

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО

На правах рукописи

БАГРИЙ ВАСИЛИЙ АНДРЕЕВИЧ

**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ
АНТИАНГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

14.01.05 – Кардиология

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Щукина Елена Викторовна,

доктор медицинских наук, доцент

Донецк-2022

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. Дисфункция эндотелия и подходы к выбору антиангинальных препаратов у больных с сахарным диабетом 2 типа и хронической ишемической болезнью сердца (ИБС).....	12
1.1 Роль дисфункции эндотелия в формировании ангинального синдрома.....	13
1.2 Общие подходы к лечению лиц с хронической ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.....	20
1.3 Применение антиангинальных препаратов у лиц со стабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа.....	26
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	43
2.1 Методы исследования.....	43
2.2 Характеристика больных.....	51
ГЛАВА 3. Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у больных со стабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа.....	60
ГЛАВА 4. Уровни провоспалительных цитокинов, клинико-лабораторные и клинико-инструментальные сопоставления.....	78
ГЛАВА 5. Эффективность и переносимость различных режимов антиангинальной терапии у лиц со стабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа.....	103
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	133
ВЫВОДЫ	165
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	168
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	169
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	170

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Комбинация стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД) 2 типа представляет серьезную нерешенную проблему современной клиники внутренних болезней [1; 7; 35; 37; 48; 83]. Важность постоянного и всестороннего изучения ее различных компонентов определяется высокой частотой сочетания ИБС и диабета, несомненной общностью многих патофизиологических механизмов, связанной с этим предрасположенностью к взаимному отягощению и потенцированию сосудистого риска [15; 120; 135]. Проблема взаимоотношения ИБС и СД 2 типа столь актуальна, что несмотря на существование и регулярное обновление отдельных рекомендаций по каждому из этих состояний, уже существуют особые международные рекомендации, определяющей принципы лечения больных со стабильной ИБС и диабетом [89; 122]. Теснейшая патофизиологическая взаимосвязь ИБС и СД 2 типа позволяет ряду специалистов даже ставить вопрос о неизбежности развития коронарных поражений при диабете [12; 131]. В развитии и прогрессировании различных поражений сердечно-сосудистой системы, в том числе у лиц с сопутствующим СД 2 типа, центральное место отводится дисфункции эндотелия [2; 4; 46; 91; 92]. Она играет важную роль и в формировании ангинального синдрома у лиц с комбинацией хронической ИБС и диабета [4; 18; 92; 113]. Дисфункция эндотелия присуща как процессам, лежащим в основе хронической ИБС, так и тем, которые сопровождают диабет; многие исследователи рассматривают дисфункцию эндотелия как многогранный и сходный процесс, во многом определяющий патофизиологическое единство этих состояний [42; 43; 121]. Дисфункция эндотелия играет определяющую роль в становлении и прогрессировании атеросклеротических сосудистых поражений, в формировании преобладания вазоконстрикторных влияний над вазодилататорными, провоспалительных процессов в сосудистой стенке над противовоспалительными, прокоагулянтных – над антикоагулянтными, рост-

стимулирующих – над антипролиферативными [55; 138]. В совокупности все эти механизмы способствуют развитию структурно-функционального переустройства стенки сосудов (ее ремоделирования), с гипертрофией интимы-медии, процессами атеросклеротической трансформации, повышением вероятности внутрисосудистого тромбозирования, увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [57; 61; 81; 84]. Ряд аспектов проблемы сочетания ИБС и СД 2 типа за последнее десятилетие получил серьезное развитие, что привело к появлению дополнительных ценных возможностей в лечении обсуждаемой категории больных [69; 91]. За это время на основании современных представлений о механизмах развития коронарных поражений у лиц с СД 2 типа в лечебную практику был введен ряд новых классов сахароснижающих препаратов, способных снижать сердечно-сосудистый риск при комбинации ИБС и диабета; оптимизацию претерпели антитромботические, гиполипидемические и реваскуляризационные подходы [70; 72; 73; 135]. Прогресс в этих областях несомненен и является яркой иллюстрацией значительных возможностей современной медицинской науки.

Степень разработанности темы. Несмотря на интенсивное изучение проблемы сочетания ИБС и диабета в целом, такие важные ее разделы, как ангинальный синдром, прогнозирование его развития и прогрессирования, выбор тактики использования лечебных препаратов для контроля стенокардии, остается пока за пределами пристального внимания исследователей [138; 140; 151]. Их изучению посвящено неизмеримо меньшее количество работ, серьезные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) практически полностью отсутствуют, лечебные подходы не стандартизированы [15; 25; 94; 138]. Недостаточно изученной остается роль маркеров дисфункции эндотелия, провоспалительных и протромботических факторов, включая высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6, антиген фактора Виллебранда и цистатин С, а также параметров глюкозотоксичности и инсулинорезистентности в формировании ангинального синдрома у лиц с

сочетанием хронической ИБС и СД 2 типа [41]. Противоречивы взгляды на возможности использования этих маркеров для улучшения прогнозирования развития стенокардии у больных с комбинацией ИБС и диабета. До настоящего времени отсутствуют критерии выбора антиангинальных подходов у этой категории больных. В то же время, несмотря на проведение адекватного антитромботического, гиполипидемического и стандартного антиангинального лечения, синдром стабильной стенокардии сохраняется у весомой части лиц с хронической ИБС; особенно немало таких больных среди тех, у кого имеется сочетание ИБС и диабета [10; 69; 89]. Во многих случаях отсутствие эффективного контроля ангинального синдрома значительно ухудшает качество жизни больных, снижает их функциональные возможности. Не менее 60% больных со стабильной стенокардией требуют применения более чем одного антиангинального препарата [6; 32; 75; 122; 124]. До 5-15% лиц со стабильной стенокардией рефрактерны к применению комбинации из всех трех основных классов антиангинальных средств (β -адреноблокатор (β -АБ), блокатор кальциевых каналов и нитрат продленного действия) и при этом не подходят для коронарной реваскуляризации [68; 71; 98]. Ряд аспектов проблемы выбора адекватных антиангинальных лекарственных препаратов у лиц с СД 2 типа пока далеки от разрешения. Так, продолжает дискутироваться место β -АБ у лиц со стенокардией, имеющих диабет. Активно обсуждается проблема метаболической безопасности β -АБ у лиц с сопутствующим диабетом, а также связанный с ней вопрос выбора конкретного представителя этого класса для назначения больным с диабетом. Рядом исследователей высказывается мнение о менее выраженных метаболических побочных эффектах вазодилатирующих β -АБ в сравнении с невазодилатирующими [127; 156], что требует дополнительного изучения. Также недостаточно изучены вопросы выбора у лиц с диабетом иных антиангинальных средств, включая такие снижающие потребление миокардом кислорода препараты, как блокатор f -каналов синусового узла – ивабрадин, ингибитор позднего потока ионов натрия в миокардиоциты – ранолазин, метаболический модулятор –

триметазидин и миокардиальный цитопротектор – мельдоний [5; 24; 44; 50-51; 106; 129]. Их привлекательными характеристиками при диабете являются метаболическая нейтральность и отсутствие значимого влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС), однако целый ряд вопросов, связанных с их использованием (включая наличие у них органопротекторных эффектов) пока обсуждается.

Таким образом, продолжение научного поиска в сфере изучения роли эндотелиальной дисфункции, провоспалительных и протромботических факторов в развитии ангинального синдрома у больных с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа, прогнозирования развития и прогрессирования синдрома стенокардии, а также установление критериев оптимального выбора антиангинальных препаратов у этой категории лиц представляется обоснованным, т.к. будет способствовать улучшению подходов к диагностике и лечению таких больных.

Цель исследования – повысить качество прогнозирования ангинального синдрома и улучшить подходы к выбору антиангинального лечения у больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа.

Задачи исследования

1. У больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа изучить клинико-лабораторные показатели, структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы, включая данные эхокардиографии, холтеровского мониторирования электрокардиограммы, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и теста с реактивной гиперемией.

2. Выполнить сопоставление демографических, клинико-лабораторных и сердечно-сосудистых показателей с особенностями диабета, характером ангинального синдрома и вариантами использованных лечебных программ.

3. Оценить уровни маркеров хронического воспаления, протромботического риска и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, включая высокочувствительный С-реактивный белок, фактор

некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6, антиген фактора Виллебранда и цистатин С.

4. Сопоставить содержание биомаркеров с давностью и компенсацией СД, индексами инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, особенностями диабетических макро- и микроангиопатий, особенностями стенокардии, включая ее функциональный класс, зависимость ангинальных проявлений от эмоций, приема пищи и выхода на холодный воздух, их возникновением в покое / ночью, а также с характером проводимой медикаментозной терапии.

5. На основании проведенных сопоставлений установить критерии прогнозирования ангинального синдрома у больных с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа.

6. В проспективном наблюдении оценить переносимость, антиангинальные и органопротекторные эффекты различных классов антиангинальных препаратов, включая β -АБ, блокаторы кальциевых каналов, блокатор f -каналов синусового узла – ивабрадин, ингибитор позднего потока ионов натрия в миокардиоциты – ранолазин, нитраты продленного действия, метаболический модулятор – триметазидин, миокардиальный цитопротектор – мельдоний.

7. Разработать и обосновать критерии оптимального выбора антиангинальных препаратов у лиц со стабильной стенокардией напряжения в сочетании с СД 2 типа.

Объект исследования: больные с хронической ИБС и сопутствующим СД 2 типа.

Предмет исследования: клиничко-лабораторные и инструментальные особенности больных хронической ИБС и сопутствующим СД 2 типа, особенности функции эндотелия, параметры структуры и функции левого желудочка (ЛЖ) сердца по данным эхокардиографического исследования, показатели гликемии, липидемии, маркеров хронического воспаления, протромботического риска и неблагоприятного сердечно-сосудистого

прогноза, изменения ангиального синдрома на фоне применения разных антиангиальных лечебных программ.

Научная новизна исследования

В исследовании у лиц с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа установлена связь ангиального синдрома с особенностями диабета, значениями биомаркеров и характером проводимой медикаментозной терапии. На этой основе впервые определены критерии прогнозирования ангиального синдрома у больных с хронической ИБС в сочетании с диабетом. Продемонстрированы благоприятные метаболические и органопротекторные эффекты вазодилатирующих β -АБ в сравнении с препаратами этого класса без вазодилатирующей активности. Установлена связь эффективности антиангиального лечения с давностью и компенсацией СД 2 типа, индексами инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, особенностями диабетических макро- и микроангиопатий, характером ангиального синдрома, структурно-функциональными особенностями сердечно-сосудистой системы, уровнями маркеров хронического воспаления, протромботического риска и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, а также с вариантами использованных лечебных программ. Впервые разработаны и обоснованы критерии оптимального выбора антиангиальных препаратов у лиц со стабильной стенокардией напряжения в сочетании с сахарным диабетом типа.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов

Полученные данные о связи особенностей стабильной стенокардии с клинико-лабораторными и инструментальными показателями улучшили понимание механизмов развития и прогрессирования ангиального синдрома при хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа. Выявленные многообразные связи структурно-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы и биомаркеров с такими характеристиками, как функциональный класс стенокардии, зависимость ангиальных проявлений от эмоций, приема пищи и выхода на холодный воздух, а также их возникновение в покое / ночью, позволили обосновать важную роль дисфункции эндотелия в развитии

стенокардии у лиц с сочетанием ИБС и СД, а также обосновать необходимость дифференцированного использования в их лечении антиангинальных средств с разными механизмами действия.

Проведенное проспективное изучение эффективности различных лечебных режимов позволило установить особенности благоприятных метаболических и органопротекторных эффектов различных классов антиангинальных препаратов, разработать и обосновать критерии их оптимального выбора.

Методы исследования: общеклинические (сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, измерение артериального давления, подсчет ЧСС, общеклинические и биохимические исследования, изучение параметров гликемии, липидемии, провоспалительных цитокинов); инструментальные (электрокардиография, эхокардиография: трансторакальная, тканевая миокардиальная импульсно-волновая доплерография; дуплексное ультразвуковое сканирование периферических артерий); статистические.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа ангиальные эпизоды с высокой частотой имеют связь с эмоциональной нагрузкой, выходом на холодный воздух, приемом обильной пищи, нередко возникают по ночам, во время сна.

2. Функциональный класс и особенности стабильной стенокардии у этих лиц имеют связь с давностью и степенью компенсации диабета, лабораторными и инструментальными маркерами дисфункции эндотелия, а также характером проводимого медикаментозного лечения.

3. Повышенный риск прогрессирования ангиального синдрома присущ больным мужского пола, курящим, с дислипидемией, инсулинорезистентностью, утолщением комплекса интима-медиа общей сонной артерии, отсутствием вазодилаторного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, повышенными уровнями высокочувствительного С-реактивного белка и цистатина С.

4. Среди β -АБ препараты с вазодилататорной активностью (карведилол и небиволол) в сравнении с другими лекарственными средствами этого класса обеспечивают наряду со сравнимым антиангинальным эффектом также ряд благоприятных метаболических и органопротекторных эффектов, ввиду чего представляют предпочтительный выбор для этой категории больных.

5. Использование ранолазина среди антиангинальных средств в особенности оправдано у лиц со стабильной стенокардией и СД 2 типа при исходно неадекватном контроле диабета и/или уровнях индекса НОМА-IR ≥ 4 , и/или индекса НОМА-В < 60 , и/или избыточной массе тела или ожирении, и/или повышенных уровнях высокочувствительного С-реактивного белка, и/или дислипидемии, и/или приеме статинов в средних и высоких дозах.

6. Для оптимального выбора антиангинальных препаратов у больных с хронической ИБС и СД 2 типа следует учитывать такие факторы, как возраст, адекватность контроля диабета, наличие артериальной гипертензии, курения, ожирения, дислипидемии, гипертрофии ЛЖ, микрососудистых осложнений диабета, характер проводимого сахароснижающего лечения.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом проанализированного материала по изучаемой теме, использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением современных методов анализа. Обоснованность научных выводов и положений подтверждается результатами проведенных исследований и не вызывает сомнений. Выводы объективно и полноценно отражают полученные результаты. С учетом вышеизложенного результаты проведенного исследования следует считать достоверными.

Материалы диссертации были представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2021), 23-ем Конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии, 15-м Всероссийском конгрессе «Клиническая электрокардиология» (Саранск, 2022), VI Всероссийской

научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием Кардиологический Форум «Практическая кардиология: Достижения и перспективы» (Нижний Новгород, 2022), 3-ем Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2022), Форуме молодых кардиологов «От профилактики к высокотехнологичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях» (Москва, 2022).

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы диссертационной работы внедрены в практику лечебных учреждений Донецкой Народной Республики – Центральной городской клинической больницы № 3 г. Донецка, Центральной городской клинической больницы № 1 г. Донецка, Дорожной клинической больницы станции Донецк, а также в педагогический процесс на кафедрах внутренних болезней № 1, внутренних болезней № 2 ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ. Из них 1 глава «Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет» в монографии «Сахарный диабет», 4 статьи, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики и Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. 5 тезисов в материалах научно-практических конференций, конгрессов, форумов.

ГЛАВА 1

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (обзор литературы)

Проблема сочетания ИБС и СД 2 типа имеет высокую общемедицинскую и социальную значимость, привлекает к себе растущее внимание мирового врачебного сообщества [43]. Она столь актуальна, что несмотря на существование и регулярное обновление отдельных Рекомендаций по каждому из этих состояний [154], в 2020 г экспертами American Heart Association опубликован особый документ, определяющий принципы лечения больных со стабильной ИБС и диабетом [7]. Теснейшая патофизиологическая взаимосвязь ИБС и СД 2 типа позволяет ряду специалистов даже ставить вопрос о неизбежности развития коронарных поражений при диабете [13; 123]. В течение последних лет во взглядах на лечебную тактику у больных обсуждаемой категории произошли серьезные изменения, предложены дополнительные перспективные режимы применения антитромботических и гиполипидемических препаратов, появились сахароснижающие средства с убедительными кардио-, вазо- и ренопротекторными эффектами, оптимизированы принципы выбора реваскуляризационных лечебных подходов [120]. В то же время, реальное состояние оказания помощи больным с ИБС и диабетом во многих случаях не соответствует современным требованиям. Так, по данным последнего реестра EUROASPIRE V, значительная доля таких лиц не получает необходимых кардиопротекторных препаратов, а частота достижения целевых цифр артериального давления (АД), холестерина и гликозилированного гемоглобина «далека от желаемой» [59]. Важно также, что остается недостаточно решенной и проблема лечения синдрома стабильной стенокардии у таких больных. Так, известно, что несмотря на использование полноценной кардио- / вазопротекторной и антитромботической терапии, а

также своевременное выполнение процедур коронарной реваскуляризации, синдром стабильной стенокардии присутствует не менее чем у 25% лиц с хронической ИБС [67; 72; 78]. Показано, что более 60% больных со стабильной стенокардией требуют применения более чем одного антиангинального препарата [10]. 5-15% лиц со стабильной стенокардией могут демонстрировать рефрактерность к применению комбинации из всех трех основных классов антиангинальных средств (β -АБ, блокатор кальциевых каналов и нитрат продленного действия) и при этом не подходят для коронарной реваскуляризации [16; 71; 74]. Таким образом, оптимизация лечения больных с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа, в том числе улучшение подходов к выбору антиангинального лечения представляет высокую важность.

1.1 Роль дисфункции эндотелия в формировании ангиального синдрома

Эндотелий сосудов критически важен для регуляции сосудистого гомеостаза [18, 23]. Он представляет собой метаболически активную структуру, секретирующую многообразные вазоактивные молекулы [42; 47; 92]. Эндотелий также активно участвует в передаче сигналов различных циркулирующих в крови субстанций, которые влияют на состояние сосудистой стенки [108; 121]. В норме паракринные и аутокринные функции эндотелиальных клеток обеспечивают сбалансированный синтез многочисленных факторов, влияющих на тонус и проницаемость сосудов, миграцию лейкоцитов, процессы адгезии клеток сосудистой стенки, ангиогенеза и воспаления, регулирующих пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, адгезию и агрегацию тромбоцитов [55; 108]. Среди образуемых эндотелиальными клетками вазодилаторных субстанций наиболее известны оксид азота (NO), простагландин I₂, образуемый эндотелием гиперболизирующий фактор (EDHF); среди вазоконстрикторных – ангиотензин II, эндотелин 1, тромбоксан A₂, реактивные кислородные радикалы, простагландин H₂. Антикоагулянтные факторы, образуемые

эндотелием, включают антитромбин II, тромбомодулин, простагландин I₂, гепарансульфат-протеогликаны, ингибитор тканевого фактора (t-ра); прокоагулянтные факторы включают фактор Виллебранда, тканевой фактор (TF), фактор, активирующий тромбоциты (PAF), тромбоксан A₂, ингибитор активатора плазминогена (PAI-1). К продуцируемым эндотелием провоспалительным медиаторам относят лейкотриены, хемоаттрактанты (CCL2, CCL3, CCL5), молекулы клеточной адгезии (селектины, интегрины), некоторые интерлейкины (IL-6). Эндотелий образует также ряд ангиогенных факторов (сосудистый эндотелиальный фактор роста – VEGF, включая VEGFA и VEGFB), образуемый тромбоцитами фактор роста (PDGF), рост-трансформирующий фактор-β (TGF-β), фактор роста фибробластов (FGF), эпидермальный фактор роста (EGF). Такие вещества, как оксид азота, тромбоксан A₂, активные кислородные радикалы и простагландин H₂, наряду с упоминавшимися выше функциями, также стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток [22; 23; 26; 42; 107].

Дисфункции эндотелия отводится центральное место в развитии и прогрессировании различных поражений сердечно-сосудистой системы, в том числе у лиц с сопутствующим СД 2 типа [4; 42; 107]. Она играет важную роль и в формировании ангинального синдрома у лиц с комбинацией хронической ИБС и диабета. Дисфункция эндотелия присуща как процессам, лежащим в основе хронической ИБС, так и тем, которые сопровождают диабет; многие исследователи рассматривают дисфункцию эндотелия как многогранный и сходный процесс, во многом определяющий патофизиологическое единство этих состояний [42; 43; 121]. Дисфункция эндотелия играет определяющую роль в становлении и нарастании атеросклеротических сосудистых поражений, в формировании преобладания вазоконстрикторных влияний над вазодилататорными, провоспалительных процессов в сосудистой стенке над противовоспалительными, прокоагулянтных – над антикоагулянтными, рост-стимулирующих – над антипролиферативными [55; 138]. В совокупности все эти механизмы способствуют развитию структурно-функционального

переустройства стенки сосудов (ее ремоделирования), с гипертрофией интимы-медии, процессами атеросклеротической трансформации, повышением вероятности внутрисосудистого тромбообразования, увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [61; 81; 84; 126; 138].

Процессы, лежащие в основе развития дисфункции эндотелия и ремоделирования сосудистой стенки у больных с хронической ИБС и СД 2 типа имеют много общих характеристик и весьма многообразны. Они представляют собой комплекс взаимодействия различных клеток, биологических каскадных систем и внутриклеточных мессенджеров, реализуются как в самих структурах эндотелия и других слоях стенки сосудов, так и на границе кровь-эндотелий [4; 140].

В ходе развития атеросклероза холестерин липопротеидов низкой плотности транспортируется через интиму артериального сосуда, частично окисляется, при участии свободных кислородных радикалов, в структурах его стенки и преобразуется в окисленные частицы холестерина липопротеидов низкой плотности [125]. Контактывая с этими частицами и свободными кислородными радикалами, моноциты/макрофаги увеличивают секрецию таких молекул адгезии, как протеин, усиливающий адгезию сосудистых клеток - 1 (VCAM-1), протеин, стимулирующий хемотаксис моноцитов - 1 (MCP-1), молекулы межклеточной адгезии - 1 (ICAM-1), E-селектин, что в свою очередь усиливает проникновение моноцитов в сосудистую стенку [140]. Окисленные частицы холестерина липопротеидов низкой плотности стимулирует трансформацию моноцитов в макрофаги [166]. M1-макрофаги (относящиеся к провоспалительной популяции макрофагов) продуцируют провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкины IL-6 и IL-1 β , сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор Виллебранда и другие [140; 166]. M2-макрофаги (обладающие противовоспалительными эффектами) захватывают липидные частицы посредством фагоцитоза и подавляют образование Крюппель-подобного фактора 2 (KLF-2 – цинк-содержащего транскрипционного фактора, участвующего в регуляции роста и

дифференцировки клеток) [40; 51]. Это приводит к подавлению эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), снижению образования мощного эндогенного вазодилатора NO и уменьшению возможностей вазодилатации [18]. Повышается и образование вазоконстрикторных субстанций, таких как эндотелин-1 [26]. В коронарных артериях преобладание вазоконстрикторных влияний над вазодилаторными ассоциируется с повышением риска развития ангинальных проявлений, включая вазоспастическую и микроваскулярную стенокардию (обозначаемую также как коронарный синдром X) [37]. При высоких концентрациях свободных кислородных радикалов и окисленных частиц холестерина липопротеидов низкой плотности M2-макрофаги трансформируются в богатые липидами пенистые клетки, которые могут подвергаться апоптозу с последующим высвобождением своего липидного содержимого в ядре липидной бляшки [55]. Стабильные атеросклеротические бляшки характеризуются наличием плотной фиброзной «покрышки», снижающей риск механического повреждения (разрыва, трещины, изъязвления) бляшки [61; 87]. С прогрессированием атеросклеротического процесса в структуре бляшки формируются значительные участки некроза, эндотелиальные клетки подвергаются апоптозу, а активация матриксных металлопротеиназ приводит к протеолизу фиброзной «покрышки», активации провоспалительных реакций [22]. Результатом этих процессов является разрыв бляшки, формирование тромба и кровоизлияния в участки некроза, находящиеся в бляшке [40]. При достаточной выраженности интракоронарного тромбозирования формируется клиническая ситуация, называемая острым коронарным синдромом. В части случаев, обычно при относительно небольшом размере тромба, развития острого коронарного синдрома не происходит, а некротические и воспалительные процессы в бляшке приводят к ее фиброзированию и увеличению размера, что рассматривается как ведущий фактор прогрессии хронической окклюзии коронарного просвета [41; 51].

