ХС ЛПНП как единственного критерия при назначении больным СД статинов уже не оправданно. Принципиальным определяющим фактором должен быть общий сердечно-сосудистый риск.

Исследование ASPEN не продемонстрировало значимого снижения первичной комбинированной точки при сравнении эффектов аторвастатина и плацебо. Однако не опровергло представление о том, что больные диабетом имеют повышенный коронарный риск и требуют оптимальной липид-корректирующей терапии для достижения целевых уровней ХС-ЛПНП [28].

В исследовании CARDS, HPS эффективность лечения статинами оказалась независимой от исходного уровня холестерина крови. В настоящее время считается, что положительные эффек-

ты статинов определяются не только непосредственным влиянием на синтез ХС, но и такими не менее важными, плейотропными эффектами: улучшение функции эндотелия, антиоксидантный эффект, стабилизация атеросклеротической бляшки, противовоспалительное действие, подавление тромбообразования.

Эффективным средством уменьшения уровней триглицеридов, увеличения уровней ХС ЛПВП при диабете являются фибраты, которые, однако, в меньшей, чем статины, степени снижают ХС ЛПНП. Благоприятное воздействие фибратов на липиды крови заключается также в их способности уменьшать концентрацию малых плотных ЛПНП. Для фибратов имеются доказательства эффективности в отношении клинических конечных точек в первичной и вторичной профилактике (исследования VAHIT (Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial) и HHS (Helsinki Heart Study) с гемфибрилатом, VIP (Bezafibrate Infarction Prevention trial) с безафибратом). В исследовании DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) с ангиографической конечной точкой применение микронизированного фенофибрата в течение 3 лет привело к замедлению роста атеросклеротических бляшек. Первым в своем роде испытанием, в котором изучалась эффективность фибрата (фенофибрата) в отношении сердечно-сосудистых конечных точек у пациентов с СД 2-го типа явилось двойное слепое плацебо-контролируемое исследование FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), результаты которого опубликованы осенью 2005 г. По результатам FIELD, фенофибрат достоверно не снижал риск развития первичной конечной точки — коронарных событий, но снизил общее число сердечно-сосудистых событий, в основном за счет нефатальных инфарктов миокарда и реваскуляризации. Как считают исследователи, терапевтический эффект фенофибрата мог маскироваться более частым назначением статинов пациентам группы плацебо. Таким образом, результаты FIELD не дают основания считать фибраты (фенофибрат) гиполипидемическим средством первого выбора при СД. Но все же результаты этого исследования вероятно нельзя рассматривать как окончательный «провал» фибратов в лечении СД. Необходимо ждать результата прямого сравнения комбинированной терапии с монотерапией статином в одной из ветвей испытания ACCORD (the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial) [29]. В этом исследовании планируется независимая оценка трех терапевтических стратегий у больных диабетом 2-го типа: наряду с липидным направлением будет оценено значение интенсивного гликемического контроля и интенсивного контроля артериального давления. В это исследование предполагается включить 10 000 пациентов, результаты ожидаются не ранее 2009 года.

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации [22], оптимальное

артериальное давление у больных СД не должно превышать 130/80 мм рт. ст. При этом у больных СД с поражением почек, проявляющимся появлением протеинурии или микроальбуминурии, необходимо стремиться к поддержанию еще более низких цифр артериального давления, не превышающих 125/75 мм рт. ст. Медикаментозное лечение у больных СД 2-го типа должно проводиться при показателях артериального давления 140/90 мм рт. ст. и выше. Препаратами первого ряда при лечении артериальной гипертензии у больных диабетом являются: ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, β -блокаторы, диуретики и антагонисты кальция. Эффективность этих препаратов в предотвращении сердечно-сосудистых событий доказана в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, включавших большие группы больных диабетом: UKPDS 38, HOT (the Hypertension Optimal Treatment trial), SHEP (the Systolic Hypertension in the Elderly Program), Syst-EUR (the Systolic Hypertension in Europe trial), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation, MICROHOPE), LIFE (the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study), ALLHAT (the Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). Терапия всех больных диабетом с артериальной гипертензией должна обязательно включать ингибитор АПФ или антагонист рецептора ангиотензина II. Однако, в отличие от антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторы АПФ при диабете оказывают независимый от гипотензивного протективный эффект в снижении риска ИБС [30]. Также согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации, пациентам с гипертензией или без нее, но с любым сердечно-сосудистым фактором риска (семейный анамнез ИБС, дислипидемия, микроальбуминурия или курение) следует назначать ингибитор АПФ для снижения риска сердечно-сосудистых событий. Бета-блокаторы необходимо применять у больных, перенесших ИМ, для снижения смертности.