Дисфункция эндотелия, сопровождающаяся повышением оксидативного стресса и хроническим воспалением, считается одним из важных компонентов

развития СД 2 типа и связанных с ним сосудистых поражений [38]. В развитии дисфункции эндотелия при диабете и нередко сопутствующем ему ожирении существенную роль отводят повышенной инсулинорезистентности, гипергликемии, гиперинсулинемии, нарушениям ренин-ангиотензин-альдостероновой, калликреин-кининовой и других систем, с формированием дефектов продукции оксида азота, провоспалительных и протромботических влияний, повышением уровней свободных жирных кислот [17; 28; 29].

Дизрегуляция функции эндотелия при диабете ассоциирована с повышением биодоступности тетрагидробиоптерина, уменьшением активности эндотелиальной NO-синтазы, увеличением активности аргиназы и уровней асимметричного диметиларгинина, активацией процессов гликирования и экспрессии рецепторов конечных продуктов гликирования (RAGE), активацией нуклеарного фактора κB (NF κB), подавлением Круппель-подобного фактора [18]. Для диабета и ожирения типичны также изменения периваскулярной жировой ткани, способствующие поддержанию хронического субклинического вялотекущего воспаления со снижением продукции адипонектина, обладающего вазодилатирующими и противовоспалительными свойствами [23].

Показана отчетливая связь степени выраженности этого хронического воспалительного процесса с инсулинорезистентностью, а также с наличием и степенью выраженности декомпенсации СД 2 типа [31]. Такие воспалительные маркеры, как С-реактивный белок, интерлейкин IL-6, фактор некроза опухоли- α , остеопонтин, фракталкин и другие, демонстрируют явственную прямую, а противовоспалительный фактор адипонектин – отчетливую обратную связь с инсулинорезистентностью и гипергликемией [121]. С ними также показана связь и ряда иных суррогатных биомаркеров сердечно-сосудистого риска (галектин-3, как маркер тканевого фибрирования и другие) [138].

Генез хронического воспалительного процесса при СД 2 типа обозначается различными авторами как плеiotропный [64]. Он считается связанным практически со всеми часто присутствующими при диабете

патофизиологическими особенностями [25]. Нередко сочетающиеся с СД 2 типа артериальная гипертензия и ИБС сами представляют собой состояния с хроническим субклиническим воспалением в стенке сосудов [31]. Постоянное присутствие при диабете глюкотоксических и липотоксических влияний формирует провоспалительный фенотип макрофагов, мигрирующих в структуры сосудистой стенки и периваскулярную жировую ткань [40; 42]. Повышение секреции провоспалительных хемокинов и транскрипционных факторов дополнительно способствует привлечению к месту воспаления иммунных клеток, усилению депонирования липидов и формирования атеросклеротических бляшек, повышению реактивности стенки коронарных артерий и развитию в них вазоспастических реакций, реализующихся ангинальным синдромом [52].

Коррекция нарушений функции эндотелия, хронического воспаления сосудистой стенки и ремоделирования сосудов является одной из привлекательных целей лечения лиц с хронической ИБС как в целом, так и при ее сочетании с СД 2 типа, в частности [7]. Продемонстрированы благоприятные эффекты на эти процессы таких традиционно используемых немедикаментозных мер, как отказ от курения, снижение избыточной массы тела (на фоне рациональных диетических ограничений и дозированных физических нагрузок) [1]. Подтверждено позитивное влияние на функцию эндотелия приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и сартанов [48; 49; 58]. Весомо и несомненно улучшение функции эндотелия на фоне приема статинов [47]. Возможности подобного воздействия других классов гиполипидемических средств требуют дополнительного изучения [109].

Среди противовоспалительных средств, потенциально воздействующих на хроническое субклиническое воспаление в стенке сосудов, обсуждается роль салицилатов, ингибиторов 5-липооксигеназы, антител против фактора некроза опухоли- α [108]. Данные об использовании подобных средств неоднозначны. Так, в недавнем крупном РКИ (CIRT, 4786 постинфарктных больных, у 34% из

них СД 2 типа, наблюдение 4 года) иммуносупрессивный препарат метотрексат, добавляемый к оптимальной медикаментозной терапии, не показал улучшения сердечно-сосудистого прогноза в сравнении с плацебо [33]. В то же время, в другом столь же современном РКИ (CANTOS, 10061 постинфарктной больной, у 40% из них СД 2 типа, наблюдение 4 года) другой противовоспалительный препарат – блокатор интерлейкина IL-1 β канакинумаб существенно уменьшил риск сердечно-сосудистых осложнений, этот эффект не зависел от наличия диабета и уровней липидов крови [39; 162; 163].

Имеющиеся данные о влиянии традиционно используемых классов антиангинальных средств на функцию эндотелия довольно противоречивы. Известно о благоприятных эффектах на эндотелий-зависимую вазодилатацию (оцениваемую в тестах с реактивной гиперемией), а также на уровни вазодилататорных субстанций дигидропиридиновых и недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов [75]. Возможно, что подобные эффекты имеются и у некоторых представителей класса β -АБ, а именно у тех, которые обладают самостоятельной вазодилатирующей активностью (небиволол, карведилол, но эти данные немногочисленны и требуют подтверждения) [16]. С другой стороны, нитраты пролонгированного действия, являющиеся, по механизму действия, донорами оксида азота особенно в случаях при несоблюдении адекватного по продолжительности нитрато-свободного промежутка, способны ухудшать функцию эндотелия [88]. Ограничены и неоднозначны данные о влиянии на функцию эндотелия таких антиангинальных препаратов, как триметазидин, ранолазин, мельдоний [3; 12; 14; 104].

Среди сахароснижающих средств благоприятные эффекты на эндотелий сосудов показаны для представителей классов агонистов рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1, ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 и тиазолидиндионов [27; 60; 70; 95; 128].

1.2 Общие подходы к лечению лиц с хронической ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Лечение больных с хронической ИБС с СД 2 типа должно включать немедикаментозные и медикаментозные подходы. Первые из них, обозначаемые также как изменения образа жизни, достаточно стандартны и включают отказ от курения, рациональное сбалансированное и здоровое питание, ограничение поваренной соли в рационе, контроль психоэмоциональных стрессов и нарушений сна, регулярную дозированную физическую активность, снижение массы тела для лиц с ожирением [15]. По каждому из этих подходов имеются весомые свидетельства бесспорных благоприятных эффектов, включая снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, уменьшение сердечно-сосудистой и общей смертности, в том числе для лиц с ИБС и СД 2 типа [59].

Важнейшее место в лечении обсуждаемой категории больных занимает раннее выявление и адекватное лечение артериальной гипертензии, которая присутствует у 70-80% лиц с диабетом [82]. В настоящее время единая точка зрения международных и отечественных экспертов предусматривает, что целевыми уровнями для большинства лиц с СД 2 типа и хронической ИБС могут быть систолические цифры АД 120-129 мм рт.ст. (у лиц в возрасте > 65 лет – 130-139 мм рт.ст.) и диастолические – 70-79 мм рт.ст. [84]. Традиционно ведущими для контроля артериальной гипертензии у лиц с диабетом и ИБС признаются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и сартаны, которые способствуют улучшению сердечно-сосудистого прогноза и замедлению прогрессирования снижения функции почек [114]. Наиболее приемлемыми в добавление к ним считают дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов и тиазидоподобные диуретики [122]. Последние годы активно обсуждается возможность применения с гипотензивной целью антагонистов минералокортикоидных рецепторов, которые достаточно эффективны при резистентной артериальной гипертензии, а у лиц со сниженной

систолической функцией ЛЖ могут улучшать сердечно-сосудистый прогноз [127].

За последнее десятилетие существенно улучшились подходы к использованию у лиц с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа такой важнейшей группы лекарственных средств, как антитромбоцитарные препараты. В силу связанных с диабетом нарушений рецепторного аппарата тромбоцитов, их ответ на применение ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг/день) и двойной антитромбоцитарной терапии с использованием клопидогреля (75 мг/день) у лиц с СД 2 типа может быть снижен, что еще более выражено при сопутствующей диабетической нефропатии со сниженной функцией почек [53]. В качестве одной из мер преодоления этого эффекта некоторые авторы предлагают увеличение кратности приема и/или дозы антитромбоцитарных препаратов (например, ацетилсалициловой кислоты по 75 мг 2 раза в сутки), однако безопасность таких альтернативных режимов требует подтверждения [74]. У части лиц с СД 2 типа и стабильной ИБС (при отсутствии перенесенных в течение последнего года стентирования или инфаркта миокарда) может быть оправданным изолированный прием клопидогреля в стандартной дозе вместо ацетилсалициловой кислоты [72]. Еще одним вариантом тактики, который можно рассматривать у лиц с СД 2 типа и хронической ИБС, является более длительное, чем обычно, применение двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловой кислоты в сочетании с клопидогрелем) [120].

Возможности применения тикагрелора (являющегося, как и клопидогрель, ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов) расширили данные представленного в 2019 г. крупного РКИ – THEMIS. В этом исследовании на фоне 4-месячного применения комбинации ацетилсалициловой кислоты и тикагрелора (по 60 мг 2 раза в день) было показано улучшение прогноза у больных с СД 2 типа и ИБС, ранее переносивших процедуры коронарного стентирования [115; 130; 158; 159].

Еще одной возможностью вторичной профилактики у лиц с СД 2 типа и хронической ИБС, при отсутствии высокого риска кровотечений, может явиться сочетание ацетилсалициловой кислоты с низкой дозой нового орального антикоагулянта – ингибитора Ха фактора свертывания – ривароксабана [88]. Эта доза составляет $\frac{1}{4}$ от той, которая стандартно используется для антитромботической профилактики при фибрилляции предсердий. В масштабном РКИ COMPASS (27395 больных с хронической ИБС, не требующих применения стандартной двойной антитромбоцитарной терапии) прием ацетилсалициловой кислоты в комбинации с ривароксабаном по 2,5 мг 2 раза в день существенно снижал риск сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с ацетилсалициловой кислоты, ценой увеличения риска несмертельных кровотечений. Благоприятный эффект на сердечно-сосудистый прогноз среди лиц с СД 2 типа оказался не менее выраженным, чем у больных без диабета [72; 147].

Важнейшую позицию в лечении больных с хронической ИБС и СД 2 типа занимают гиполипидемические препараты. Показано, что каждое снижение холестерина липопротеидов низкой плотности на фоне гиполипидемических средств на 1 ммоль/л ассоциировано при хронической ИБС с уменьшением риска основных сердечно-сосудистых осложнений на 19 %; этот эффект не зависел от исходного уровня этой липидной фракции (в т.ч при начальных величинах $< 2,0$ ммоль/л), использованного класса гиполипидемических средств, наличия диабета или хронической болезни почек [80; 81]. Целевыми уровнями холестерина липопротеидов низкой плотности у лиц с хронической ИБС и СД 2 типа специалисты European Society of Cardiology сейчас считают [89]: $< 1,8$ ммоль/л или снижение на 50%, если исходный уровень составлял 1,8-3,5 ммоль/л; при переносимости - $< 1,4$ ммоль/л; а если в течение последних 2 лет имели место ≥ 2 случаев сердечно-сосудистых осложнений – то $< 1,0$ ммоль/л.

Среди гиполипидемических препаратов у лиц с ИБС и СД 2 типа в настоящее время безусловно продолжают доминировать статины. В сравнении

с лицами без диабета, у больных с СД 2 типа статины обеспечивают близкие по выраженности липид-снижающие эффекты и подобное (или даже более значительное) позитивное влияние на сердечно-сосудистый прогноз [74]. Для таких больных современные рекомендации предусматривают выбор высокоинтенсивной терапии статинами (аторвастатин 40-80 мг/день или розувастатин 20-40 мг/день, эти дозы обеспечивают снижение ХС ЛПНП на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным), а при наличии факторов, ограничивающих их применение, например, возраста >75 лет, рекомендуют прием умеренных доз статинов [109; 153].

В ряде РКИ и их мета-анализов установлено, что применение статинов ассоциировано с небольшим, но статистически значимым повышением риска развития диабета [118]. Степень этого риска ниже таковой при применении тиазидовых диуретиков и невазодилатирующих β -АБ [127]. Однако, наиболее важно то, что оказываемые статинами протекторные сердечно-сосудистые эффекты далеко превосходят связанное с их приемом небольшое повышение риска развития диабета. Показано, что при лечении статинами 255 человек в течение 4 лет можно ожидать дополнительно развития 1 случая СД 2 типа, за это время у них будут предотвращены 5,4 случая сердечно-сосудистых осложнений. Имевшиеся ранее опасения возможности ухудшения когнитивной функции на фоне применения статинов и других гиполипидемических препаратов в настоящее время признаются не подкрепленными серьезными доказательствами; ввиду этого они не должны препятствовать назначению этих лекарственных средств лицам с соответствующими показаниями [112; 160].

Наряду со статинами в лечении лиц с хронической ИБС и диабетом могут использоваться и нестатиновые гиполипидемические средства, включая ингибиторы фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин / кинин 9-го типа (PCSK9), ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике эзетимиб, реже применяются фибраты, препараты никотиновой кислоты и ω 3-полиненасыщенные жирные кислоты [8; 9; 85; 105].

Первостепенное значение для успешного лечения лиц с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа отводится выбору адекватной сахароснижающей терапии. Целевыми уровнями гликозилированного гемоглобина для большинства таких больных признаются в настоящее время величины 7,0-8,0% (старшая категория лиц с диабетом, при умеренной ожидаемой продолжительности жизни, с наличием микро- и макро-сосудистых осложнений диабета, эпизодов тяжелой гипогликемии, значимых сопутствующих заболеваний) [35; 132]. Для более молодой и менее тяжелой категории больных, с достаточно большой ожидаемой продолжительностью жизни, без значимых сопутствующих заболеваний, осложнений диабета и тяжелых эпизодов гипогликемии уместными считают целевые величины гликозилированного гемоглобина в пределах 6,5-7,0% [148; 164]. И наконец, для ограниченной категории наиболее тяжелых больных с СД 2 типа, имеющих ограниченную ожидаемую продолжительность жизни, выраженные микро- и макро-сосудистые осложнения диабета, тяжелые сопутствующие заболевания (финальные этапы почечной, дыхательной или сердечной недостаточности, выраженную деменцию, некурабельные онкологические поражения) рекомендуют целевые значения этого показателя 8,0-8,5% [135; 149; 152].

Среди гипогликемических препаратов, как и у лиц с диабетом, но без ИБС, предпочтение отдают лекарственным средствам, не оказывающим негативного влияния на сердечно-сосудистый прогноз и не повышающим риска гипогликемии [132; 135; 137]. Среди них доминирует метформин, несколько реже его сочетают с ингибиторами дипептидил-пептидазы-4 [97]. Препараты сульфонилмочевины и инсулинов, хотя в отношении сердечно-сосудистого прогноза представляются нейтральными, из-за повышения риска развития гипогликемии у лиц с ИБС и диабетом требуют осторожности и рассматриваются у этой категории лиц в качестве сахароснижающих средств второго ряда [15; 69]. Осторожности также требует применение у этих больных и тиазолидиндионов, которые противопоказаны больным с хронической

сердечной недостаточностью ввиду повышения риска ее декомпенсации [90; 99; 111].

Одним из крупных достижений внутренней медицины последнего десятилетия считают появление двух новых классов сахароснижающих средств, благоприятно влияющих на сердечно-сосудистый прогноз у лиц с СД 2 типа, в т.ч. при наличии у них хронической ИБС, хронической сердечной недостаточности, диабетической нефропатии [88]. В целом ряде масштабных РКИ эти данные многократно подтверждены для представителей классов агонистов глюкагоно-подобного пептида-1 (LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, AWARD-7) и для ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-REDUCED, CANVAS, DECLARE TIMI-58) [69; 86; 150; 155]. Эксперты рекомендуют отдавать этим классам сахароснижающих средств предпочтение (обычно в добавление к метформину) перед другими при выборе препаратов для лиц с диабетом, имеющим сердечно-сосудистые и/или почечные поражения [66; 111].

Особое место в лечении лиц с хронической ИБС и диабетом занимает коронарная реваскуляризация. Результаты как хирургической, так и чрескожной реваскуляризации при наличии СД 2 типа хуже, чем без диабета, включая более высокий риск перипроцедурных осложнений и рестенозов коронарных артерий [106]. У лиц с мультисосудистым стенозированием, поражением общего ствола левой коронарной артерии, сложной коронарной анатомией – аортокоронарное шунтирование в сравнении с чрескожным коронарным вмешательством ассоциировано с уменьшением частоты отдаленных основных сердечно-сосудистых осложнений (РКИ BARI 2D, COURAGE, FREEDOM) при небольшом повышении риска инсультов в раннем периоде [117]. Более низкая частота сердечно-сосудистых осложнений после аортокоронарного шунтирования может быть связана с достигаемой при этом вмешательстве более значительной полнотой коронарной реваскуляризации [106].

1.3 Применение антиангинальных препаратов у лиц со стабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа

Для устранения стенокардии могут использоваться лекарственные средства, увеличивающие доставку кислорода к миокарду (сюда обычно относят нитраты и блокаторы кальциевых каналов) и препараты, снижающие потребление миокардом кислорода (в том числе β -АБ, блокаторы кальциевых каналов, ивабрадин, триметазидин, ранолазин) [19; 110]. Действующие сейчас рекомендации отечественных и зарубежных специалистов в качестве антиангинальных препаратов первой линии предусматривают выбор β -АБ и/или блокаторов кальциевых каналов, резервируя остальные классы антиангинальных лекарственных средств для случаев непереносимости или недостаточной эффективности первоочередных [79]. При стабильной ИБС (в отсутствие недавно перенесенного инфаркта миокарда и сердечной недостаточности) ни для одного из перечисленных антиангинальных классов препаратов не получено убедительных доказательств снижения риска развития инфаркта миокарда и смертности; кроме того, их эффекты на выраженность стенокардии и переносимость физических нагрузок считаются весьма близкими [139]. В этой связи, при выборе антиангинальных препаратов у лиц с СД 2 типа эксперты рекомендуют преимущественно ориентироваться на особенности их влияния на уровни АД и ЧСС, характер побочных эффектов, стоимость и влияние на уровни гликемии [143]. Подходы к выбору конкретного класса этих средств у лиц со стабильной стенокардией и диабетом разработаны недостаточно [151], нередко они считаются близкими к тем, которые используются у лиц с ангинальными эпизодами без диабета [119]. Как и для лиц без СД 2 типа, полагают нежелательным применять недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов у больных с систолической дисфункцией ЛЖ и у лиц, получающих β -АБ [75]. В отношении нитратов пролонгированного действия рекомендуют учитывать возможность развития толерантности и эндотелиальной дисфункции при отсутствии адекватного нитрато-свободного промежутка и длительном применении [67].

Далее более подробно будут охарактеризованы возможности применения различных классов антиангинальных средств у рассматриваемой категории больных.

β -АБ являются конкурентными обратимыми блокаторами β -адренергических рецепторов на клетках мишенях (миокард, сосудистая стенка и др.). Они рассматриваются в качестве предпочтительного класса антиангинальных препаратов для большинства больных с хронической ИБС [74; 133]. β -АБ уменьшают потребление кислорода миокардом посредством снижения ЧСС, сократимости миокарда, постнагрузки, общего адренергического тонуса. Они также увеличивают доставку кислорода к миокарду (благодаря увеличению продолжительности диастолы происходит удлинение времени коронарной перфузии). Устойчиво уменьшая напряжение стенок ЛЖ при длительном применении, β -АБ способствуют замедлению его постинфарктного ремоделирования [17]. Они обладают противоаритмическими эффектами в отношении как наджелудочковых, так и желудочковых нарушений ритма; у постинфарктных больных снижают риск внезапной смерти аритмического генеза [16]. Для β -АБ с вазодилатирующей активностью представлены немногочисленные данные о возможности благоприятного влияния на функцию эндотелия сосудов [18].

В серьезных РКИ подтверждены благоприятные эффекты β -АБ на сердечно-сосудистый прогноз у лиц, перенесших острый коронарный синдром и/или инфаркт миокарда, а также у имеющих сниженную систолическую функцию ЛЖ [56]. В Рекомендациях отечественных и международных экспертов указывается, что β -АБ (при отсутствии противопоказаний) должны применяться с целью улучшения прогноза на протяжении не менее 3 лет после перенесенного инфаркта миокарда у лиц с сохранной систолической функцией ЛЖ; они также должны использоваться постоянно у лиц с уровнем фракции выброса ЛЖ $\leq 40\%$ [71]. β -АБ являются и наиболее применяемыми антиангинальными лекарственными средствами у этих категорий больных .

Среди β -АБ в современной клинической практике наиболее часто используются те препараты, которые имеют доказательства позитивного влияния на сердечно-сосудистый прогноз: бисопролол (селективный β_1 -АБ); карведилол (неселективный β -АБ с дополнительным α -адреноблокирующим эффектом и вазодилатирующей активностью); метопролол (селективный β_1 -АБ); небиволол (селективный β_1 -АБ с дополнительной вазодилатирующей активностью) [74].

β -АБ – один из часто применяемых классов гипотензивных средств. Они находят широкое использование в лечении артериальной гипертензии у лиц с хронической ИБС. β -АБ отчетливо уменьшают выраженность стенокардии напряжения, улучшают переносимость нагрузки у лиц со стенокардией [77]. По выраженности антиангинального эффекта сопоставимы с блокаторами кальциевых каналов. Считается, что наиболее выраженные антиангинальные эффекты и благоприятное действие на прогноз (в частности, у постинфарктных больных) β -АБ оказывают при достигаемых в покое уровнях ЧСС в пределах 60-65 в минуту [75].

При хронической ИБС β -АБ широко применяются в сочетании с дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов и/или с нитратами (такие комбинации взаимно усиливают как антиангинальные, так и антигипертензивные эффекты этих препаратов). В последнее десятилетие (при синусовом ритме, особенно у лиц с сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией ЛЖ) распространение получила комбинация β -АБ с ивабрадином [89].

β -АБ считаются препаратами, не подходящими для использования у лиц с вазоспастической (вариантной, Принцметал) стенокардией из-за возможности провоцирования коронарной вазоконстрикции. Однако в последнее время показано, что β -АБ с вазодилатирующими эффектами могут безопасно применяться и у таких пациентов [32].

Длительный прием β -АБ обычно хорошо переносится. Ограничивать их применение могут такие побочные эффекты, как слабость, брадикардия,

нарушения проводимости, бронхоспазм, периферическая вазоконстрикция, гипотония (в т.ч. ортостатическая), снижение эректильной функции, гипогликемия. β -АБ противопоказаны у лиц с бронхиальной астмой, тяжелым поражением периферических артерий, декомпенсацией сердечной недостаточности, брадикардией, атрио-вентрикулярной блокадой ≥ 2 степени, кардиогенным шоком [74].

Многие представители β -АБ, являющихся эффективными антиангинальными средствами, имеют метаболические побочные эффекты. β -АБ снижают ЧСС и сократимость миокарда, тем самым уменьшая его потребность в кислороде. Компенсаторно это вызывает развитие вазоконстрикции, которая в свою очередь повышает инсулинорезистентность и приводит к формированию атерогенного липидного профиля [76]. Те из β -АБ, которые имеют дополнительные вазодилатирующие эффекты (карведилол, небиволол), на метаболические показатели оказывают либо благоприятные, либо нейтральные влияния [119]. В сравнительных исследованиях у лиц с СД 2 типа вазодилатирующие β -АБ, в сравнении с невазодилатирующими представителями этого класса обеспечивали небольшое, но значимое снижение гликозилированного гемоглобина (на 0,1-0,2%), улучшение инсулиночувствительности, снижение уровня холестерина, массы тела и темпа развития микроальбуминурии [116].

Блокаторы кальциевых каналов представляют собой не конкурентные блокаторы вольтаж-зависимых трансмембранных кальциевых каналов L-типа в сосудистых миоцитах и миокардиоцитах [75]. Это гетерогенная группа лекарственных средств. Выделяют 3 фармакологических класса блокаторов кальциевых каналов: дигидропиридиновые (нифедипин, фелодипин, амлодипин, лерканидипин, нитрендипин, лацидипин и др.) и два класса ЧСС-снижающих, или недигидропиридиновых – фенилалкиламины (верапамил) и бензотиазепины (дилтиазем). Этот класс препаратов используется в качестве предпочтительного антиангинального средства у лиц, которые не переносят β -

АБ; дигидропиридиновые представители также широко применяются в комбинации с β -АБ [156].

Все классы блокаторов кальциевых каналов улучшают доставку кислорода к миокарду вследствие развития коронарной вазодилатации; они также уменьшают потребление миокардом кислорода посредством снижения постнагрузки (системная артериальная вазодилатация), а также уменьшения сократимости миокарда (в первую очередь, это касается недигидропиридиновых препаратов). Сочетание этих механизмов определяет развитие эффективного антиангинального действия блокаторов кальциевых каналов [115]. Применение их ассоциируется с уменьшением количества и продолжительности ангинальных эпизодов, улучшением переносимости физической нагрузки, снижением количества употребляемых короткодействующих нитратов у лиц со стабильной стенокардией напряжения [120]. Для блокаторов кальциевых каналов представлены доказательства благоприятного действия на функцию эндотелия сосудов [122].

Блокаторы кальциевых каналов считают эффективным средством лечения больных с вазоспастической стенокардией (вариантной, Принцметал); наряду с нитратами они рассматриваются в качестве препаратов выбора у этой категории пациентов. Блокаторы кальциевых каналов являются одним из основных классов гипотензивных средств [65].

Антиангинальный эффект всех классов блокаторов кальциевых каналов считают сопоставимым, ввиду чего выбор между ними определяется фармакологическими особенностями препаратов, характером их лекарственных взаимодействий и побочными эффектами.

Блокаторы кальциевых каналов в целом достаточно хорошо переносятся. При применении дигидропиридиновых средств возможно развитие таких (связанных преимущественно с вазодилатацией и системной гипотензией) побочных эффектов, как головная боль, слабость, сердцебиения, приливы. Нередко возникают периферические отеки, связанные со значительно более выраженной артериальной вазодилатацией по сравнению с венозной.

Периферические отеки в ответ на прием этих препаратов более часты у женщин, чем у мужчин [142].

Недигидропиридиновые препараты в качестве антиангинальных средств применяются, в первую очередь, у лиц с тахикардией в качестве альтернативы β -АБ при непереносимости последних [161]. Применение недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов значительно реже сопряжено с развитием «вазодилататорных» побочных эффектов по сравнению с дигидропиридиновыми. Недигидропиридиновые средства могут вызывать развитие брадикардии и нарушений проводимости. Среди этих препаратов переносимость дилтиазема лучше, чем верапамила. Применение верапамила может быть ассоциировано с развитием запоров (которые могут представлять достаточно серьезную самостоятельную проблему, особенно у больных пожилого возраста) [82].

Ввиду своей метаболической нейтральности (отсутствие неблагоприятных эффектов на гликемию, липидемию, урикемию) представители блокаторов кальциевых каналов находят достаточно широкое применение в лечении лиц с СД 2 типа, имеющих как стабильную стенокардию, так и артериальную гипертонию [113].

Ивабрадин является одним из относительно новых среди антиангинальных препаратов. Это селективный блокатор f -каналов синусового узла, действие которого блокирует пейсмейкерную активность синусового узла следствием чего является снижение ЧСС без влияния на сократимость и реполяризацию миокарда [134]. Также известно влияние ивабрадина на h -каналы, которые расположены в сетчатке глаза.

Основным фармакодинамическим свойством ивабрадина является специфическое, дозозависимое уменьшение ЧСС. Степень снижения ЧСС зависит от дозы препарата, т.е. наиболее выраженное снижение ЧСС будет наблюдаться у лиц, исходно имеющих высокую ЧСС. На фоне приема стандартных дозировок уменьшение ЧСС составляет около 10 ударов в минуту.

В отличие от других препаратов, снижающих ЧСС, ивабрадин не оказывает отрицательного инотропного действия [32].

Ивабрадин не оказывает влияние на статины, метформин, терапию варфарином при одновременном приеме. Также не требуется коррекция его дозы при приеме в сочетании с дигоксином, β -АБ и амиодароном, но такие комбинации требуют тщательного контроля ЧСС в виду риска развития брадикардии [5; 38].

Ивабрадину присущи достаточно значимые антиангинальные эффекты, связанные с уменьшением ЧСС при синусовом ритме и снижением потребления кислорода миокардом. На фоне применения ивабрадина продемонстрировано уменьшение количества и выраженности ангиальных эпизодов, улучшение переносимости физических нагрузок. Эти эффекты препарата сравнимы с таковыми для других классических антиангинальных средств – блокаторов кальциевых каналов, нитратов, β -АБ [75]. Ивабрадин также оказывает благоприятное действие на сердечно-сосудистый прогноз, улучшает систолическую функцию ЛЖ и уменьшает симптомы сердечной недостаточности у лиц со сниженной фракцией его выброса, что подтверждается результатами целого ряда крупных РКИ [5]. Препарат не оказывает влияния на уровни АД [74].

Противопоказаниями для назначения ивабрадина являются: брадикардия, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада III степени, сино-аурикулярная блокада; выраженная гипотония, состояние шока; острая сердечная недостаточность; тяжелая печёночная недостаточность; одновременное использование с препаратами, ингибирующими цитохром CYP3A4 [5]. Основным побочным эффектом применения ивабрадина является синусовая брадикардия. Чаще всего она имеет преходящий характер и умеренно выражена. По данным некоторых исследований, использование ивабрадина несколько повышало вероятность новых случаев фибрилляции предсердий (так, в РКИ SHIFT частота вновь возникшей фибрилляции предсердий составила 2,8% в группе ивабрадина и 0,5% в группе плацебо).

Учитывая это, при использовании ивабрадина показан регулярный контроль ритма, а в случае развития фибрилляции предсердий – незамедлительная отмена препарата [5; 120].

Одним из заслуживающих внимания побочных эффектов ивабрадина являются нарушения цветовосприятия (фосфены). Появление этого симптома связывают с влиянием ивабрадина на фоторецепторы сетчатки глаза. Они обычно могут быть спровоцированы резким изменением интенсивности света. Этот феномен чаще описывается как внезапно усиливающуюся яркость в ограниченном поле зрения, расщепление изображения. Развитие фосфенов регистрировалось менее чем в 1% случаев, что являлось причиной отмены ивабрадина. Обычно данный побочный эффект устраняется самостоятельно или после отмены препарата [5; 74].

У лиц с СД 2 типа в сочетании со стабильной стенокардией применение ивабрадина изучено не в полной мере. Хотя крупные РКИ с его применением (BEAUTIFUL, SHIFT, SIGNIFY) и включали весомые доли лиц с диабетом (28-42% больных), однако проводившийся в них анализ затрагивал преимущественно эффекты препарата на сердечно-сосудистый прогноз [17]. Полагают, что антиангинальная эффективность ивабрадина у лиц со стабильной стенокардией при наличии СД 2 типа сравнима с таковой у больных без диабета. Ввиду метаболической нейтральности препарат у лиц с диабетом может использоваться достаточно широко [10].

Нитраты, использующиеся в лечении больных со стенокардией, являются «пролекарствами», которые реализуют свою активность путем высвобождения оксида азота в гладкомышечных и эндотелиальных клетках. Образование оксида азота из нитратов происходит внутри этих клеток под влиянием системы цитохрома P450; нитраты таким образом выступают в роли «доноров оксида азота». Следствием действия нитратов является дозозависимая вазодилатация (венозная, артериальная, артериолярная) [32].

Короткодействующие нитраты сохраняют ведущее место в купировании приступов стабильной стенокардии. Для длительного контроля ангиального

синдрома нитраты применяются обычно при непереносимости β -АБ и/или блокаторов кальциевых каналов или в добавление к ним при их недостаточной эффективности (используют пролонгированные формы, в первую очередь, изосорбида динитрат или моонитрат) [49]. Внутривенное введение нитратов – широко распространенный подход в лечении больных с острым коронарным синдромом, для купирования явлений кардиальной астмы / отека легких, гипертензивных кризов.

Антиангинальное действие нитратов связано с несколькими механизмами: коронарная вазодилатация (с увеличением доставки кислорода к миокарду); венозная вазодилатация (со снижением преднагрузки) и системная артериальная вазодилатация (со снижением преднагрузки) – эти два эффекта определяют уменьшение потребности миокарда в кислороде; перераспределение коронарного кровотока от участков с нормальной перфузией к ишемизированным зонам (вследствие усиления коллатерального кровотока и снижения давления наполнения ЛЖ) [65].

В определенной степени эти положительные действия нитратов нивелируются следующими негативными патофизиологическими факторами (полагают, что они становятся особенно значимыми при длительном приеме препаратов): рефлекторное увеличение симпатической активности и связанная с этим тенденция к повышению ЧСС (может быть ослаблено при совместном применении с β -АБ); накопление в структурах сосудистой стенки свободных кислородных радикалов с увеличением чувствительности артериальной стенки к вазоконстрикторным субстанциям, усиление дисфункции эндотелия (нитрат-индуцированная дисфункция эндотелия может быть ослаблена при совместном их применении с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и статинами) [75].

Несмотря на перечисленные выше патофизиологические соображения, пролонгированные нитраты при стабильной стенокардии напряжения улучшают переносимость физических нагрузок, увеличивают время до появления депрессии сегмента ST на электрокардиограмме и время до

появления приступа стенокардии на фоне нагрузки. Выраженность антиангинального эффекта нитратов сравнима с таковой для β -АБ и блокаторов кальциевых каналов. Частота отмены по причине развития побочных эффектов для всех этих трех основных групп антиангинальных препаратов также является сходной [10].

Корректное использование пролонгированных нитратов (обычно при недостаточной эффективности или непереносимости β -АБ и/или блокатора кальциевых каналов) требует соблюдения следующих основных принципов: индивидуальный подбор препарата и его дозировки; обязательное титрование дозы от меньшей к более высокой с тем, чтобы использовать наименьшую эффективную дозу (это снижает вероятность развития головной боли, формирования толерантности, улучшает приверженность больного к лечению); соблюдение ежедневного нитрато-свободного интервала продолжительностью 12-14 часов для предупреждения нитратной толерантности [37].

Наиболее частые побочные эффекты нитратов включают головную боль, приливы и гипотонию [39]. Отмечается, что через несколько недель после начала приема нитратов может наблюдаться ослабление и устранение головной боли (до развития этого эффекта считают приемлемым профилактический прием анальгетиков, например, ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг/сут.). В части случаев может требоваться отмена нитратов (считают возможной замену их на сиднонимины) [49].

При резком прекращении приема пролонгированных нитратов может наблюдаться усиление ангинального синдрома; для уменьшения этого эффекта нитраты обычно рекомендуется отменять постепенно, также может потребоваться увеличение дозы других антиангинальных препаратов [37].

Ранолазин является пиперазиновым дериватом; в западных странах он одобрен для лечения больных со стабильной стенокардией с 2006 г., в отечественной лечебной практике используется с 2014 г. [145]. Ранолазин представляет собой ингибитор позднего натриевого потока в миокардиоцитах. Препарат в ряде серьезных РКИ продемонстрировал высокую

антиангинальную эффективность (в т.ч. у лиц с тяжелой и рефрактерной стенокардией, включая перенесших коронарную реваскуляризацию, при брадикардии и гипотензии, при СД 2 типа, при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без элевации сегмента ST), а также хорошую переносимость [146]. Ранолазин входит в рекомендации отечественных и международных экспертов в качестве полноправного элемента современной антиангинальной терапии при хронической ИБС [93].

Механизм действия ранолазина представляется состоящим из двух основных компонентов: (1) блокирования индуцированного ишемией позднего потока ионов натрия, направленного внутрь миокардиоцитов; (2) ингибирования окисления свободных жирных кислот в миокардиоцитах [93; 146]. Первый из этих эффектов, как полагают, играет особенно важную роль в развитии антиангинального и противоишемического действия ранолазина.

При ишемии увеличивается интенсивность позднего потока ионов натрия внутрь миокардиоцитов, что приводит к чрезмерному повышению концентрации этих ионов в их цитозоле. Для преодоления этой перегрузки натрием активируется трансмембранный натрий-кальциевый ионо-обменный насос, что обуславливает усиление выведения натрия, но ценой поступления в миокардиоциты теперь уже избыточного количества ионов кальция [100]. В свою очередь, это приводит к дополнительной стимуляции ими сократительного аппарата миокардиоцитов и, как следствие, нарушает процесс их расслабления в ходе диастолы. Это рассматривается как один из начальных этапов так называемого «ишемического каскада» (ранний этап – региональные диастолические нарушения, затем – дефекты локальной сократимости, в последующем – ангинальная боль) [101]. Следствиями повышения тонуса миокарда в ходе диастолы являются, с одной стороны, снижение доставки кислорода к миокарду (ввиду повышенной компрессии малых интрамиокардиальных коронарных артерий в диастолу), а с другой стороны, увеличение потребления кислорода миокардом (повышенный его тонус в

диастолу требует увеличения энергозатрат). В совокупности, оба эти эффекта способствуют дополнительному нарастанию степени ишемизации, замыкая тем самым один из так называемых «порочных кругов», благодаря которым «ишемия поддерживает сама себя» [101].

Ранолазин способен ингибировать связанное с ишемией нарастание позднего потока ионов натрия, направленного внутрь миокардиоцитов [110]. Блокирование избыточного поступления в миокардиоциты ионов натрия (и, как следствие, предупреждение перегрузки миокардиоцитов ионами кальция) под влиянием ранолазина позволяет избежать связанного с эпизодом ишемии нарушения расслабления миокарда в диастолу. Это обеспечивает ряд благоприятных эффектов по уменьшению ишемизации, включая как улучшение доставки крови к миокарду (из-за отсутствия компрессии малых интрамиокардиальных коронарных артерий в диастолу), так и снижение потребности миокарда в кислороде. Весьма ценно то, что ранолазин преимущественно улучшает региональный кровоток именно в участках ишемизированного миокарда [129].

Ранолазин при этом выступает как «препарат с положительным лизитропным (т.е. благоприятно влияющим на диастолу) действием, улучшающим региональную диастолическую функцию миокарда путем восстановления нарушенного натриевого и кальциевого гомеостаза; он прерывает «ишемический каскад» на его раннем этапе» [157].

Вторым компонентом антиангинального действия ранолазина является его способность ингибировать окисление свободных жирных кислот в миокардиоцитах посредством активации пируват-дегидрогеназы [145]. При этом стимулируется окисление глюкозы в миокардиоцитах, что является более эффективным с энергетической точки зрения. С учетом этого, при использовании ранолазина увеличивается эффективность использования кислорода миокардом, что способствует снижению потребности миокарда в кровоснабжении и уменьшает ишемизацию [93].

Ряд авторов также указывают на возможность наличия у ранолазина потенциальных противоаритмических свойств. Их связывают как с уже известным нам его влиянием на поздний поток ионов натрия, так и еще с одним дополнительным эффектом препарата на трансмембранный быстрый калиевый поток. В ряде сообщений указывается, что ранолазин может уменьшать дисперсию потенциала действия миокарда, снижать ранние пост-деполяризации и триггерную активность, повышать порог развития желудочковой тахикардии, снижать порог дефибрилляции при желудочковой тахикардии. Возможность использования этих свойств препарата в широкой практике требует дополнительного изучения [129].

При использовании ранолазина не отмечается изменения ЧСС и уровней АД. В дополнение к эффективному уменьшению выраженности стенокардии ранолазин влияет на секрецию глюкагона, что у лиц с СД 2 типа сопровождается уменьшением уровней глюкозы и гликозилированного гемоглобина (примерно на 0,5-0,7%) [103].

В целом ряде РКИ частота отмены препарата по причине развития побочных эффектов оказалась подобна плацебо. Ранолазин противопоказан при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин, при среднетяжелой и тяжелой печеночной недостаточности, при беременности и лактации [146].

Как в режиме монотерапии, так и в сочетаниях с другими стандартными антиангинальными средствами (атенолол, амлодипин, дилтиазем, нитраты продленного действия) ранолазин демонстрировал отчетливое уменьшение синдрома стенокардии [96]. При этом достоверно уменьшались количество и продолжительность эпизодов стенокардии; существенно улучшалась переносимость физической нагрузки (с удлинением времени до возникновения ангиальной боли, а также времени до развития депрессии сегмента ST в пробах с физической нагрузкой); значимо снижалось количество потребляемых нитратов короткого действия [49].

Ранолазин в крупном РКИ TERISA специально изучен у лиц со стабильной стенокардией в сочетании с СД 2 типа. Это исследование включало

949 таких больных; из них 75% было постинфарктных, 42% – после коронарного стентирования, 19% – после аорто-коронарного шунтирования; средняя давность диабета составила 7,5 лет. Больные получали ранолазин по 1000 мг 2 раза в день или плацебо. Длительность исследования была 8 недель. Базовое лечение включало β -АБ у 90%, блокаторы кальциевых каналов у 27%, длительно-действующие нитраты у 35%, статины у 83%, антитромбоцитарные у 90%, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны у 88%. В добавление к столь тщательному и полноценному лечению назначение ранолазина ассоциировалось со значительным уменьшением количества приступов стенокардии и сублингвальных нитратов. Этот его эффект не зависел от возраста, пола, исходной тяжести стенокардии; но чем выше был исходный уровень гликозилированного гемоглобина – тем лучше был эффект препарата; также отмечена плацебо-подобная переносимость ранолазина [65].

Препарат также изучен в группах лиц после коронарной реваскуляризации, у перенесших острый коронарный синдром, у лиц с хронической болезнью почек 2-3 стадий, при рефрактерной стенокардии, микрососудистой стенокардии. Во всех этих подгруппах пациентов ранолазин обеспечивал явственное благоприятное влияние на выраженность ангинального синдрома [93].

Триметазидин является ингибитором окисления свободных жирных кислот. Антиишемический эффект препарата может быть связан с улучшением толерантности миокардиоцитов к ишемии. Рядом авторов обозначается как препарат с благоприятными метаболическими эффектами на миокард (характеризуется как «метаболический модулятор») [11]. Точные антиишемические механизмы действия триметазида остаются неясными [21]. У лиц со стабильной стенокардией напряжения этот препарат увеличивает резерв коронарного кровотока, уменьшает количество ангинальных эпизодов, снижает потребление короткодействующих нитратов. У лиц с СД 2 типа применение триметазида оказывает благоприятные эффекты на уровни гликемии. Препарат не воздействует на ЧСС и АД [44].

Недавно завершившееся (2020 г.) крупное РКИ АТРСІ с триметазидином не смогло продемонстрировать благоприятные эффекты этого препарата на сердечно-сосудистый прогноз. В это исследование вошли 6007 больных с хронической ИБС, перенесших плановое или urgentное коронарное стентирование (у 37% из них был СД 2 типа), которым к полноценной вазокардиопротекторной и антитромботической терапии добавляли триметазидин в дозе по 35 мг 2 раза в день или плацебо. Продолжительность РКИ составила в среднем 47,5 месяца. Частота сердечно-сосудистых осложнений в группах триметазида и плацебо оказалась сходной, от наличия диабета этот эффект не зависел. Переносимость лечения была удовлетворительной [19]. Комментируя результаты этого РКИ, ряд авторов отмечает, что они ограничивают сферу применения триметазида лишь симптоматическим лечением ангиального синдрома, а при его отсутствии делают назначение этого препарата излишним [3]. В современных рекомендациях по лечению хронической ИБС триметазидин сохраняет позицию эффективного антиангиального средства 2 ряда для симптоматического лечения стабильной стенокардии [12]. Препарат обычно хорошо переносится; среди побочных эффектов – желудочно-кишечные нарушения, частота возникновения и выраженность которых невысоки. Триметазидин противопоказан у лиц с болезнью Паркинсона, и с «синдромом беспокойных ног» [11].

Мельдоний представляет собой предшественник карнитина, структурного аналога гамма-бутиробетина, который считается одним из важных компонентов метаболизма жирных кислот [20]. Этот препарат используется в постсоветских странах достаточно широко, главным образом в качестве вспомогательного средства 2 ряда для лечения больных с хроническими формами ИБС, в том числе со стабильной стенокардией напряжения, с СД 2 типа, с хронической сердечной недостаточностью; он также находит применение в неврологии как нейропротектор [24]. При указанных ситуациях в ряде не крупных локальных исследований для мельдония были продемонстрированы такие благоприятные эффекты, как уменьшение

ангинального синдрома, улучшение липидного спектра и гликемии, уменьшение клинических проявлений сердечной недостаточности, повышение переносимости физических нагрузок, противоаритмическое действие, защита от ишемического повреждения и другие [30]. Точные механизмы позитивных метаболических, противоишемических, органопротекторных и стресс-протекторных эффектов, которые постулируются для мельдония, остаются недостаточно ясными. Обсуждается его роль в замедлении накопления в ишемизированных клетках активных форм недоокисленных жирных кислот, что снижает вероятность повреждения клеточных мембран. Считают возможными его позитивные эффекты на транспорт аденозинтрифосфата из митохондрий в цитозоль, улучшение реологических свойств крови, снижение периферического сопротивления сосудов. Применительно к лицам с хронической ИБС некоторыми отечественными авторами для мельдония используется термин «миокардиальный цитопротектор» [34].

Определенный интерес представляют немногочисленные данные о его применении у лиц с СД 2 типа. Показаны возможность улучшения под его влиянием эндотелиальной функции, улучшения толерантности к глюкозе, синергические эффекты с метформином [50]. Точные механизмы таких влияний также остаются не вполне ясными [63].

Мельдоний обладает удовлетворительной переносимостью. Среди его побочных эффектов – умеренная гипотония, кожные аллергические реакции, головная боль, диспептические проявления [14].