Одним из важных направлений не только вторичной, но и первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений при диабете является применение антитромбоцитарных препаратов — в первую очередь аспирина. Эффективность аспирина

в предотвращении развития ИМ у больных диабетом была доказана в ряде проспективных исследований (PHS (US Physicians' Health Study), HOT (Hypertension Optimal Treatment study), ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) [31]. Применяемая доза аспирина в этих исследованиях составляла 75–325 мг в сутки и в настоящее время нет доказательств большей эффективности той или иной дозы, однако меньшая доза может позволить уменьшить частоту побочных эффектов. Аспирин должны получать все больные диабетом с установленным диагнозом ИБС. В качестве средства первичной профилактики аспирина показан больным диабетом 2-го типа с высоким сердечно-сосудистым риском: пациентам старше 40 лет или при наличии других факторов риска (семейный анамнез ИБС, гипертензия, курение, дислипидемия, альбуминурия). В исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) было показано, что клопидогрель у больных диабетом был эффективнее в уменьшении риска сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с аспирином [32]. Но в настоящее время нет достаточных оснований для использования этого препарата у всех больных диабетом вместо аспирина. Клопидогрель больным диабетом рекомендуется назначать в дополнение к аспирину у больных с тяжелой, прогрессирующей ИБС, или при непереносимости аспирина [22].

Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания, и в первую очередь ИБС, являются главной причиной смертности больных СД. При диабете атеросклероз имеет агрессивный характер, начинается на 20 лет раньше, чем у лиц без диабета, и быстро прогрессирует. Механизмы быстрого прогрессирования атеросклеротических поражений сосудов при СД многокомпонентны и пока окончательно не ясны. Их изучение создает предпосылки для разработки новых терапевтических стратегий предотвращения ассоциированных с диабетом сердечно-сосудистых заболеваний. Для предупреждения коронарных осложнений диабета одного контроля гликемии недостаточно. Необходимо комплексная, активная коррекция всех значимых факторов риска (гипергликемии и инсулинорезистентности, гипертензии, дислипидемии) и профилактическая терапия аспирином.

Литература

1. *Hurst R. T., Lee R. W.* Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management // *Ann. Intern. Med.*— 2003.— Vol. 139.— P. 824–834.
2. *Timmis A. D.* Diabetic heart disease: clinical considerations // *Heart.*— 2001.— Vol. 85, № 4.— P. 463–469.
3. *Feskens E. J., Kromhout D.* Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study // *J. Clin. Epidemiol.*— 1992.— Vol. 45, № 11.— P. 1327–1334.
4. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction / S. M. Haffner, S. Lehto, T. Ronnema et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— Vol. 339.— P. 229–234.
5. *Wannamethee S. G., Shaper A. G., Lennon L.* Cardiovascular disease incidence and mortality in older men with diabetes and in men with coronary heart disease // *Heart.*— 2004.— Vol. 90, № 12.— P. 1398–1403.
6. *Huxley R., Barzi F., Woodward M.* Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies // *BMJ.*— 2006.— Vol. 332, № 7533.— P. 73–78.
7. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert

- Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults // JAMA.— 2001.— Vol. 285, № 19.— P. 2486–2497.
8. European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts) / G. De Backer, E. Ambrosioni, K. Borch-Johnsen et al. // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.— 2003.— Vol. 10, Suppl. 1.— P. S1–S78.
 9. Inhospital outcome for diabetic patients with acute myocardial infarction in the thrombolytic era / S. C. Kjaergaard, H. H. Hansen, L. Fog, et al. // Scand. Cardiovasc. J.— 1999.— Vol. 33, № 166–170.
 10. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry / K. Malmberg, S. Yusuf, H. C. Gerstein et al. // Circulat.— 2000.— Vol. 102, № 9.— P. 1014–1019.
 11. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group / H. Miettinen, S. Lehto, V. Salomaa et al. // Diabetes Care.— 1998.— Vol. 21, № 1.— P. 69–75.
 12. Rate and mode of death during five years of follow-up among patients with acute chest pain with and without a history of diabetes mellitus / J. Herlitz, B. W. Karlson, J. Lindqvist, M. Sjolín // Diabet Med.— 1998.— Vol. 15, № 4.— P. 308–314.
 13. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23) / R. C. Turner, H. Millns, H. A. Neil et al. // BMJ.— 1998.— Vol. 316, № 7134.— P. 823–828.
 14. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease / J. P. Despres, B. Lamarche, P. Mauriege et al. // N. Engl. J. Med.— 1996.— Vol. 334, № 15.— P. 952–957.
 15. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with Type II diabetes / S. Lehto, T. Ronnema, K. Pyorala, M. Laakso // Diabetologia.— 2000.— Vol. 43, № 2.— P. 148–155.
 16. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes. A 7-year follow-up study / M. Soinio, J. Marniemi, M. Laakso et al. // Diabetes Care.— 2006.— Vol. 29, № 2.— P. 329–333.
 17. McGill H. C. Jr., McMahan C. A. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group // Am. J. Cardiol.— 1998.— Vol. 82, № 10B.— P. 30T–36T.
 18. Hammoud T., Tanguay J. F., Bourassa M. G. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes // J. Am. Coll. Cardiol.— 2000.— Vol. 36, № 2.— P. 355–365.
 19. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes / R. H. Eckel, M. Wassef, A. Chait et al. // Circulat.— 2002.— Vol. 105, № 18.— P. e138–e143.
 20. Hu F. B., Stampfer M. J. Is type 2 diabetes mellitus a vascular condition? // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2003.— Vol. 23, № 10.— P. 1715–1716.
 21. Ceriello A., Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2004.— Vol. 24, № 5.— P. 816–823.
 22. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2006 // Diabetes Care.— 2006.— Vol. 29, Suppl. 1.— P. S1–S85.
 23. Patel A., Chalmers J., Poulter N. ADVANCE: action in diabetes and vascular disease // J. Hum. Hypertens.— 2005.— Vol. 19, Suppl. 1.— P. S27–S32.
 24. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet.— 1998.— Vol. 352, № 9131.— P. 854–865.
 25. Kirby M. Heart disease prevention — what place for the glitazones? // Br. J. Cardiol.— 2006.— Vol. 13, № 1.— P. 66–70.
 26. Tuomilehto J., Leiter L. A. Defining the role of statins in diabetes // Br. J. Diabetes. Vasc. Dis.— 2005.— Vol. 5, № 2.— P. 55–62.
 27. The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial / H. M. Coulhoun, D. J. Betteridge, P. N. Durrington et al. // Lancet.— 2004.— Vol. 364, № 9435.— P. 685–696.
 28. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN) / R. H. Knopp, M. d’Emden, J. G. Smilde, S. J. Pocock // Diabetes Care.— 2006.— Vol. 29, № 7.— P. 1478–1485.
 29. Chapman M. J. Fibrates: therapeutic review // Br. J. Diabetes. Vasc. Dis.— 2006.— Vol. 6, № 1.— P. 11–18.
 30. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists’ Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials / F. Turnbull, B. Neal, C. Algert et al. // Arch. Intern. Med.— 2005.— Vol. 165, № 12.— P. 1410–1419.
 31. Cummings M. H. Aspirin and diabetes / R. P. Raghavan, D. W. Laight, K. M. Shaw // Br. J. Diabet. Vasc. Dis.— 2006.— Vol. 6, № 2.— P. 74–82.
 32. Durand-Zaleski I., Bertrand M. The value of clopidogrel versus aspirin in reducing atherothrombotic events: the CAPRIE study // Pharmacoeconomics.— 2004.— Vol. 22, Suppl. 4.— P. 19–27.

Поступила 27.11.2006