Серьезных РКИ, требующих значительного финансирования и международного участия, с мельдонием не проводилось. Причины этого во многом лежат за пределами чисто медицинских проблем. В силу комплекса обстоятельств (включая явные недобросовестные конкурентные действия по отношению к этому препарату советской разработки, очевидное политическое давление, сомнительные манипуляции международных спортивных сообществ и др.) в зарубежной практике мельдоний не используется и в международные рекомендации не входит [30]. Тем не менее, давний и широкий опыт его

отечественного применения, свидетельствующий о приемлемом балансе эффективности, переносимости и стоимости, вполне оправдывает возможность продолжения использования мельдония в комплексном лечении ангинозного синдрома, в том числе у лиц с СД 2 типа [20].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Методы исследования

Под проспективным наблюдением находились 138 больных, в том числе 79 (57,2%) мужчин и 59 (42,8%) женщин в возрасте от 38 до 83 лет (средний возраст составил $64,3 \pm 12,3$ года) с хронической ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов (ФК) в сочетании с СД 2 типа. Продолжительность наблюдения за этими лицами составил от 1 до 6 лет (в среднем $2,8 \pm 1,4$ года). Группа контроля включала 30 практически здоровых лиц без клинических проявлений ИБС и без диабета, сравнимых с группой больных по полу и возрасту.

Диагноз ИБС устанавливали на основании данных о перенесенных ранее инфарктах миокарда (у 54 человек), в остальных случаях – на основании клинических данных (типичные жалобы, анамнез), у части (26 человек) при выявлении атеросклеротических изменений при коронарной ангиографии. Выделение ФК стенокардии, а также установление наличия и выраженности артериальной гипертонии и хронической сердечной недостаточности проводили в соответствии с рекомендациями и классификациями, утвержденными экспертами Российского Кардиологического Общества [10; 49].

Диагноз СД 2 типа, а также его микрососудистых осложнений (диабетических ретинопатии, нефропатии, нейропатии) устанавливали на основании рекомендаций Российской Ассоциации Эндокринологов [1; 29; 62].

У всех больных оценивали жалобы, обращая особое внимание на особенности ангинального синдрома (с выделением ФК стенокардии, установлением связи ангинальных эпизодов с эмоциональной нагрузкой, выходом на холод, приёмом обильной пищи, а также выявлением эпизодов стенокардии по ночам, во время сна). Проводили детальный сбор анамнеза,

выполняли объективное исследование. У всех обследуемых лиц выполняли стандартные общеклинические и биохимические лабораторные исследования.

Забор венозной крови для исследований производили натощак (≥ 12 ч без приема пищи), больных инструктировали воздерживаться от физического и эмоционального перенапряжения в течение 12 ч и от курения – в течение 3 часов до исследования. Определение уровней гликозилированного гемоглобина, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, креатинина и мочевой кислоты выполняли фотометрическим методом с помощью анализатора биохимического фотометрического кинетического АБхФк – 02 – «НПП-ТМ» (Би Ан) и наборов производства Россия и Молдова.

Для иммуноферментных исследований образцы крови после ее забора хранили при температуре ниже минус 20°C в течение не более 6 месяцев, не допуская повторного размораживания. Уровни инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α и цистатина С в сыворотке крови оценивали с помощью сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением соответствующих моноклональных антител (наборы ИФА-Вектор-БЕСТ, Новосибирск, Россия). Содержание антигена фактора Виллебранда определяли в плазме крови иммуноферментным методом (наборы Technozym vWF-Ab, ELISA, Австрия). При выполнении иммуноферментных исследований использовали комплект оборудования (термостат-шейкер, промыватель-вошер, спектрофотометр) производства Sanofi Pasteur, Франция.

Индексы базальной инсулинорезистентности и функции бета-клеток поджелудочной железы (глюкотоксичности) оценивали с помощью метода НОМА (homeostasis model assessment) и подсчета индексов НОМА-IR и НОМА-В. При этом использовали формулы:

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза}_{\text{натощак}} (\text{ммоль/л}) \times \text{инсулин}_{\text{натощак}} (\text{мкЕд/л}) \times 22,5 \quad (2.1)$$

$$\text{НОМА-В} = 20 \times \text{инсулин}_{\text{натощак}} (\text{мкЕд/л}) / (\text{глюкоза}_{\text{натощак}} (\text{ммоль/л}) - 3,5) \quad (2.2).$$

Оценку уровней артериального давления (АД) проводили с использованием аппарата «MICROLIFE ВРА 50», Швейцария. Всем больным неоднократно в процессе наблюдения выполняли электрокардиографические исследования (аппараты «Юкард 200», Украина; Heart mirror ИКО, Венгрия).

С целью оценки состояния структуры и функции ЛЖ сердца, а также особенностей его систолической и диастолической функции использовали эхокардиографию. Эхокардиографическое исследование проводили всем больным. Применяли ультразвуковые аппараты аппарат «Харіо SSA-660А» (Toshiba, Япония) с датчиком 2,0 мГц и Canon Aplio 500 (Canon, Япония) с фазированным секторным датчиком 5S1 2-5 мГц. Методика выполнения двухмерных и доплерографических исследований соответствовала традиционным требованиям [45; 54].

Оценивали конечно-систолические и конечно-диастолические размеры и объемы ЛЖ, подсчитывали индексированные показатели объемов ЛЖ на площадь поверхности тела. Также определяли толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ; массу миокарда ЛЖ подсчитывали в соответствии с рекомендациями Devereux R.V. et al., ее также индексировали на площадь поверхности тела. Оценивали размеры левого предсердия, корня аорты, определяли ударный и минутный объемы, подсчитывали сердечный индекс и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ.

Диастолическое наполнение ЛЖ оценивали на основании определения показателей трансмитрального кровотока с помощью импульсно-волновой доплерографии (пиковые скорости раннего – E и позднего – A потоков, их соотношения, время изоволюмического расслабления ЛЖ – IVRT, время замедления потока быстрого наполнения ЛЖ – DT).

Наличие гипертрофии ЛЖ, с учетом Рекомендаций Европейского Общества Кардиологов, констатировали при уровнях индекса массы миокарда ЛЖ $> 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $> 95 \text{ г/м}^2$ для женщин. Геометрические особенности и выраженность гипертрофии ЛЖ также определяли с учетом рекомендаций Европейского Общества Кардиологов. Наличие дилатации ЛЖ

устанавливали при значениях его конечно-диастолического размера ≥ 60 мм, дилатации левого предсердия при значениях его индекса объема ≥ 34 мл/м².

Глобальную систолическую функцию ЛЖ оценивали по уровням его ФВ, измеренным модифицированным методом Симпсона.

Среди вариантов диастолической дисфункции выделяли следующие ее типы: 1 тип – с нарушением расслабления ($E/A < 1$, $IVRT > 100$ мс, $DT > 220$ мс); 2 тип – псевдонормальный ($E/A = 1 - 2$, $IVRT = 60 - 100$ мс, $DT = 150 - 220$ мс); 3 тип – рестриктивный ($E/A > 2$, $IVRT < 60$ мс, $DT < 150$ мс).

У 74 больных (в части случаев – и в динамике) проводили холтеровское мониторирование (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) на системе «КардиоСенс» ХАИ МЕДИКА. В соответствии с общепринятыми рекомендациями анализировали ЧСС, особенности и характер наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца, нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, наличие пауз (≥ 2000 мс), продолжительность скорректированного интервала QT (QTc) и ишемические изменения ST-T, диагностику которых проводили на основании стандартных подходов [49].

Всем больным проводили ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий в режиме дуплексного сканирования (аппарат SSA-580A Nemio XG «TOSHIBA», Япония). Измеряли толщину комплекса интимамедиа (ТКИМ) сонных артерий, оценивали атеросклеротические бляшки в общих сонных артериях, определяли пиковую систолическую скорость и минимальную диастолическую скорость кровотока в общей сонной артерии и внутренней сонной артериях (соответственно $V_{max} OCA$, $V_{max} VCA$, $V_{min} VCA$), среднюю по времени максимальную скорость кровотока ($TAMAX VCA$), в соответствии с общепринятыми методиками подсчитывали индекс резистивности (ИР) и пульсативный индекс (ПИ) [136; 144]. 79 больным выполняли тест с реактивной гиперемией. Его проводили в утреннее время при положении больного лежа на спине, в тихом помещении с температурой воздуха 20-22°C. В течение суток перед проведением исследования исключали

обильные приемы пищи, курение, употребление кофе и крепкого чая, значительные физические нагрузки. После 10 минут отдыха выполняли измерение исходного АД, а также диаметра плечевой артерии и ИР с помощью доплерографии. Изображение плечевой артерии анализировали в продольном сечении на 5 см проксимальнее локтевой ямки. Через 5 минут выполняли компрессию плечевой артерии – на плечо больного накладывали манжету сфигмоманометра, в которой создавали давление, превышающее исходное систолическое АД на 40-50 мм рт.ст., при доплерографическом контроле окклюзии плечевой артерии. Длительность компрессии составляла 5 минут, после чего из манжеты быстро выпускали воздух. Через 15 и 90 секунд после декомпрессии проводили измерение диаметра плечевой артерии и ИР. Результат теста определяли по приросту диаметра плечевой артерии после окклюзии. Нормальной реакцией плечевой артерии считали прирост ее диаметра более чем на 10% в сравнении с исходной величиной.

Все больные получали адекватную и соответствующую действующим отечественным и международным рекомендациям сахароснижающую терапию, а также полноценное вазо- и кардиопротекторное лечение (статины, антитромботические препараты, средства, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему) [49; 89; 115]. Всем рекомендовали соблюдение входящих в рекомендации соответствующих изменений образа жизни (устранение курения, сбалансированное здоровое питание, ограничение поваренной соли и др.) [10]. С учетом наличия стабильной стенокардии, всем больным назначались антиангинальные средства, включая β -АБ, блокаторы кальциевых каналов, блокатор *f*-каналов синусового узла ивабрадин (только при синусовом ритме), ингибитор позднего потока ионов натрия в миокардиоциты –ранолазин, нитраты пролонгированного действия, метаболический модулятор – триметазидин, миокардиальный цитопротектор – мельдоний. Подходы к назначению лекарственных препаратов и выбору их дозировок соответствовали стандартным рекомендациям. Большинство больных

получали различные комбинации перечисленных выше антиангинальных лекарственных средств.

С целью установления критериев оптимального выбора антиангинальных препаратов у 104 больных проведено 16-недельное проспективное открытое исследование эффективности и безопасности различных вариантов применения антиангинальных препаратов. Схема протокола этого исследования представлена на рисунке 2.1.

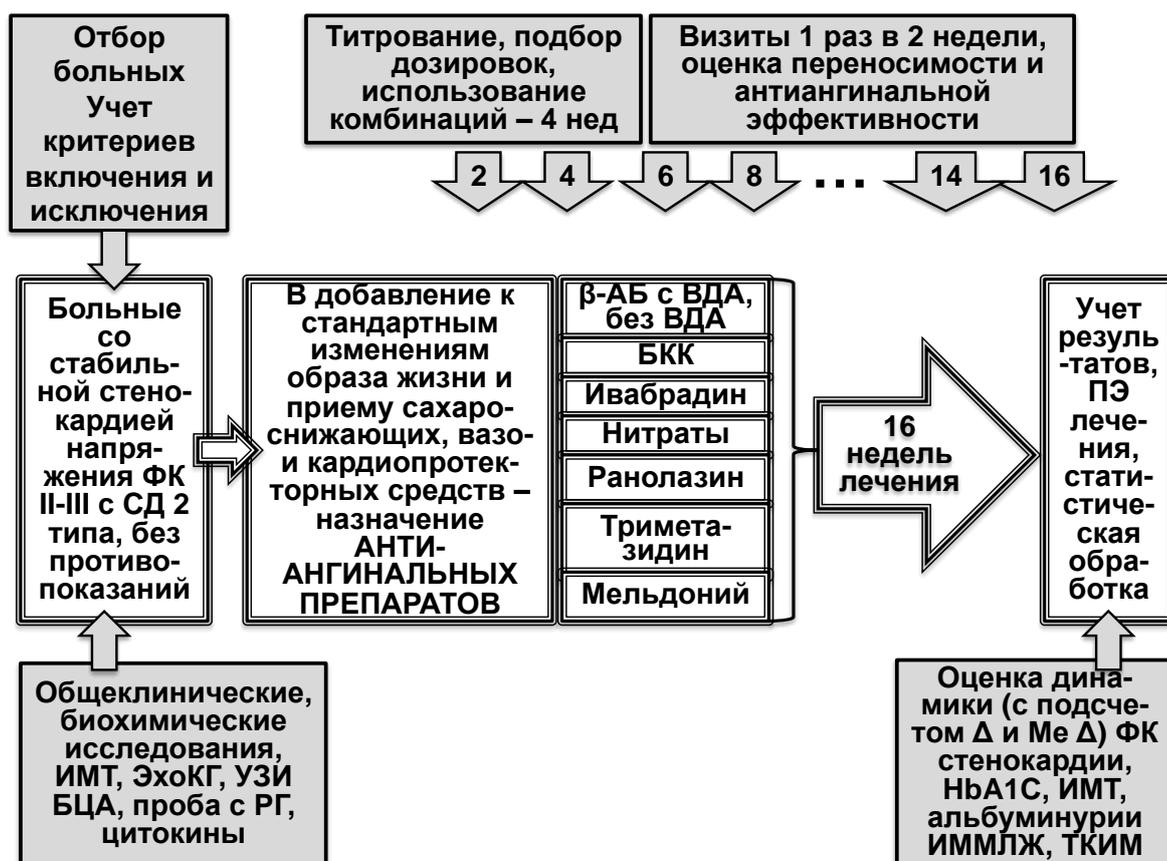


Рисунок 2.1 – Схема протокола исследования эффективности и безопасности антиангинальных препаратов

Примечания: ВДА – вазодилатирующая активность; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ПЭ – побочные эффекты; ИМТ – индекс массы тела, ЭхоКГ – эхокардиография; УЗИ БЦА – ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий; РГ – реактивная гиперемия; HbA1C – гликозилированный гемоглобин; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии.

Критериями включения в это исследование явились: возраст 40-80 лет, наличие клинических проявлений стабильной стенокардии напряжения, наличие СД 2 типа, применение адекватной сахароснижающей, вазо- и кардиопротекторной терапии, отсутствие общепринятых противопоказаний к назначению используемых антиангинальных средств, наличие информированного согласия.

Критериями исключения из исследования явились: перенесенный в течение последних 2 месяцев острый коронарный синдром / инфаркт миокарда либо инсульт, неконтролируемая артериальная гипертония, симптоматическая артериальная гипертония, тяжелые нарушения ритма или проводимости, злокачественные новообразования, хроническая сердечная недостаточность IV ФК по NYHA, невозможность регулярных посещений врача, наличие в анамнезе алкоголизма, наркомании, психических расстройств.

Результаты лечения сопоставляли с исходными клинико-лабораторными и инструментальными показателями больных. При этом выделяли лиц, у которых на фоне лечения была отмечена более значительная степень выраженности антиангинального и органопротекторных эффектов, а также благоприятных метаболических изменений, при отсутствии побочных эффектов лечения. Для этого оценивали изменения изучавшихся параметров (выраженных в виде Δ , т.е. разницы между финальным и исходным значениями), а именно, Δ ФК стенокардии, Δ гликозилированного гемоглобина, Δ индекса массы тела, Δ альбуминурии, Δ индекса массы миокарда ЛЖ, Δ индексов толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, которые были не менее медианы соответствующих параметров (т.е. $\geq Me \Delta$). Критерием более высокой эффективности лечения считали благоприятные изменения не менее чем в 3 из перечисленных 6 показателей на величину $\geq Me \Delta$.

С целью систематизации полученных результатов была первоначально разработана формализованная карта пациента, которая включала традиционные разделы (анкета, анамнез, результаты динамических

общеклинических и инструментальных исследований, сведения о проводимой терапии), что представлено на рисунке 2.2.

Анкетные и демографические данные: ФИО _____ Возраст _____ Пол _____ Диагноз _____ Индекс массы тела _____	Характеристика ИБС: ФК стенокардии _____ Перенесенный ИМ _____ Коронарография _____ Реваскуляризация _____ Препараты _____	Характеристика СД типа: Давность _____ НbA1C _____ Сахароснижающие препараты _____ Ретинопатия _____ Нефропатия _____ Нейропатия _____		
Общеклинические и биохимические: Гемоглобин _____ Глюкоза, креатинин, билирубин, липиды, трансаминазы _____	ЭхоКГ: КДР ЛЖ _____ ИММЛЖ _____ ФВ ЛЖ _____	ЭКГ,ХМ ЭКГ: Ритм _____ ЧСС _____ ST-T _____ Нарушения ритма _____	УЗИ БЦА: ТКИМ ОСА _____ Проба РГ: Диаметр ПА 0, 15, 90 с _____	Цитокины: _____ _____
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ:				
Критерии включения: _____ _____	Препараты, дозы, комбинации: β-АБ _____ БКК _____ Ивабрадин _____ Ранолазин _____ Нитраты _____ Триметазидин _____ Мельдоний _____	Оценка эффективности лечения (с Δ): ФК стенокардии _____ НbA1C _____ ИМТ _____ Альбуминурия _____ ИММЛЖ _____ ТКИМ _____		
Критерии исключения: _____ _____	Оценка побочных эффектов лечения: Название _____ Привел к отмене / снижению дозы _____			

Рисунок 2.2 – Схема формализованной карты истории болезни

Примечания: БКК – блокаторы кальциевых каналов; ИМТ – индекс массы тела, ЭхоКГ – эхокардиография; КДР – конечно-диастолический размер; ФВ – фракция выброса; ЭхоКГ – эхокардиография; ЧСС – частота сердечных сокращений; УЗИ БЦА – ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий; РГ – реактивная гиперемия; ПА – плечевая артерия; НbA1C – гликозилированный гемоглобин; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ТКИМ ОСА – толщина комплекса интима-медиа ОСА.

Статистическую обработку материала проводили с использованием параметрических и непараметрических статистических методов в программе Microsoft Excel 2007. Описательные характеристики представляли в виде средних \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении, или медианы с верхним и нижним квартилями ($Me[LQ;UQ]$) в случае распределения, которое отличается от нормального. Категориальные данные представляли в виде процентов (%). Для изучения статистической значимости различий непрерывных значений при парных сравнениях применяли: в случае нормального распределения признаков-t-критерий Стьюдента, при распределении, отличающимся от нормального-непараметрический U-

критерий Манна-Уитни. С целью установления критериев оптимального выбора антиангинальных препаратов у лиц со стабильной стенокардией напряжения и СД 2 типа использовали критерий ϕ – угловое преобразование Фишера (с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности), а также критерий χ^2 . Различия считали статистически достоверными при значениях $p < 0,05$ [36].

2.2 Характеристика больных

Наблюдались 138 больных со стабильной стенокардией напряжения в сочетании с СД 2 типа; группу контроля составили 30 практически здоровых лиц без клинических проявлений ИБС и без диабета. Длительность наблюдения за больными составила $2,8 \pm 1,4$ года. На рисунке 2.3. представлена характеристика обследованных лиц по полу и возрасту.

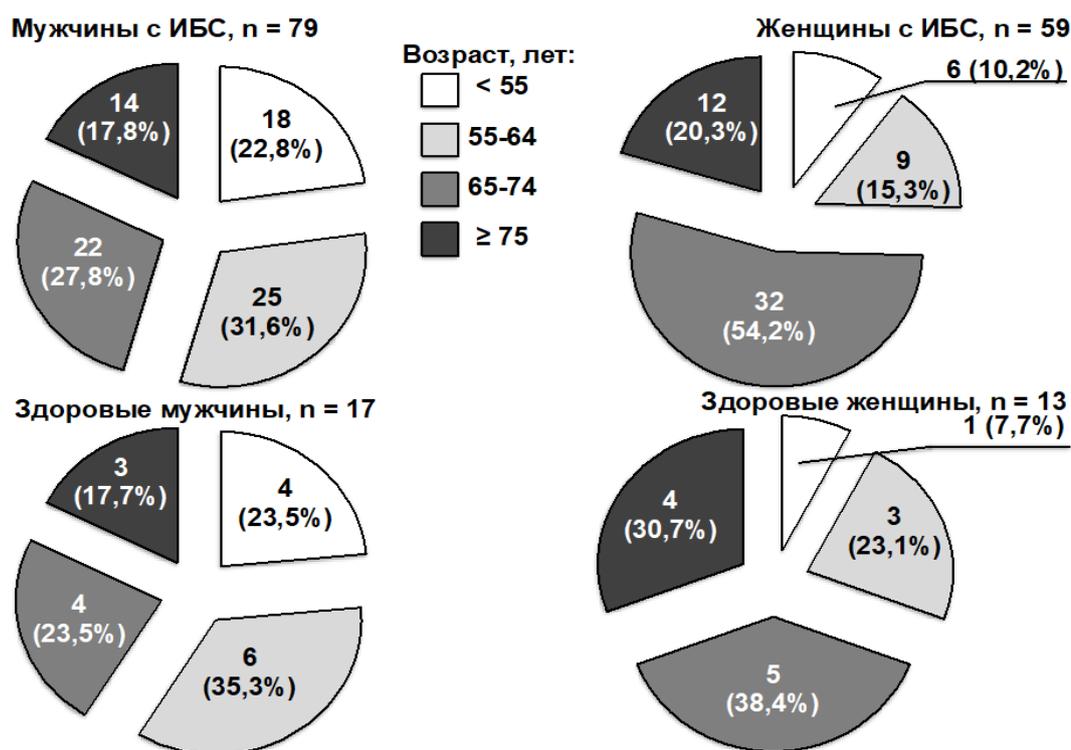


Рисунок 2.3 – Характеристика по полу и возрасту больных со стабильной стенокардией и СД 2 типа (вверху) и лиц группы контроля (внизу) (абс., %).

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного количества и процента (в скобках) от количества лиц соответствующего пола в группе. Различия между группами больных и лиц контрольной группы по полу и возрасту отсутствуют, $p > 0,05$.

На рисунке 2.1 видно, что среди больных с ИБС было 79 (57,2%) мужчин и 59 (42,8%) женщин; среди лиц группы контроля – соответственно 17 (56,7%) мужчин и 13 (43,3%) женщин, различия в распределении по полу статистически незначимы, $p > 0,05$. Средние значения возраста для мужчин с ИБС составили $63,9 \pm 10,4$ года, среди женщин с ИБС – $66,1 \pm 12,0$ года; в контрольной группе – соответственно $66,8 \pm 13,9$ и $67,2 \pm 13,6$ года, различия также незначимы, $p > 0,05$. При анализе в отдельных возрастных группах установлено, что среди мужчин с ИБС доля лиц в возрасте < 55 лет составляла 22,8%, в возрасте 55-64 лет – 31,8%, 65-74 лет – 27,8%, ≥ 75 лет – 17,8%, а среди женщин с ИБС соответствующие значения составили 10,2%, 15,3%, 54,2%, 20,3%. Доля женщин с ИБС в возрасте ≥ 65 лет (74,5%) оказалась статистически значимо выше, чем доля мужчин с ИБС того же возраста (45,6%), $p < 0,01$. Различий по поло-возрастным группам между больными с ИБС, с одной стороны, и лицами контрольной группы, с другой стороны, не имелось, $p > 0,05$.

В таблице 2.1. представлена общая характеристика больных ИБС с СД 2 типа, а также лиц контрольной группы.

Таблица 2.1 – Общая характеристика больных ИБС с СД 2 типа и лиц контрольной группы ($M \pm$ стандартное отклонение)

Показатели	Лица со стабильной стенокардией			Контрольная группа
	ФК II	ФК III	Всего	
Возраст, лет	$62,5 \pm 11,7$	$65,7 \pm 10,9$	$64,3 \pm 12,3$	$67,0 \pm 13,6$
Систолическое АД, мм рт.ст.	$153,9 \pm 25,4^*$	$150,7 \pm 7,6^*$	$152,9 \pm 28,1^*$	$136,4 \pm 16,2$
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$95,7 \pm 12,7^*$	$92,6 \pm 10,9^*$	$94,6 \pm 13,5^*$	$82,3 \pm 12,4$
ЧСС в покое, уд./мин.	$77,8 \pm 14,0^{***}$	$82,3 \pm 13,8^*$	$79,6 \pm 15,4^*$	$70,3 \pm 12,9$
Индекс массы тела, кг/м ²	$32,1 \pm 4,0^*$	$33,2 \pm 3,8^*$	$32,9 \pm 4,5^*$	$28,5 \pm 2,6$
Глюкоза, ммоль/л	$8,67 \pm 1,20^*$	$8,52 \pm 0,89^*$	$8,57 \pm 1,22^*$	$4,92 \pm 0,41$
НbA1C, %	$7,79 \pm 1,24^*$	$7,70 \pm 1,32^*$	$7,74 \pm 1,60^*$	$6,32 \pm 0,27$

Продолжение таблицы 2.1

Альбуминурия, г/сут [#]	0,39±0,07*	0,44±0,06*	0,43±0,08*	0,02±0,02
СКФ, мл/мин/1,73м ²	54,9±15,2***	47,6±14,7*	51,5 ± 17,1*	79,8 ± 12,4
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,80±0,38*	4,61±0,35*	4,75 ± 0,41*	3,52 ± 0,24
Триглицериды, ммоль/л	2,02±0,36*	1,94±0,37*	1,97 ± 0,38*	1,64 ± 0,23
Инсулин, мкЕд/л	14,0±8,2*	15,8±7,9*	14,6±8,4*	6,7 ± 3,3
Индекс НОМА-IR	5,2 ± 1,2*	5,6±1,2*	5,4±1,4*	2,1 ± 0,8
Индекс НОМА-В	60,4±20,6***	49,3±19,7*	57,8±21,2*	89,3 ± 36,9

Примечания: 1) * – различия по сравнению с уровнями соответствующего показателя у здоровых достоверны, $p < 0,05$; 2) ** – различия показателей между лицами со стенокардией ФК II и ФК III достоверны, $p < 0,05$; 3) # – для лиц с диабетической нефропатией; 4) HbA_{1C} – гликозилированный гемоглобин.

Как видно из таблицы 2.1, больные с ИБС в сравнении с группой контроля имели статистически значимо более высокие уровни систолического АД – $152,9 \pm 28,1$ против $136,4 \pm 16,2$ мм рт.ст., диастолического АД – $94,6 \pm 13,5$ против $82,3 \pm 12,4$ мм рт.ст., ЧСС в покое – $79,6 \pm 15,4$ против $70,3 \pm 12,9$ ударов в минуту, индекса массы тела – $32,9 \pm 4,5$ против $28,5 \pm 2,6$ кг/м², гликемии натощак – $8,57 \pm 1,22$ против $4,92 \pm 0,41$ ммоль/л, гликозилированного гемоглобина $7,74 \pm 1,60$ против $6,32 \pm 0,27$ %, альбуминурии (для лиц с диабетической нефропатией) – $0,43 \pm 0,08$ против $0,02 \pm 0,02$ г/сут, холестерина ЛПНП – $4,75 \pm 0,41$ против $3,52 \pm 0,24$ ммоль/л, триглицеридов – $1,97 \pm 0,38$ против $1,64 \pm 0,23$ ммоль/л, инсулина – $14,6 \pm 8,4$ против $6,7 \pm 3,3$ мкЕд/л и индекса НОМА-IR – $5,4 \pm 1,4$ против $2,1 \pm 0,8$. У них статистически значимо ниже оказались средние величины СКФ – $51,5 \pm 17,1$ против $79,8 \pm 12,4$ мл/мин/1,73 м² и индекса НОМА-В – $57,8 \pm 21,2$ против $89,3 \pm 36,9$, все $p < 0,05$.

Среди лиц со стенокардией ФК III в сравнении с больными со стенокардией ФК II достоверно более высокими были уровни ЧСС в покое ($82,3 \pm 13,8$ против $77,8 \pm 14,0$ ударов в минуту) и индекса НОМА-В ($60,4 \pm 20,6$ против $49,3 \pm 19,7$); существенно более низкими – уровни СКФ ($47,6 \pm 14,7$ против $54,9 \pm 15,2$ мл/мин/1,73м²), $p < 0,05$. Различия других параметров между группами больных с разными ФК стенокардии были статистически незначимыми, $p > 0,05$.

На момент начала наблюдения стенокардия II ФК была у 83 (60,1%) больных, III ФК – у 55 (39,9%). 101 (73,2%) больной отмечал отчетливую связь ангиальных эпизодов не только с физической, но и с эмоциональной нагрузкой, у 49 (35,5%) имелась связь развития стенокардии с выходом на холодный воздух и/или с приёмом обильной пищи, у 28 (20,3%) приступы стенокардии имелись и по ночам, во время сна.

Курение имело место в 57 (41,3%) случаях, еще 39 (28,2%) больных в течение последних 1-3 лет отказались от курения. 67 (48,6%) больных в течение ближайшего года были госпитализированы в стационары по поводу ухудшения ангиального синдрома.

На рисунке 2.4. показаны частота некоторых сердечно-сосудистых особенностей, а также частота использования ряда распространенных вазо-и кардиопротекторных препаратов среди наблюдаемых лиц с ИБС.

Как видно из этого рисунка, перенесенные инфаркты миокарда имели место в анамнезе у 46,4% больных, из них с патологическим зубцом Q – 29 (21,0%), без зубца Q – 35 (25,4%), передней локализации – 39 (28,3%), задней – 25 (18,1%), давностью > 1 года – 46 (33,3%), ≤ 1 года – 18 (13,1%). Процедуры коронарной реваскуляризации в анамнезе были у 55,1% больных, в т.ч. аортокоронарное шунтирование – у 17 (12,3%), чрескожное коронарное вмешательство со стентированием – у 59 (42,8%), первичное – у 22 (15,9%), плановое – у 54 (39,2%). Артериальная гипертония имела место в 65,9% случаев, включая 2 степень в 61 (44,2%), 3 степень – в 30 (21,7%), II стадию – в 52 (37,7%), III стадию – в 39 (28,2%).

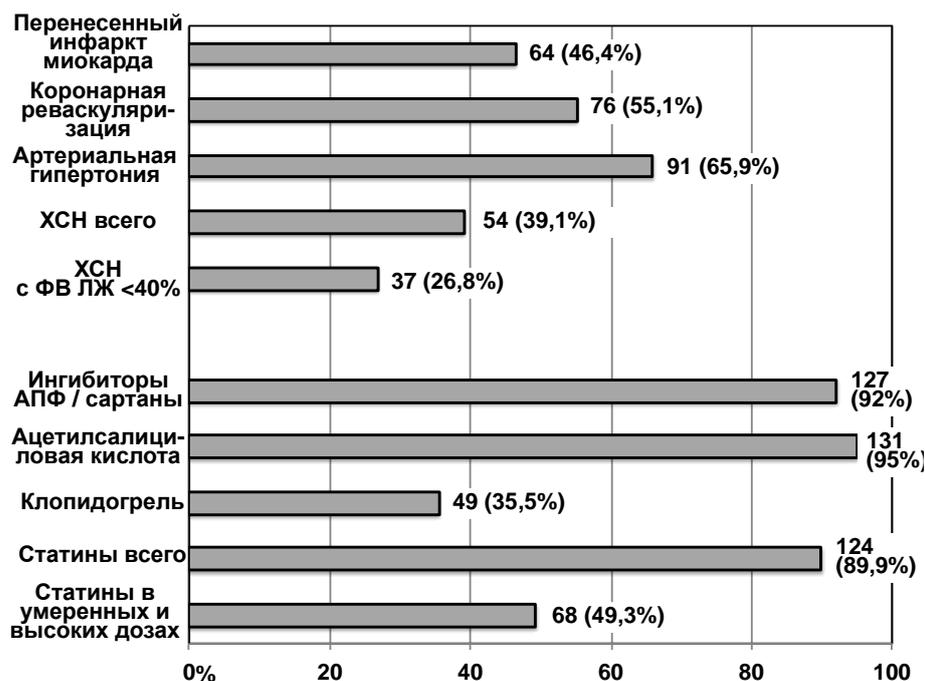


Рисунок 2.4 – Сердечно-сосудистые особенности и вазокардиопротекторные препараты у лиц с ИБС (абс., %).

Примечание. АПФ – ангиотензин-превращающий фермент.

Клинические проявления хронической сердечной недостаточности были представлены в 39,1% наблюдений, в т.ч. ПА стадии по Василенко-Стражеско – в 31 (22,3%), ПБ стадии – в 23 (16,8%).

Больные с ИБС получали адекватное действующим рекомендациям вазо- и кардиопротекторное лечение, включая прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента / сартанов в 92,0% наблюдений, ацетилсалициловой кислоты – в 94,9%, клопидогреля – в 35,5%, статинов – в 89,9% (включая их использование в умеренных и высоких дозах – в 49,3% случаев).

Рисунок 2.5. иллюстрирует особенности СД 2 типа и характер приема сахароснижающих препаратов у наблюдавшихся больных. Обращает на себя внимание достаточно значительное количество случаев с продолжительностью диабета 8 лет и более (55,1%) и с отсутствием его адекватной компенсации (т.е. с уровнями гликозилированного гемоглобина более 7% – в 67,4% наблюдений).

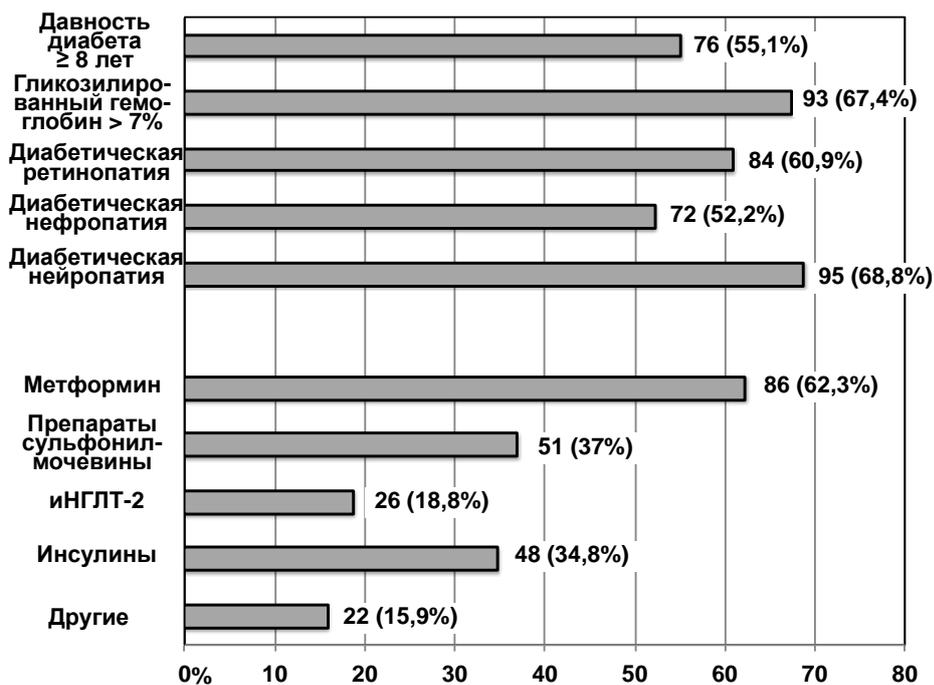


Рисунок 2.5 – Особенности СД 2 типа и характер приема сахароснижающих препаратов у больных с ИБС (абс., %).

Примечание. ИНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2.

Во многих случаях имели место микрососудистые осложнения СД 2 типа, включая ретинопатию у 60,9% больных, нефропатию у 52,2%, нейропатию (в том числе периферическую полинейропатию и вегетативную нейропатию) – у 68,8%.

Среди сахароснижающих лекарственных средств метформин использовали у 62,3%, препараты сульфонилмочевины – у 37,0%, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 – у 18,8%, препараты / аналоги инсулина – у 34,8%, другие (ингибиторы дипептидил-пептидазы-4, тиазолидиндионы, агонисты глюкагоно-подобного пептида-1) – у 15,9% больных.

Далее представлены результаты анализа взаимоотношений между особенностями ангиального синдрома и некоторыми другими характеристиками ИБС у наблюдавшихся больных, с одной стороны, и течением СД 2 типа, с другой стороны. Среди особенностей ангиального

синдрома обращали внимание на ФК и другие анализируемые особенности стенокардии. Характеристики ИБС включали перенесенный инфаркт миокарда, а также наличие госпитализаций по причине усиления ангинального синдрома в течение ближайшего года. Среди особенностей диабета рассматривали его давность (от момента установления диагноза), наличие и степень выраженности декомпенсации (по уровню гликозилированного гемоглобина), характер микрососудистых осложнений, наличие эпизодов гипогликемии (имелись у 49 – 35,5% больных) и прием сахароснижающих препаратов.

Данные этого анализа представлены в таблицах 2.2 и 2.3. Отмечена отчетливая связь характеристик ангинального синдрома и ИБС в целом с анализируемыми особенностями СД 2 типа. Так, установлена статистически значимо более высокая частота стенокардии ФК III, случаев со связью ангинального синдрома с эмоциональными нагрузками, приемом пищи, выходом на холодный воздух, случаев с возникновением этих эпизодов в покое / ночью, а также случаев перенесенных инфарктов миокарда и госпитализаций по поводу ухудшения стенокардии – у лиц с давностью диабета 8 лет и более в сравнении с его меньшей продолжительностью, при выраженной декомпенсации диабета в сравнении с его компенсацией, при значительном снижении функции почек в сравнении с их нормальной или умеренно сниженной функцией, при наличии эпизодов гипогликемии в сравнении с их отсутствием, при применении препаратов сульфонилмочевины и инсулина в сравнении с приемом метформина, ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 и других препаратов, $p < 0,05$. Различий в особенностях ангинального синдрома и характеристиках ИБС в зависимости от наличия или отсутствия диабетической ретинопатии и/или нефропатии установлено не было, все $p > 0,05$.

Таблица 2.2 – Взаимоотношения между особенностями СД 2 типа и характеристиками ангиального синдрома (абс., %)

Показатели	Всего больных	ФК III стенокардии		Связь стенокардии с эмоциями		Связь стенокардии с пищей, выходом на холод	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Давность СД, лет: < 8	62	18	29,0	34	54,8	15	24,2
≥ 8	76	37	48,6	67	88,2	34	44,7
НbA1C, %: ≤ 7	45	10	22,2	30	66,7	6	13,3
7-8	61	23	37,7	42	68,9	27	44,2
> 8	32	22	68,8	29	90,6	16	50,0
Диабетическая ретино-и/или нефропатия: есть	91	37	40,6	69	75,8	34	37,3
нет	47	18	38,3	32	68,1	15	31,9
СКФ, мл/мин: < 30	36	32	31,3	31	86,1	19	52,8
≥ 30	102	23	63,9	70	68,6	30	29,4
Эпизоды гипогликемии: есть	49	27	55,1	44	89,8	26	53,1
нет	89	28	31,5	57	64,0	23	25,8
Сахароснижающие *: Метформин	86	29	33,7	60	69,7	27	31,4
ИНГЛТ-2 + другие	42	27	23,8	23	54,8	12	28,6
Сульфонилмочевина	51	10	52,9	44	78,4	20	39,2
Инсулины	48	31	64,6	39	81,2	22	45,8

Примечания: 1) * – больные обычно получали комбинации сахароснижающих средств; НbA1C – гликозилированный гемоглобин; 2)  – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 2.3 – Взаимоотношения между особенностями СД 2 типа, ночной стенокардией и анамнестическими характеристиками ИБС (абс., %)

Показатели	Всего больных	Возникновение стенокардии в покое / ночью		Перенесенный инфаркт миокарда		Госпитализации по поводу ухудшения стенокардии	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Давность СД, лет: < 8	62	5	8,1	11	17,7	22	35,5
≥ 8	76	23	30,3	53	69,7	45	59,2
НbA1C, %: ≤ 7	45	7	15,5	16	35,5	12	26,7
7-8	61	11	18,0	27	44,2	37	60,7
> 8	32	10	31,3	21	65,6	18	56,3
Диабетическая ретинопатия/и/или нефропатия: есть	91	21	23,1	44	48,3	46	50,5
нет	47	7	14,9	20	42,6	21	44,7
СКФ, мл/мин: < 30	36	11	30,6	19	52,8	26	72,2
≥ 30	102	17	16,6	45	44,1	41	40,1
Эпизоды гипогликемии: есть	49	19	38,8	34	69,4	26	53,1
нет	89	9	10,1	30	33,7	41	46,1
Сахароснижающие *: Метформин	86	16	18,6	27	31,3	26	30,2
ИНГЛТ-2 + другие	42	6	14,3	10	23,8	12	28,6
Сульфонилмочевина	51	14	27,4	26	51,0	20	39,2
Инсулины	48	14	29,2	25	49,0	33	68,8

Примечания: 1) * – больные обычно получали комбинации сахароснижающих средств; 2) НbA1C – гликозилированный гемоглобин; 3)  – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Хроническая ИБС, а также СД 2 типа ассоциированы с процессами структурно-функционального переустройства сердечно-сосудистой системы, обозначаемого как ее ремоделирование. Развитие такого ремоделирования связывают с комплексом патофизиологических факторов, включая ишемические, метаболические и энергетические изменения в миокарде («ишемическая кардиомиопатия», «диабетическая кардиомиопатия»), нарушения функции эндотелия, атеросклеротические поражения стенки сосудов и другие. В настоящей главе представлены данные проведенных у обследованных лиц эхокардиографических исследований, ХМ ЭКГ, а также ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и теста с реактивной гиперемией.

Таблица 3.1. иллюстрирует эхокардиографическую характеристику обследованных лиц.

Таблица 3.1 – Эхокардиографическая характеристика больных ИБС с СД 2 типа и лиц контрольной группы (М ± стандартное отклонение)

Показатели	Лица со стабильной стенокардией			Контрольная группа
	ФК II	ФК III	Всего	
ИКДО, мл/м ²	90,3±9,9 ^{***}	97,9± 10,6 [*]	94,7±11,4 [*]	76,5± 9,3
ИКСО, мл/м ²	33,2±6,9 ^{***}	38,5±7,4 [*]	36,4±7,9 [*]	28,8±5,7
ИММЛЖ, г/м ²	132,5±13,9 ^{***}	143,1±12,8 [*]	138,3±14,6 [*]	109,5±9,4
Размер ЛП, см	4,23± 0,64 [*]	4,09±0,57 [*]	4,16±0,69 [*]	3,38±0,53
СИ, л/м ²	2,90±0,41 [*]	2,72±0,43 [*]	2,81±0,46 [*]	3,29±0,51
ФВ ЛЖ, %	55,1±6,5 ^{***}	48,7±7,3 [*]	52,4±8,7 [*]	62,7±6,2
Е/А	0,91±0,19 [*]	0,93±0,20 [*]	0,92±0,22 [*]	1,14±0,17

Продолжение таблицы 3.1

IVRT, мс	114,7±15,6*	123,2±14,7*	119,6±18,9*	84,3±7,6
DT, мс	227,8±35,4*	214,5±37,8*	219,2±41,2*	188,5± 23,1

Примечания: 1) * – различия по сравнению с уровнями показателя у здоровых достоверны, $p < 0,05$; 2) ** – различия показателей между лицами со стенокардией ФК II и ФК III достоверны, $p < 0,05$

Список условных сокращений: ИКДО – индекс конечно-диастолического объема ЛЖ; ИКСО – индекс конечно-систолического объема ЛЖ; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ЛП – левое предсердие; СИ – сердечный индекс; IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ; DT – время замедления потока быстрого наполнения ЛЖ.

Как видно из таблицы 3.1, больные с хронической ИБС в сравнении с лицами контрольной группы имели статистически значимо более высокие средние значения индекса конечно-диастолического объема ЛЖ ($94,7 \pm 11,4$ против $76,5 \pm 9,3$ мл/м²), индекса конечно-систолического объема ЛЖ ($36,4 \pm 7,9$ против $28,8 \pm 5,7$ мл/м²), индекса массы миокарда ЛЖ ($138,3 \pm 14,6$ против $109,5 \pm 9,4$ г/м²), размера левого предсердия ($4,16 \pm 0,69$ против $3,38 \pm 0,53$ см), величин времени изоволюмического расслабления ЛЖ ($119,6 \pm 18,9$ против $84,3 \pm 7,6$ мс) и времени замедления потока быстрого наполнения ЛЖ ($219,2 \pm 41,2$ против $188,5 \pm 23,1$ мс), все $p < 0,05$.

В то же время, у больных со стабильной стенокардией статистически значимо ниже по сравнению с лицами контрольной группы оказались уровни сердечного индекса ($2,81 \pm 0,46$ против $3,29 \pm 0,51$ л/м²), ФВ ЛЖ ($52,4 \pm 8,7$ против $62,7 \pm 6,2\%$), отношения Е/А пиковых скоростей трансмитрального потока ($0,92 \pm 0,22$ против $1,14 \pm 0,17$), все $p < 0,05$.

При сравнении изучавшихся эхокардиографических параметров в зависимости от имевшегося у больных ФК стенокардии (см. таблицу 3.1) существенных отличий средних значений размера левого предсердия,

сердечного индекса, отношения Е/А, времени изоволюмического расслабления ЛЖ и времени замедления потока быстрого наполнения ЛЖ между группами с ФК II и ФК III стенокардии отмечено не было. Однако уровни индексов конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ, а также индекса массы его миокарда в группе больных с ФК III оказались достоверно выше, а средние величины ФВ ЛЖ – статистически значимо ниже, чем у больных с ФК II (все $p < 0,05$).

Наличие гипертрофии ЛЖ констатировано при эхокардиографическом исследовании у 102 из 138 больных (73,9%). Среди лиц с гипертрофией ЛЖ она в 76 (74,5%) случаях была концентрической, в 26 (25,5%) – эксцентрической; в 89 (87,3%) – симметричной, в 13 (12,7%) – асимметричной септальной; в 75 (73,5%) – умеренной, в 27 (26,5%) – выраженной.

Частота выявления гипертрофии ЛЖ существенно не различалась у лиц разного пола, с наличием или отсутствием диабетических микроангиопатий, перенесенного инфаркта миокарда, дислипидемии, приёмом различных вазо- и кардиопротекторных, и сахароснижающих препаратов, все $p > 0,05$. Вместе с тем, как показано на рисунке 3.1, частота обнаружения гипертрофии ЛЖ оказалась статистически значимо выше у больных в возрасте 65 лет и старше (81,3%), чем у более молодых (63,7%); при давности диабета 8 лет и более (89,5%), чем при менее продолжительном его анамнезе (54,8%); при наличии декомпенсации СД 2 типа (81,3 – 83,6%), чем при его компенсации (55,5%); у больных с артериальной гипертензией (83,5%), чем при нормальных уровнях АД (55,3%); при выраженном снижении функции почек (83,3%), чем при сохранной или умеренно сниженной их функции (67,7%); при ФК III стенокардии (83,6%), чем при ее II ФК (67,5%), все $p < 0,05$.

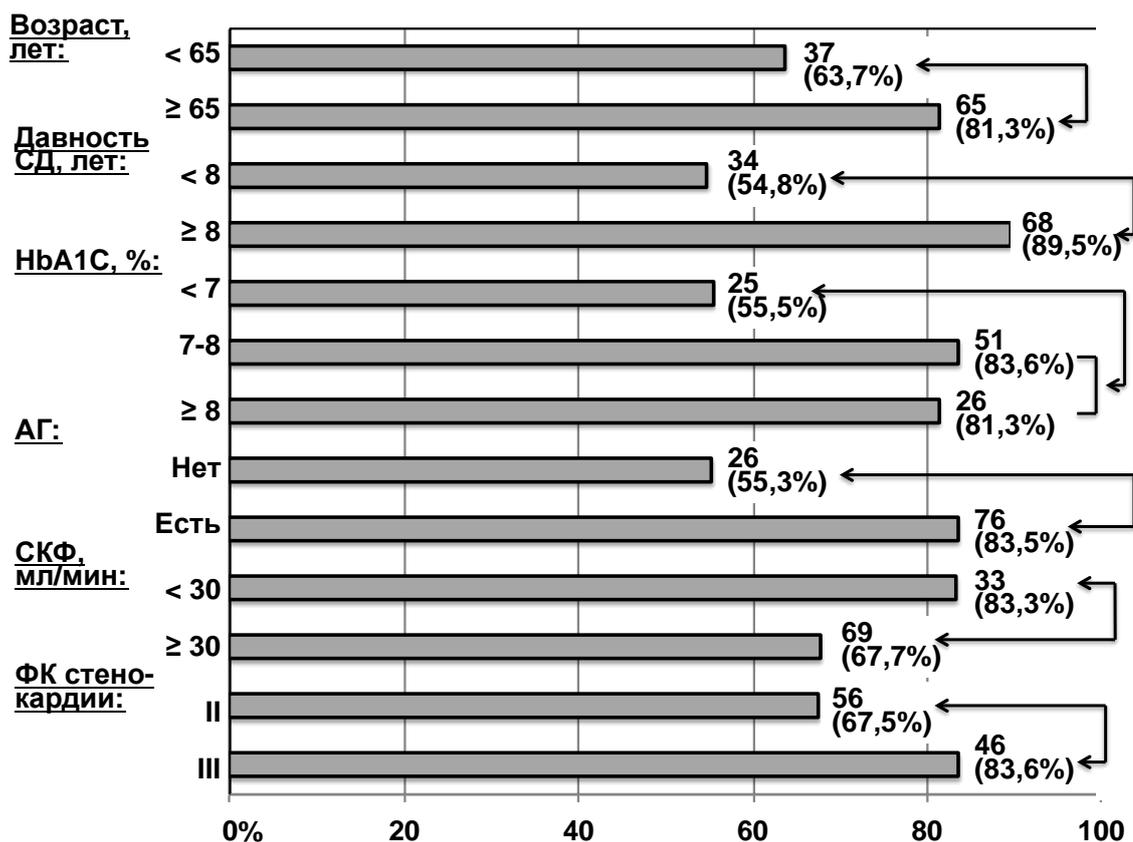


Рисунок 3.1 – Частота выявления гипертрофии ЛЖ в разных подгруппах больных со стабильной стенокардией и СД 2 типа (абс., %)

Примечания; 1) HbA1C – гликированный гемоглобин; 2) АГ – артериальная гипертензия; 3) – стрелками указаны достоверные различия между группами при $p < 0,05$.

По значениям ФВ ЛЖ больные со стабильной стенокардией в сочетании с СД 2 типа распределялись следующим образом. В 66 (47,8%) наблюдений этот показатель был более 50% (сохранная систолическая функция ЛЖ), в 31 (22,5%) – находился в пределах 40-50% (промежуточная ФВ ЛЖ) и в 41 (29,7%) – составлял менее 40% (систолическая дисфункция ЛЖ). Из 41 больных со сниженной систолической функцией ЛЖ у всех в анамнезе имели место перенесенные инфаркты миокарда; у 37 имели место клинические проявления хронической сердечной недостаточности; в 19 случаях имело место значительное снижение ФВ ЛЖ (< 30%).

Частота сниженной ФВ ЛЖ существенно не различалась в группах больных разного пола, с наличием или отсутствием артериальной гипертонии, диабетических микроангиопатий, ФК стенокардии, все $p > 0,05$. Однако, частота выявления систолической дисфункции ЛЖ, наряду с перенесенным инфарктом миокарда (о чем говорилось выше), демонстрировала связь и с другими особенностями больных, что представлено на рисунке 3.2.

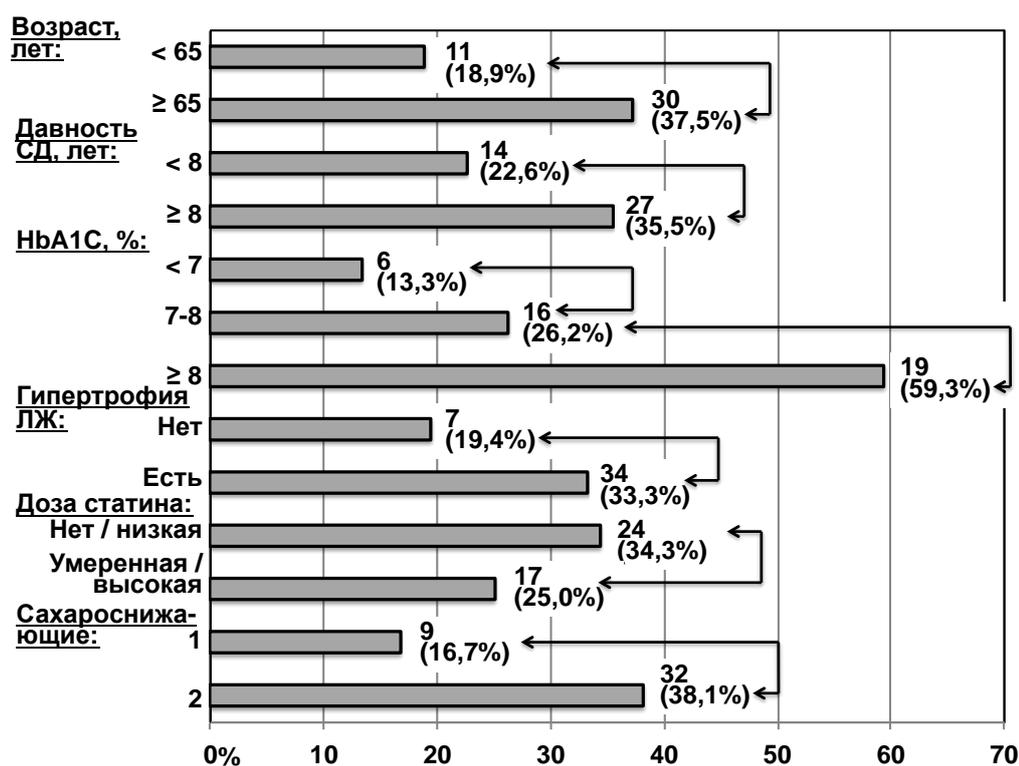


Рисунок 3.2 – Частота выявления систолической дисфункции ЛЖ в разных подгруппах больных со стабильной стенокардией и СД 2 типа (абс., %)

Примечания: 1) HbA1C – гликированный гемоглобин; 2) среди сахароснижающих средств: 1 – не получали инсулины и препараты сульфонилмочевины; 2 – получали эти классы препаратов; 3) стрелками указаны достоверные различия между группами при $p < 0,05$.

Сниженная ФВ ЛЖ отмечалась статистически значимо чаще среди лиц в возрасте ≥ 65 лет (37,5%) в сравнении с более молодыми больными (18,9%); при давности СД 2 типа ≥ 8 лет (35,5%) в сравнении с его меньшей длительностью (22,6%); при неудовлетворительном контроле гликемии (26,2 –

59,3%) в сравнении с компенсацией диабета (13,3%); при наличии гипертрофии ЛЖ (33,3%) в сравнении с ее отсутствием (19,4%), все $p < 0,05$. Обращает на себя внимание достоверно более низкая частота систолической дисфункции ЛЖ среди лиц, получавших умеренные или высокие дозы статинов (25,0%) в сравнении с теми, кто эти препараты либо не принимал, либо использовал их низкие дозы (34,3%). Также представляет интерес более низкая частота выявления систолической дисфункции у лиц, которые среди сахароснижающих средств не получали инсулины и препараты сульфонилмочевины (16,7%), чем у тех больных, которые эти классы лекарственных средств получали (38,1%), $p < 0,05$.

Нарушения диастолического наполнения ЛЖ имели место в 97 (70,3%) наблюдениях. Среди этих больных 1 тип диастолической дисфункции ЛЖ (с нарушением расслабления) определялся в 57 (41,3%) случаях, 2 ее тип (псевдонормальный) – в 29 (21,0%), 3 тип (рестриктивный) – в 11 (7,9%) случаях. Сочетание систолической и диастолической дисфункции ЛЖ имело место в 34 (24,6%) наблюдений. У 49 больных с диастолической дисфункцией ЛЖ отмечались клинические проявления ХСН.

При анализе частоты диастолической дисфункции ЛЖ в различных подгруппах больных не было установлено ее связи с полом, наличием диабетических микроангиопатий, ФК стенокардии, характером проводимой вазо- и кардиопротекторной, и сахароснижающей терапии.

Вместе с тем, как показано на рисунке 3.3, частота диастолической дисфункции ЛЖ оказалась статистически значимо выше у больных ≥ 65 лет (82,5%), чем в более молодом возрасте (53,4%); при давности СД 2 типа ≥ 8 лет (85,5%), чем при меньшей его длительности (51,6%); при декомпенсации диабета (80,3 – 84,3%), чем при компенсации (46,6%); при наличии гипертрофии ЛЖ (83,3%), чем при её отсутствии (33,3%); при выраженном снижении функции почек (97,2%), чем при сохранной или умеренно сниженной их функции (60,8%); при наличии в анамнезе инфаркта миокарда (81,3%), чем при его отсутствии (60,8%), все $p < 0,05$.

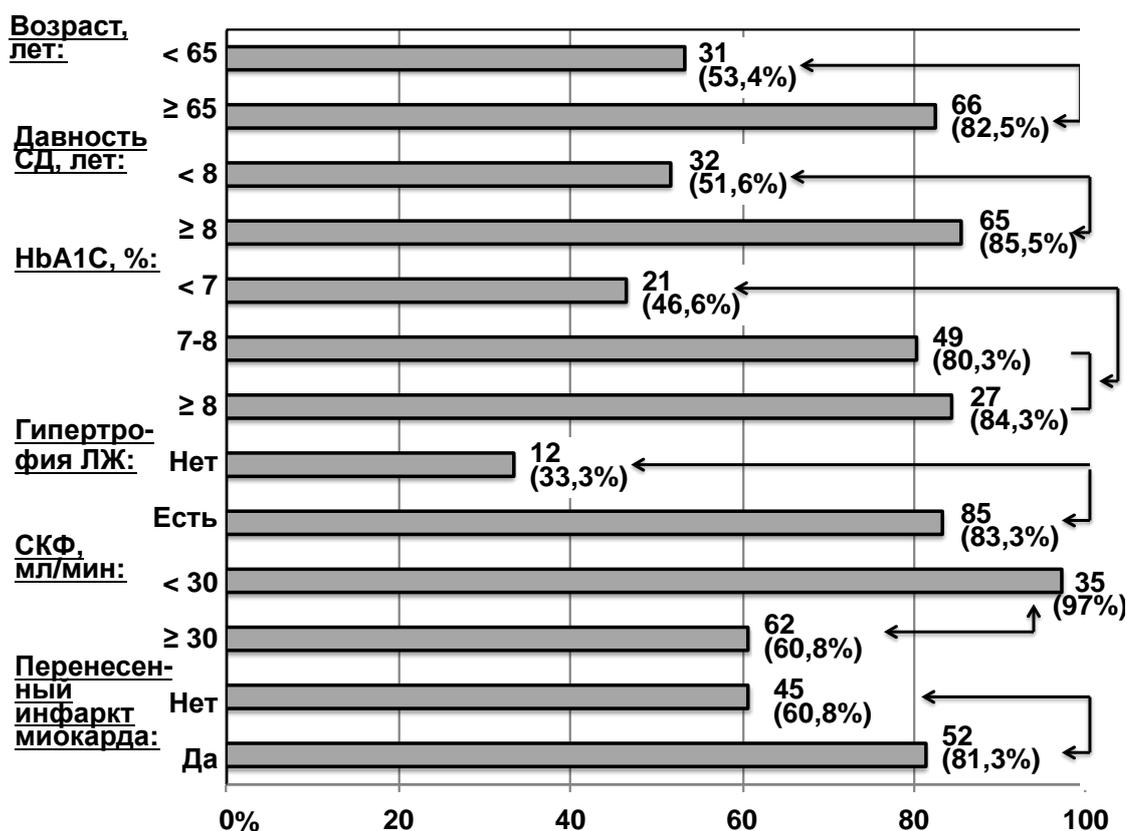


Рисунок 3.3 – Частота выявления диастолической дисфункции ЛЖ в разных подгруппах больных со стабильной стенокардией и СД 2 типа (абс., %)

Примечания: 1) HbA1C – гликированный гемоглобин; 2) стрелками указаны достоверные различия между группами при $p < 0,05$.

Отдельный анализ продемонстрировал статистически значимо более высокую частоту 2 и 3 типов диастолической дисфункции ЛЖ (псевдонормального и рестриктивного) при давности диабета ≥ 8 лет (31 больной – 40,8%) в сравнении с его меньшей продолжительностью (9 больных – 14,5%); при декомпенсации СД 2 типа (23 больных – 36,6%) в сравнении с его компенсацией (7 больных – 15,6%); а также при наличии стенокардии III ФК (20 больных – 36,4%) в сравнении со II ФК (20 больных – 24,1%), $p < 0,05$.

Дилатация ЛЖ отмечена у 43 (31,2%) больных со стенокардией и диабетом; дилатация левого предсердия определена у 64 (46,4%). Частота дилатации ЛЖ оказалась достоверно связанной с перенесенным ранее инфарктом миокарда, давностью диабета ≥ 8 лет, а также с наличием

выраженного снижения функции почек. Частота дилатации левого предсердия была в отчетливой связи с возрастом больных, наличием артериальной гипертонии 3 степени, выраженной гипертрофии ЛЖ, диастолической дисфункции ЛЖ по псевдонормальному или рестриктивному типам, наличием постоянной формы фибрилляции предсердий.

ХМ ЭКГ выполнено у 74 больных со стенокардией и СД 2 типа. В таблице 3.2. приведена общая характеристика результатов этого исследования.

Таблица 3.2 – Общая характеристика данных ХМ ЭКГ 74 больных со стенокардией и СД 2 типа (абс., %)

Показатели	Лица со стабильной стенокардией		
	ФК II	ФК III	Всего
Всего больных	41 (100,0)	33 (100,0)	74 (100,0)
Синусовый ритм	40 (97,6) *	29 (87,9)	69 (93,2)
Фибрилляция предсердий:			
- постоянная	1 (2,4) *	4 (12,1)	5 (6,8)
- пароксизмальная	6 (14,6)	5 (15,2)	11 (14,9)
Наджелудочковые экстрасистолы:			
- < 30 / час	29 (70,7) *	15 (45,5)	44 (59,5)
- ≥ 30 / час	12 (29,3) *	18 (54,5)	30 (40,5)
Эпизоды тахикардии с узкими QRS (кроме фибрилляции предсердий)	4 (9,8) *	9 (27,3)	13 (17,6)
Желудочковые экстрасистолы:			
- < 30 / час	35 (85,4) *	21 (63,6)	56 (75,7)
- ≥ 30 / час	6 (14,6) *	12 (36,4)	18 (24,3)
- политопные / полиморфные	1 (2,4) *	7 (21,2)	8 (10,8)
- групповые	2 (4,9) *	4 (12,1)	6 (8,1)
- ранние	1 (2,4) *	4 (12,1)	5 (6,8)

Продолжение таблицы 3.2

Эпизоды атриовентрикулярной блокады I-II ст (Мобитц I)	7 (17,1) *	14 (42,4)	21 (28,4)
Эпизоды депрессии ST и/или транзиторной инверсии зубца T:			
- всего	41 (100,0)	33 (100,0)	74 (100,0)
- суммарной длительностью <1 часа	34 (82,9) *	14 (42,4)	48 (64,9)
- суммарной длительностью \geq 1 часа	7 (17,1) *	19 (57,6)	26 (35,1)

Примечание. * – различия между группами с ФК II и ФК III стенокардии достоверны, $p < 0,05$.

Как видно из этой таблицы, наджелудочковые нарушения ритма выявлялись у всех обследованных больных. Они включали редкую наджелудочковую экстрасистолию (< 30 экстрасистол в час) в 59,5 % наблюдений, частую наджелудочковую экстрасистолию (\geq 30 экстрасистол в час) – в 40,5 %, фибрилляцию предсердий – в 21,6 % (в т.ч. постоянную – в 6,8 %, пароксизмы во время ХМ ЭКГ – в 14,9 %, такие эпизоды длились от 1 до 40 минут, количество их составляло от 1 до 5 в сутки), эпизоды регулярной тахикардии с узкими комплексами QRS – в 17,6 % (с длительностью эпизодов до 10 минут, количеством – до 7 в сутки).

Желудочковые нарушения ритма также определялись у всех больных. Они были представлены редкими желудочковыми экстрасистолами (< 30 в час) в 75,7 % наблюдений, частыми желудочковыми экстрасистолами (\geq 30 в час) – в 24,3 %, политопными / полиморфными экстрасистолами – в 10,8 %, групповыми – в 8,1 %, ранними – в 6,8 %.

Эпизоды транзиторной атриовентрикулярной блокады I-II степени (Мобитц I) определялись в 28,4 % случаев.

У всех больных в ходе ХМ ЭКГ имели место эпизоды депрессии сегмента ST или транзиторной инверсии зубца T, в том числе с суммарной длительностью до 1 часа в 64,9 % наблюдений и \geq 1 часа – в 35,1 %. Обращает на себя внимание достоверно более высокая частота как нарушений ритма и

проводимости, так и более продолжительных эпизодов депрессии сегмента ST или транзиторной инверсии зубца Т у больных со стабильной стенокардией ФК III в сравнении с лицами, имевшими стенокардию ФК II, $p < 0,05$ (см. табл. 3.2).

Проведен анализ частоты выявления эпизодов депрессии сегмента ST и/или транзиторной инверсии зубца Т суммарной длительностью ≥ 1 часа во время ХМ ЭКГ в разных подгруппах больных, что показано на рисунке 3.4. Не было отмечено различий в частоте таких эпизодов среди лиц разного пола и возраста, с наличием или отсутствием в анамнезе инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, диабетических микроангиопатий.

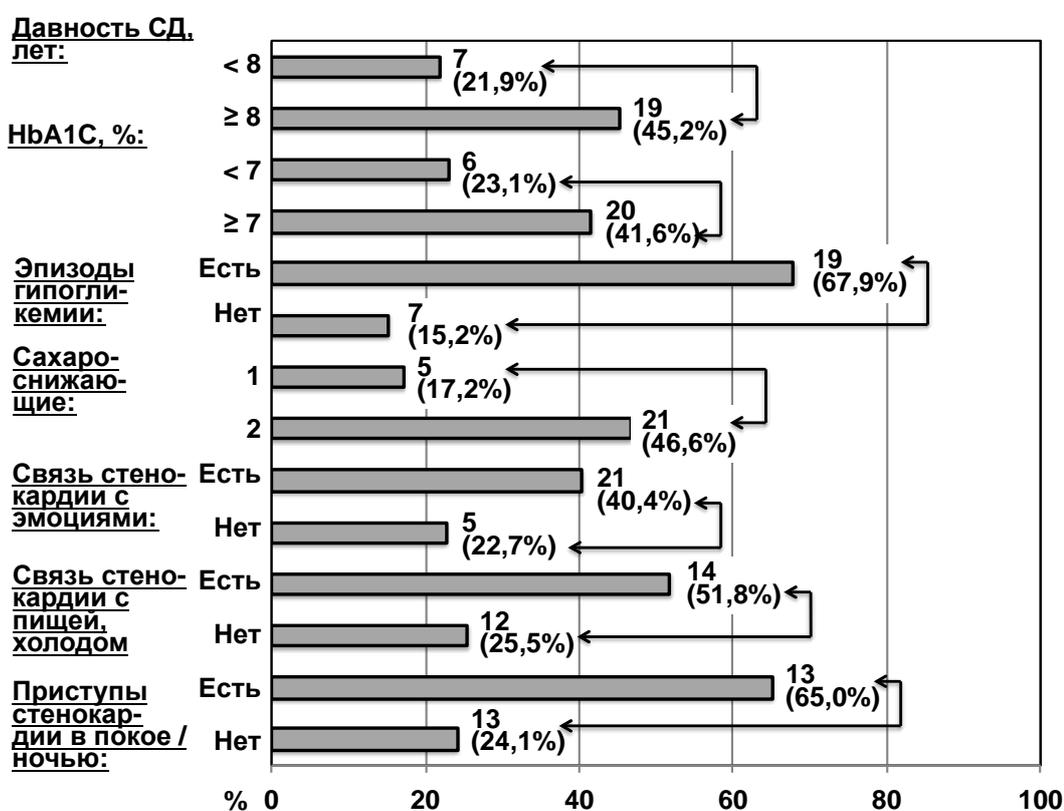


Рисунок 3.4 – Частота выявления эпизодов депрессии сегмента ST и/или транзиторной инверсии зубца Т суммарной длительностью ≥ 1 часа во время ХМ ЭКГ в разных подгруппах больных со стабильной стенокардией и СД 2 типа (абс., %)

Примечания: 1) HbA1C – гликированный гемоглобин; 2) среди сахароснижающих средств: 1 – не получали инсулины и препараты сульфонилмочевины; 2 – получали эти классы препаратов; 3) стрелками указаны достоверные различия между группами при $p < 0,05$.

В то же время (см. рисунок 3.4), частота эпизодов депрессии сегмента ST и/или транзиторной инверсии зубца T суммарной длительностью ≥ 1 часа оказалась статистически значимо выше при давности СД 2 типа 8 лет и более (45,2%), чем при менее продолжительном его анамнезе (21,9%); при наличии декомпенсации диабета (41,6%), чем при его компенсации (23,1%); у больных с эпизодами гипогликемии (67,9%), чем при их отсутствии (15,2%); у лиц с приемом препаратов сульфонилмочевины и/или инсулинов (46,6%), чем при использовании других классов сахароснижающих препаратов (17,2%); при наличии связи стенокардии с эмоциями (40,4%) в сравнении с отсутствием такой (22,7%), при эпизодах стенокардии, провоцируемых приемом пищи и/или выходом на холодный воздух (51,8%) в сравнении с отсутствием их связи с этими факторами (25,5%), при наличии ночных эпизодов стенокардии (65,0%) в сравнении с их отсутствием (24,1%), все $p < 0,05$.

При анализе данных ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий (см. таблицу 3.3) были отмечены статистически значимо более высокие средние значения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА) у больных со стенокардией и диабетом (слева – $1,41 \pm 0,39$, справа – $1,46 \pm 0,43$ мм) в сравнении с лицами контрольной группы (соответственно $0,8 \pm 0,14$ и $0,84 \pm 0,12$ мм), $p < 0,05$. Также существенно выше оказались у больных в сравнении со здоровыми и средние значения максимальной скорости кровотока (V_{max}) в ОСА (соответственно $76,8 \pm 15,9$ и $77,4 \pm 15,7$ см/сек против $64,9 \pm 14,4$ и $66,1 \pm 14,8$ см/сек). Кроме того, у больных со стенокардией и диабетом оказались отчетливо более высокими показатели сосудистой резистентности, определяемые на внутренних сонных артериях (ВСА). Так, индекс резистентности (ИР) у больных слева составил $0,72 \pm 0,12$, справа – $0,71 \pm 0,11$; у здоровых, соответственно, $0,63 \pm 0,10$ и $0,64 \pm 0,12$. Также и пульсативный индекс (ПИ) у больных оказался достоверно выше, чем у лиц контрольной группы, составив при стенокардии слева $1,38 \pm 0,31$, справа $1,42 \pm 0,37$, в контроле соответственно $1,12 \pm 0,22$ и $1,08 \pm 0,24$, все $p < 0,05$.

Таблица 3.3 – Данные ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий у больных ИБС с СД 2 типа и лиц контрольной группы (М ± стандартное отклонение)

Показатели	Слева		Справа	
	ИБС	Контроль	ИБС	Контроль
ТКИМ ОСА, мм	1,41 ± 0,39 *	0,82 ± 0,14	1,46 ± 0,43 *	0,84 ± 0,12
Vmax ОСА, см/с	76,8 ± 15,9 *	64,9 ± 14,4	77,4 ± 15,7 *	66,1 ± 14,8
Vmax ВСА, см/с	64,5 ± 15,6	60,4 ± 13,8	68,6 ± 14,9 *	59,4 ± 13,1
Vmin ВСА, см/с	21,5 ± 6,3	23,7 ± 5,1	20,4 ± 5,8	24,3 ± 6,7
ТАМАХ ВСА, см/с	32,4 ± 11,7	36,2 ± 13,5	30,6 ± 13,1	37,6 ± 10,2
ИР	0,72 ± 0,12 *	0,63 ± 0,10 *	0,71 ± 0,11 *	0,64 ± 0,12
ПИ	1,38 ± 0,31 *	1,12 ± 0,22	1,42 ± 0,37 *	1,08 ± 0,24

Примечания: 1) * – различия по сравнению с уровнями соответствующего показателя у здоровых достоверны, $p < 0,05$.

Список условных сокращений к таблице 3.4: ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; ОСА – общая сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия; Vmax – максимальная скорость кровотока; Vmin – минимальная скорость кровотока; ТАМАХ – средняя по времени максимальная скорость кровотока; ИР – индекс резистивности; ПИ – пульсативный индекс.

Среди обследованных больных со стенокардией и СД 2 типа ТКИМ ОСА, превышающая 1 мм, была отмечена в 89 (64,5%) наблюдений. Доля лиц с таким утолщением оказалась статистически значимо выше среди больных в возрасте

65 лет и старше (59 человек – 73,8%) в сравнении с более молодыми (30 больных – 51,7%); при давности диабета 8 лет и более (68 больных – 89,5%) в сравнении с его меньшей продолжительностью (21 больной – 33,9%); при наличии декомпенсации диабета (66 больных – 70,9%) в сравнении с его компенсацией (23 больных – 51,1%); при выраженном снижении функции почек (31 больной – 86,1%) в сравнении с сохранной или умеренно сниженной их функцией (58 больных – 56,9%), все $p < 0,05$.

Проанализирована связь утолщения комплекса интима-медиа общей сонной артерии (> 1 мм) с характеристиками ангинального синдрома, что представлено на рисунке 3.5.

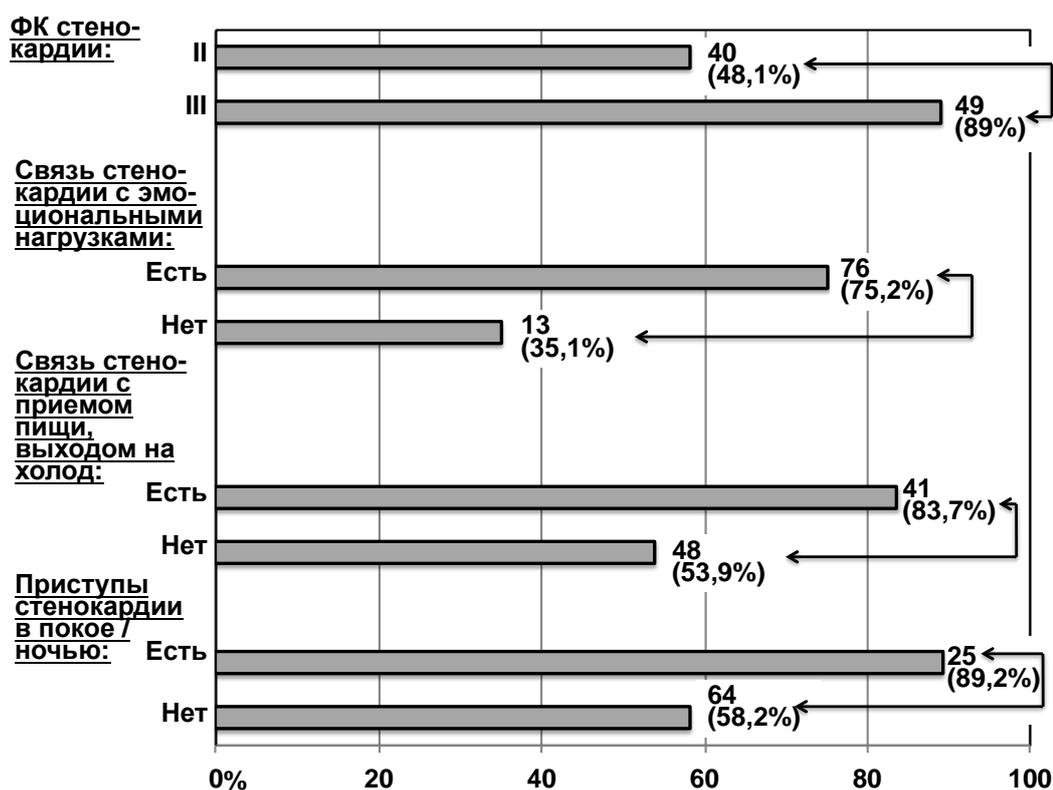


Рисунок 3.5 – Частота утолщения комплекса интима-медиа ОСА (> 1 мм) в зависимости от особенностей ангинального синдрома (абс., %)

Примечание. стрелками указаны достоверные различия между группами при $p < 0,05$.

Как видно из рисунка 3.5, обращает на себя внимание отчетливо более высокая частота такого утолщения у лиц с III ФК стенокардии (89,1%) в

сравнении со II ФК (48,1%), при наличии связи стенокардии с эмоциональными нагрузками (75,2%) в сравнении с отсутствием явной связи ангинозного синдрома с эмоциями (35,1%), при эпизодах стенокардии, провоцируемых приемом пищи и/или выходом на холодный воздух (83,7%) в сравнении с отсутствием их связи с этими факторами (53,9%), при наличии ночных эпизодов стенокардии (89,2%) в сравнении с их отсутствием (58,2%), все $p < 0,05$.

В таблице 3.4 представлены результаты пробы с реактивной гиперемией у обследованных лиц.

Таблица 3.4 – Результаты пробы с реактивной гиперемией у больных ИБС с СД 2 типа и лиц контрольной группы ($M \pm$ стандартное отклонение)

Показатели	Больные с ИБС и СД		Контрольная группа	
	Диаметр ПА, мм	ИР	Диаметр ПА, мм	ИР
Исходные величины	3,91 ± 0,74 **	0,88 ± 0,09	4,57 ± 0,61	0,82 ± 0,08
На фоне пробы, 15 с	3,96 ± 0,69 **	0,87 ± 0,07	4,79 ± 0,54 *	0,75 ± 0,06
На фоне пробы, 90 с	4,00 ± 0,58 **	0,87 ± 0,09	4,94 ± 0,58 *	0,69 ± 0,08
% изменения, к 15 с	1,28 ± 2,39	0,92 ± 2,70 **	4,94 ± 3,91	2,15 ± 1,67
% изменения, к 90 с	2,31 ± 1,56 **	1,21 ± 2,33 **	8,32 ± 2,36	3,61 ± 1,34

Примечания: 1) * – различия по сравнению с исходной величиной в данной группе достоверны, $p < 0,05$; 2) ** – различия соответствующих показателей между лицами с ИБС и контрольной группы достоверны, $p < 0,05$; 3) ПА – плечевая артерия; ИР – индекс резистивности.

Как видно из таблицы, средние значения диаметра плечевой артерии у больных с ИБС и СД 2 типа в сравнении с лицами контрольной группы были достоверно меньше как до начала проведения пробы ($3,91 \pm 0,74$ против $4,57 \pm 0,61$ мм), так через 15 секунд ($3,96 \pm 0,69$ против $4,79 \pm 0,54$ мм) и через 90 секунд ($4,00 \pm 0,58$ против $4,94 \pm 0,58$ с), все $p < 0,05$. Существенно меньшим оказался средний прирост диаметра плечевой артерии в ходе проведения этой пробы (к 90 секунде – соответственно $2,31 \pm 1,56$ против $8,32 \pm 2,36$ мм).

Сниженная реакция плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией (с ее приростом в ходе пробы менее чем на 10%) отмечена в 43 наблюдениях (54,4%), в 16 (20,2%) случаях диаметр плечевой артерии во время пробы существенно не изменялся и наконец, еще в 14 случаях (17,7%) наблюдалась извращенная вазоспастическая (парадоксальная) реакция с уменьшением диаметра плечевой артерии на фоне выполнения этой пробы. Суммарно, нарушенная реакция плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией (включая сниженный вазодилататорный ответ, отсутствие ответа и парадоксальную вазоконстрикцию) наблюдалась у 73 (92,4%) больных ИБС и СД 2 типа.

При исходном анализе частоты нарушений реакции плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией в отдельных анализируемых подгруппах больных (в зависимости от демографических особенностей, течения диабета, характера ангинального синдрома и других показателей), статистически значимых связей выявить не удалось. В то же время, при анализе более гомогенной группы лиц с отсутствием вазодилататорного ответа или с извращенной вазоконстрикторной реакцией плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (суммарно – 30 больных из 79, что составило 38,0%) определенные закономерности были установлены, что представлено на рисунке 3.6. Так, частота анализируемых нарушений реакции плечевой артерии оказалась статистически значимо более высокой при давности диабета 8 лет и более (48,8%), чем при меньшей давности СД 2 типа (25,0%); при III ФК стенокардии (51,6%), чем при ее II ФК (29,2%); при наличии связи стенокардии

с эмоциями (46,8%), чем при отсутствии такой связи (21,6%); при наличии связи ангиальных эпизодов с приемом пищи и/или выходом на холодный воздух (56,6%), чем в случае отсутствия такой связи (26,5%); при наличии эпизодов стенокардии в покое / ночью (76,0%), чем при отсутствии подобных эпизодов (20,4%), все $p < 0,05$.

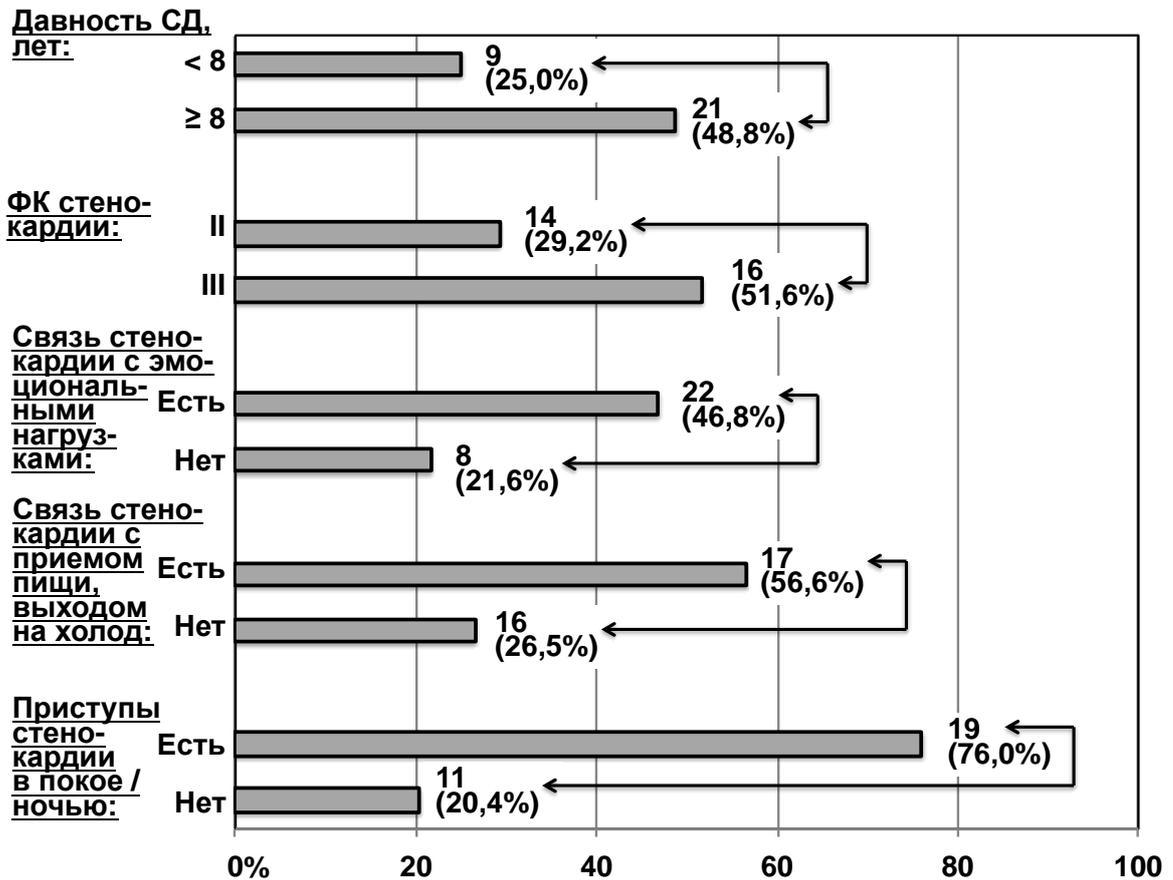


Рисунок 3.6 – Частота отсутствия вазодилататорного ответа или извращенной вазоконстрикторной реакции плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией в зависимости от особенностей диабета и ангиального синдрома (абс., %)

Примечание. Стрелками указаны достоверные различия между группами при $p < 0,05$.

В завершение настоящей главы могут быть сделаны следующие обобщения:

✓ У больных со стабильной стенокардией в сочетании с СД 2 типа при выполнении инструментальных исследований выявлен целый ряд структурно-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы,

наличие и выраженность которых демонстрировали многообразные связи с характером течения диабета, проявлениями ангиального синдрома, вариантами использованных лечебных программ.

✓ Гипертрофия ЛЖ выявлена у 73,9% больных, систолическая дисфункция ЛЖ – у 29,7%, диастолическая дисфункция ЛЖ – у 70,3%, дилатация ЛЖ – у 31,2%, дилатация левого предсердия – у 46,4%. Установлена связь этих нарушений с давностью СД 2 типа, его декомпенсацией, возрастом больных, перенесенным инфарктом миокарда, состоянием функции почек.

✓ Менее высокая частота систолической дисфункции ЛЖ отмечена у больных, получавших умеренные или высокие дозы статинов в сравнении с отсутствием их приема или применением их в низких дозировках; а также у тех лиц, кто в качестве сахароснижающих средств не использовал препараты инсулина и сульфонилмочевины в сравнении с больными, получавшими эти лекарственные средства.

✓ При проведении ХМ ЭКГ наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма сердца, а также эпизоды депрессии сегмента ST и/или транзиторной инверсии зубца T были представлены у всех больных. Особенности этих нарушений широко варьировали; по выраженности они были более значительными у больных с III ФК стенокардии по сравнению со II ФК. Эпизоды выявления эпизодов депрессии сегмента ST и/или транзиторной инверсии зубца T суммарной продолжительностью ≥ 1 часа имели связь с давностью и компенсацией диабета, эпизодами гипогликемии, особенностями приема сахароснижающих препаратов, характером ангиального синдрома, включая возникновение стенокардии при эмоциональной нагрузке, приеме пищи, выходе на холодный воздух, ночными ангиальными эпизодами.

✓ У лиц со стабильной стенокардией с СД 2 типа отмечены утолщение комплекса интима-медиа и изменения параметров кровотока при ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий; кроме того, у них определялись нарушения реакции плечевой артерии в пробе с реактивной

гиперемией. Установлена отчетливая связь перечисленных нарушений с характеристиками, имеющихся у этих больных ангиальных проявлений.

✓ Отмеченные связи структурно-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы с декомпенсацией диабета и особенностями лечебной тактики обосновывают высокую важность тщательной коррекции гликемии у данной категории больных, с предпочтительным выбором препаратов, имеющих подтвержденный вазо-кардиопротекторный потенциал.

ГЛАВА 4

УРОВНИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

В становлении и прогрессировании сердечно-сосудистых нарушений при ИБС и СД 2 типа важнейшая роль отводится гиперпродукции эндотелием провоспалительных и протромботических факторов. Под их влиянием формируются и поддерживаются присущие ИБС и диабету состояния хронического субклинического воспаления в структурах стенки сосудов, а также гиперкоагуляции с устойчиво повышенной готовностью к тромбообразованию. Весомой считается роль этих факторов и в развитии ангинозного синдрома, однако многие аспекты здесь остаются дискуссионными. Также недостаточно изучены подходы к прогнозированию ангинозного синдрома при ИБС. В настоящей главе представлены данные изучения у больных со стабильной стенокардией напряжения в сочетании с СД 2 типа уровней провоспалительных и протромботических факторов. С учетом результатов проспективного наблюдения и проведенных клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений разработаны и обоснованы критерии прогнозирования прогрессирования ангинозного синдрома у данной категории больных.

Уровни высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови определяли у 63 больных и 24 лиц контрольной группы. В таблице 4.1 показаны средние значения этого показателя в различных подгруппах обследованных лиц.

Как видно из этой таблицы, содержание высокочувствительного С-реактивного белка оказалось статистически значимо выше у больных со стенокардией в сочетании с СД 2 типа ($5,39 \pm 2,38$ МЕ/л), чем у здоровых лиц ($2,14 \pm 1,24$ МЕ/л), $p < 0,05$.

Таблица 4.1 – Средние уровни высокочувствительного С-реактивного белка у обследованных лиц (M ± стандартное отклонение)

Группы обследованных	Уровни С-реактивного белка, МЕ/л
Здоровые лица	2,14 ± 1,24
Больные со стенокардией и СД 2 типа всего	5,39 ± 2,38
Подгруппы больных со стенокардией:	
Мужчины	4,86 ± 2, 23
Женщины	6,83 ± 2,21
Возраст < 65 лет	5,25 ± 2,34
Возраст ≥ 65 лет	5,43 ± 2,36
Давность диабета < 8 лет	5,18 ± 2,27
Давность диабета ≥ 8 лет	5,56 ± 2,31
Гликированный гемоглобин < 7%	5,13 ± 2,28
Гликированный гемоглобин ≥ 7%	5,63 ± 2,41
Индекс НОМА-IR < 4	5,10 ± 2,24
Индекс НОМА-IR ≥ 4	5,68 ± 2,33
Перенесенный инфаркт миокарда есть	5,45 ± 2,43
Перенесенного инфаркта миокарда нет	5,34 ± 2,36
Диабетическая нефропатия есть	5,49 ± 2,30
Диабетической нефропатии нет	5,21 ± 2,23
Гипертрофия ЛЖ есть	5,43 ± 2,27
Гипертрофии ЛЖ нет	5,35 ± 2,24
Прием статинов в умеренных /высоких дозах	5,07 ± 2,29
Прием статинов в низких дозах или отсутствует	5,66 ± 2,27
Систолическая дисфункция ЛЖ есть	5,48 ± 2,51
Систолической дисфункции ЛЖ нет	5,31 ± 2,41
Диастолическая дисфункция ЛЖ есть	5,51 ± 2,44
Диастолической дисфункции ЛЖ нет	5,29 ± 2,36

Продолжение таблицы 4.1

Стенокардия ФК II		5,22 ± 2,28	←
Стенокардия ФК III		5,65 ± 2,33	←
Прием препаратов инсулина есть		5,57 ± 2,35	←
Приема препаратов инсулина нет		5,18 ± 2,32	←
ТКИМ общей сонной артерии > 1мм	есть	5,62 ± 2,27	←
справа или слева	нет	5,15 ± 2,34	←
Вазодилататорный ответ в пробе с РГ	есть	5,56 ± 2,25	←
отсутствует или извращенный	нет	5,24 ± 2,32	←
Связь стенокардии с эмоциями есть		5,60 ± 2,31	←
Связи стенокардии с эмоциями нет		5,12 ± 2,22	←
Связь стенокардии	есть	5,64 ± 2,24	←
с приемом пищи, холодом	нет	5,09 ± 2,29	←
Приступы стенокардии ночью / в покое есть		5,55 ± 2,27	←
Приступов стенокардии ночью / в покое нет		5,21 ± 2,31	←

Примечания: 1) – стрелками указаны достоверные различия между показателями, $p < 0,05$; 2) ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, РГ – реактивная гиперемия.

Среди больных концентрации С-реактивного белка существенно не зависели от возраста, курения, перенесенного ранее инфаркта миокарда, наличия гипертрофии, систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, все $p > 0,05$.

В то же время, содержание С-реактивного белка оказалось статистически значимо более высоким ($p < 0,05$) у женщин в сравнении с мужчинами; при давности диабета ≥ 8 лет в сравнении с его меньшей давностью; при значениях гликозилированного гемоглобина $\geq 7\%$ в сравнении с его уровнями $< 7\%$; при величинах индекса НОМА-IR ≥ 4 в сравнении с его меньшими значениями; при наличии диабетической нефропатии в сравнении с ее отсутствием; при приеме статинов в умеренных или высоких дозах в сравнении с отсутствием их приема

или применением их низких дозировок. Также достоверно более высокими концентрации высокочувствительного С-реактивного белка оказались среди больных со стенокардией ФК III в сравнении с ФК II; среди лиц, использующих препараты инсулина в сравнении с теми, кто их не получал; при наличии утолщения комплекса интима-медиа ОСА в сравнении с его нормальной толщиной; при отсутствии или извращенном вазодилататорном ответе в пробе с реактивной гиперемией в сравнении с наличием вазодилататорного ответа в этой пробе; при наличии связи стенокардии с эмоциями, приёмом пищи и выходом на холодный воздух в сравнении с отсутствием такой связи; при наличии ангинальных эпизодов ночью / в покое в сравнении с отсутствием таких эпизодов, все $p < 0,05$.

Среди 63 больных, у которых определяли уровни высокочувствительного С-реактивного белка, выделены лица, имевшие концентрации этого показателя более медианы для группы в целом; с учетом имевшихся существенных различий этого показателя в зависимости от пола, такой расчет произведен отдельно для мужчин и женщин. Всего подобные более высокие концентрации высокочувствительного С-реактивного белка были выделены в 31 случае (49,2%). Проведен сравнительный анализ частоты обнаружения более высоких концентраций этого показателя в подгруппах больных, некоторые из статистически значимых результатов представлены на рисунке 4.1.

Как видно из этого рисунка, частота выявления более высокого содержания С-реактивного белка оказалась статистически значимо бóльшей среди больных с давностью диабета ≥ 8 лет в сравнении с его меньшей продолжительностью (62,8% против 32,1%); при декомпенсации СД в сравнении с его компенсацией (75,0% против 22,6%); при патологическом ответе плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией в сравнении с вазодилататорным ответом (85,2% против 22,2%); при ФК стенокардии III в сравнении с ФК II (60,6% против 36,6%); при наличии связи стенокардии с эмоциями в сравнении с отсутствием такой связи (61,1% против 33,3%); связи ангинальных эпизодов с приемом пищи и/или выходом на холодный воздух в

сравнении с отсутствием таковой (65,5% против 35,3%); при наличии приступов стенокардии в покое / ночью в сравнении с их отсутствием (76,0% против 31,6%), все $p < 0,05$.

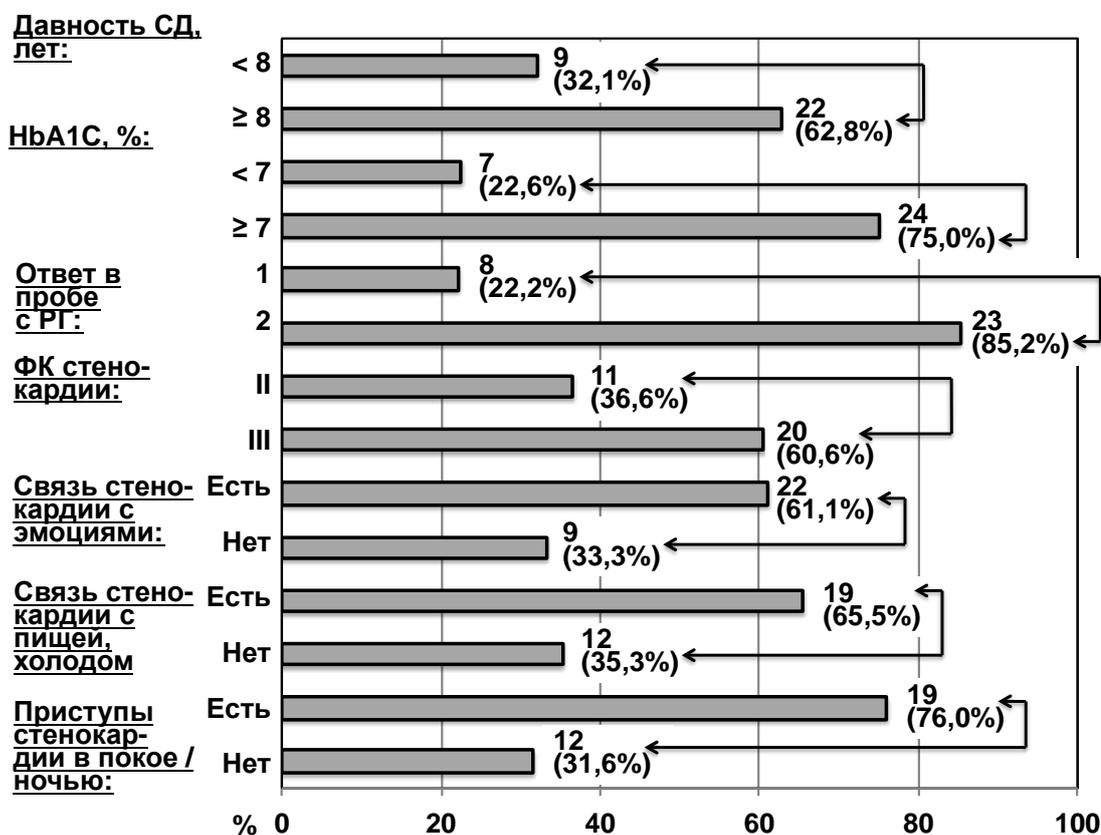


Рисунок 4.1 – Частота выявления более высоких уровней высокочувствительного С-реактивного белка в различных подгруппах больных со стенокардией и СД 2 типа (абс., %)

Примечания: 1) стрелками указаны достоверные различия между группами при $p < 0,05$; 2) HbA1C – гликозилированный гемоглобин; 3) ответ плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (РГ): 1 – вазодилатация, 2 – отсутствие вазодилатации или вазоконстрикция (извращенный ответ).

Содержание фактора некроза опухоли α (TNF- α) в крови оценивали у 68 больных со стенокардией и СД 2 типа, а также у 22 лиц контрольной группы, что показано в таблице 4.2.

В сравнении со здоровыми, у которых средние значения этого показателя составили $4,62 \pm 0,39$ пг/мл, у больных со стенокардией и диабетом они оказались статистически значимо выше, достигнув $7,81 \pm 2,12$ пг/мл, $p < 0,05$.

Таблица 4.2 – Средние уровни фактора некроза опухоли α (TNF- α) у обследованных лиц (M \pm стандартное отклонение)

Группы обследованных	Уровни TNF- α , пг/мл
Здоровые лица	$4,62 \pm 0,39$ ←
Больные со стенокардией и СД 2 типа всего	$7,81 \pm 2,12$ ←
Подгруппы больных со стенокардией:	
Мужчины	$7,53 \pm 1,97$
Женщины	$7,92 \pm 2,08$
Возраст < 65 лет	$7,21 \pm 2,17$
Возраст \geq 65 лет	$8,14 \pm 2,23$
Давность диабета < 8 лет	$5,62 \pm 2,06$ ←
Давность диабета \geq 8 лет	$9,31 \pm 1,84$ ←
Гликированный гемоглобин < 7%	$7,19 \pm 1,89$ ←
Гликированный гемоглобин \geq 7%	$8,39 \pm 2,16$ ←
Индекс НОМА-IR < 4	$6,58 \pm 1,96$ ←
Индекс НОМА-IR \geq 4	$8,83 \pm 1,91$ ←
Индекс массы тела < 30 кг/м ²	$5,17 \pm 2,27$ ←
Индекс массы тела \geq 30 кг/м ²	$9,54 \pm 2,51$ ←
Диабетическая нефропатия есть	$7,70 \pm 2,14$
Диабетической нефропатии нет	$7,98 \pm 1,97$
Гипертрофия ЛЖ есть	$8,14 \pm 2,32$
Гипертрофии ЛЖ нет	$7,47 \pm 2,11$
Прием статинов в умеренных /высоких дозах	$6,80 \pm 1,77$ ←
Прием статинов в низких дозах или отсутствует	$8,79 \pm 2,16$ ←
Систолическая дисфункция ЛЖ есть	$9,16 \pm 2,47$ ←
Систолической дисфункции ЛЖ нет	$7,04 \pm 2,08$ ←

Продолжение таблицы 4.2

Диастолическая дисфункция ЛЖ есть		8,07 ± 1,94	
Диастолической дисфункции ЛЖ нет		7,55 ± 2,15	
Стенокардия ФК II		7,29 ± 1,32	←
Стенокардия ФК III		8,32 ± 1,76	
Прием препаратов инсулина есть		8,19 ± 2,13	
Приема препаратов инсулина нет		7,64 ± 1,98	
ТКИМ общей сонной артерии > 1мм	есть	8,23 ± 2,09	
справа или слева	нет	7,56 ± 2,11	
Вазодилататорный ответ в пробе с РГ	есть	9,11 ± 2,32	←
отсутствует или извращенный	нет	6,88 ± 2,07	
Связь стенокардии с эмоциями есть		8,76 ± 1,74	←
Связи стенокардии с эмоциями нет		7,14 ± 1,82	
Связь стенокардии	есть	7,94 ± 1,88	
с приемом пищи, холодом	нет	7,68 ± 2,14	
Приступы стенокардии ночью / в покое есть		9,06 ± 2,16	←
Приступов стенокардии ночью / в покое нет		7,30 ± 1,85	

Примечания: 1) стрелками указаны достоверные различия между показателями, $p < 0,05$; 2) ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, РГ – реактивная гиперемия.

Среди больных содержание данного провоспалительного цитокина отчетливо не различалось в зависимости от пола, возраста, наличия курения, диабетической нефропатии, гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ, приема препаратов инсулина, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий, связи ангинальных эпизодов с приемом пищи / выходом на холодный воздух.

Вместе с тем, концентрации TNF- α оказались статистически значимо выше при давности СД 2 типа 8 лет и более по сравнению с менее длительным его течением; при декомпенсации диабета по сравнению с компенсацией; при

более высокой инсулинорезистентности по сравнению с менее высокой; при наличии ожирения по сравнению с его отсутствием; при отсутствии приема умеренных или высоких доз статинов по сравнению с их применением; при наличии систолической дисфункции ЛЖ по сравнению с нормальной или промежуточной его функцией; при стенокардии ФК III по сравнению с ФК II; при отсутствии вазодилаторного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией по сравнению с наличием такого ответа; при наличии связи ангинальных эпизодов с эмоциями по сравнению с отсутствием такой связи; при наличии приступов стенокардии ночью / в покое по сравнению с их отсутствием; все $p < 0,05$.

Из всех 68 больных, у которых определялось содержание TNF- α в сыворотке крови, были выделены те, которые имели концентрации этого провоспалительного цитокина выше значений его медианы; таких больных оказалось 36 (52,9%).

При проведении анализа по подгруппам больных (см. рисунок 4.2) более высокие концентрации TNF- α статистически значимо чаще отмечались в следующих подгруппах больных: с давностью диабета ≥ 8 лет в сравнении с менее длительным анамнезом СД 2 типа (63,1% против 40,0%); при декомпенсации диабета в сравнении с его компенсацией (67,4% против 28,0%); при уровне индекса НОМА-IR ≥ 8 в сравнении с меньшими величинами этого индекса (62,1% против 41,9%); при патологическом ответе плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией в сравнении с вазодилаторным ответом (65,4% против 45,2%); при ФК стенокардии III в сравнении с ФК II (69,4% против 34,4%); при связи стенокардии с эмоциями в сравнении с ее отсутствием (71,4% против 23,1%); при наличии приступов стенокардии в покое / ночью в сравнении с их отсутствием (66,7% против 43,9%), все $p < 0,05$.

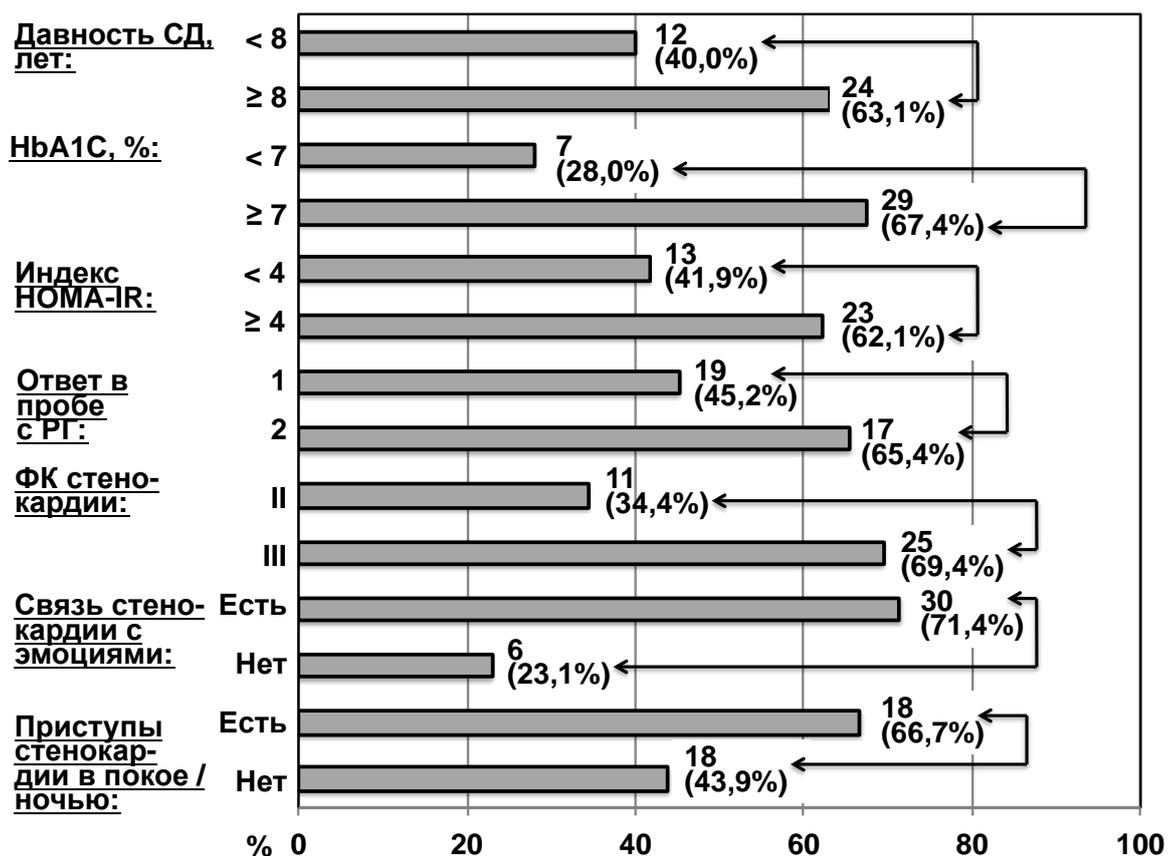


Рисунок 4.2 – Частота выявления более высоких уровней TNF- α в различных подгруппах больных со стенокардией и СД 2 типа (абс., %)

Примечания: 1) стрелками указаны достоверные различия между группами при $p < 0,05$; 2) HbA1C – гликированный гемоглобин; 3) ответ плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (РГ): 1 – вазодилатация, 2 – отсутствие вазодилатации или вазоконстрикция (извращенный ответ).

Уровни интерлейкина-6 в крови определяли у 66 больных и 20 лиц контрольной группы, что представлено в таблице 4.3.

Содержание интерлейкина-6 оказалось статистически значимо выше у больных со стенокардией в сочетании с диабетом ($8,37 \pm 2,14$ пг/л), чем у здоровых лиц ($4,23 \pm 1,22$ пг/л), $p < 0,05$. Среди больных концентрации интерлейкина-6 существенно не зависели от их пола и возраста, давности СД 2 типа, наличия гипертрофии, систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, приема статинов и препаратов инсулина, связи ангиальных эпизодов с эмоциональными нагрузками, все $p > 0,05$.

Таблица 4.3 – Средние уровни интерлейкина-6 у обследованных лиц (M ± стандартное отклонение)

Группы обследованных	Уровни интерлейкина-6, пг/мл
Здоровые лица	4,23 ± 1,22 ←
Больные со стенокардией и СД 2 типа всего	8,37 ± 2,14 ←
Подгруппы больных со стенокардией:	
Мужчины	8,29 ± 2,23
Женщины	8,43 ± 2,11
Возраст < 65 лет	8,18 ± 2,24
Возраст ≥ 65 лет	8,63 ± 2,17
Давность диабета < 8 лет	8,24 ± 2,06
Давность диабета ≥ 8 лет	8,51 ± 2,18
Гликированный гемоглобин < 7%	7,72 ± 1,89 ←
Гликированный гемоглобин ≥ 7%	8,96 ± 2,15 ←
Индекс НОМА-IR < 4	7,91 ± 2,01 ←
Индекс НОМА-IR ≥ 4	8,83 ± 1,89 ←
Индекс массы тела < 30 кг/м ²	7,23 ± 2,18 ←
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²	10,81 ± 2,62 ←
Курение есть есть	7,82 ± 2,29 ←
Курения нет нет	9,14 ± 2,43 ←
Гипертрофия ЛЖ есть	8,64 ± 2,19
Гипертрофии ЛЖ нет	8,21 ± 2,27
Прием статинов в умеренных /высоких дозах	8,12 ± 2,24
Прием статинов в низких дозах или отсутствует	8,47 ± 2,29
Систолическая дисфункция ЛЖ есть	8,72 ± 2,38
Систолической дисфункции ЛЖ нет	8,19 ± 2,42
Диастолическая дисфункция ЛЖ есть	8,57 ± 2,09
Диастолической дисфункции ЛЖ нет	8,20 ± 2,25

Продолжение таблицы 4.3

Стенокардия ФК II		8,04 ± 2,27	←
Стенокардия ФК III		8,78 ± 1,68	←
Прием препаратов инсулина есть		8,48 ± 2,27	
Приема препаратов инсулина нет		7,29 ± 2,19	
ТКИМ общей сонной артерии > 1мм справа или слева	есть	8,98 ± 2,37	←
	нет	7,94 ± 2,22	←
Вазодилататорный ответ в пробе с РГ отсутствует или извращенный	есть	8,86 ± 2,18	←
	нет	8,04 ± 2,15	←
Связь стенокардии с эмоциями есть		8,52 ± 2,32	
Связи стенокардии с эмоциями нет		8,30 ± 1,94	
Связь стенокардии с приемом пищи, холодом	есть	8,92 ± 2,07	←
	нет	7,83 ± 1,97	←
Приступы стенокардии ночью / в покое есть		9,11 ± 2,31	←
Приступов стенокардии ночью / в покое нет		7,79 ± 2,34	←

Примечания: 1) стрелками указаны достоверные различия между показателями, $p < 0,05$; 2) ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, РГ – реактивная гиперемия.

Содержание интерлейкина-6 оказалось значимо более высоким ($p < 0,05$) при значениях гликированного гемоглобина $\geq 7\%$ в сравнении с его уровнями $< 7\%$; при величинах индекса НОМА-IR ≥ 4 в сравнении с его меньшими значениями; при наличии ожирения в сравнении с его отсутствием; у курящих в сравнении с некурящими. Достоверно более высокими концентрации интерлейкина-6 также оказались среди больных со стенокардией ФК III в сравнении с ФК II; при наличии утолщения комплекса интима-медиа ОСА в сравнении с его нормальной толщиной; при отсутствии или извращенном вазодилататорном ответе в пробе с реактивной гиперемией в сравнении с наличием вазодилататорного ответа в этой пробе; при наличии связи стенокардии с приемом пищи и выходом на холодный воздух в сравнении с

отсутствием такой связи; при наличии ангиальных эпизодов ночью / в покое в сравнении с отсутствием таких эпизодов, все $p < 0,05$.

Среди 66 больных, которым выполняли исследование уровней интерлейкина-6, величины этого показателя, превышающие его медиану, отмечены у 27 (40,9%) больных. Некоторые данные анализа частоты выявления более высоких его значений представлен на рисунке 4.3.

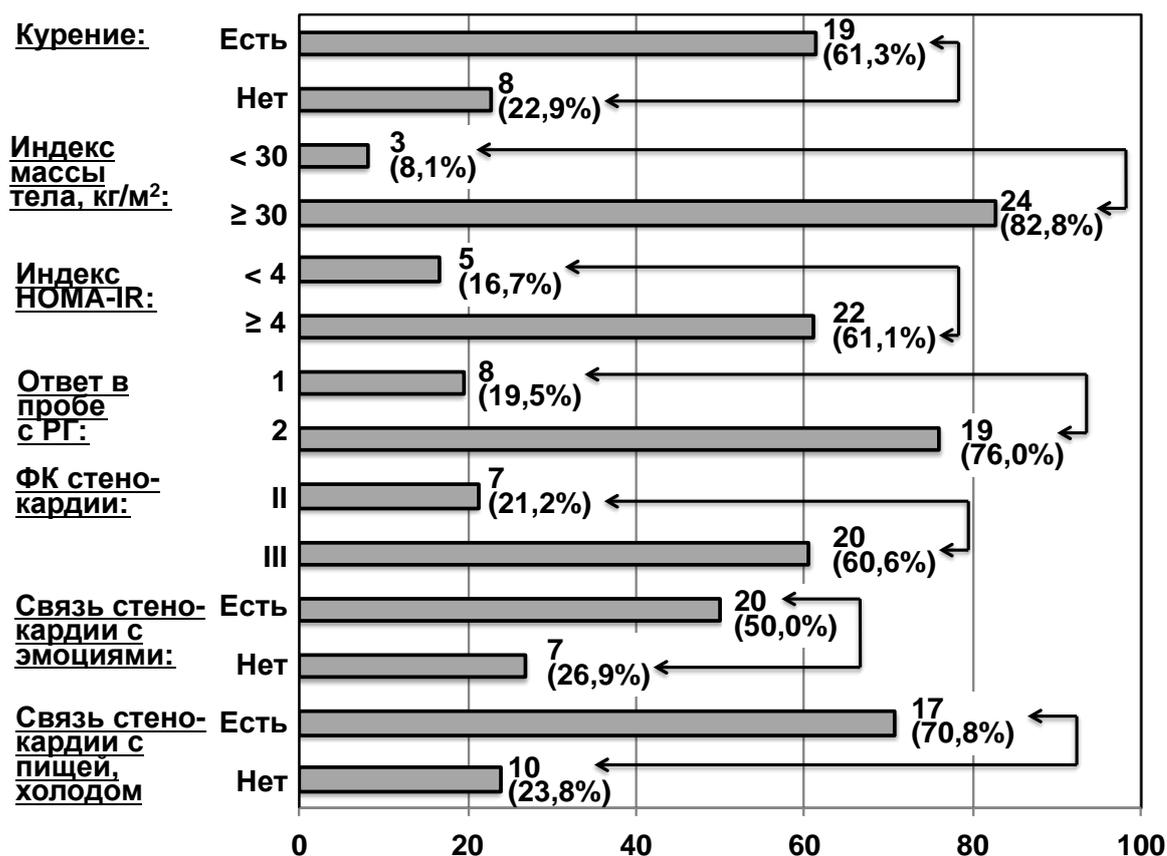


Рисунок 4.3 – Частота выявления более высоких уровней интерлейкина-6 в различных подгруппах больных со стенокардией и СД 2 типа (абс., %)

Примечания: 1) стрелками указаны достоверные различия между группами при $p < 0,05$; 2) ответ плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (РГ): 1 – вазодилатация, 2 – отсутствие вазодилатации или вазоконстрикция (извращенный ответ).

Как показано на рисунке 4.3, частота обнаружения более высоких концентраций интерлейкина-6 была статистически значимо выше среди курящих в сравнении с некурящими (61,3 % против 22,9 %); при наличии

ожирения в сравнении с его отсутствием (82,8 % против 8,1 %); при более высокой инсулинорезистентности в сравнении с менее высокой (61,1 % против 16,7 %); при патологическом ответе плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией в сравнении с вазодилаторным ответом (76,0 % против 19,5 %); при ФК стенокардии III в сравнении с ФК II (60,6 % против 21,2 %); при наличии связи стенокардии с эмоциями в сравнении с отсутствием такой связи (50,0 % против 26,9 %); при связи ангиальных эпизодов с приемом пищи и/или выходом на холодный воздух в сравнении с отсутствием подобной связи (70,8 % против 23,8 %), все $p < 0,05$.

Уровни антигена фактора Виллебранда в плазме крови определяли у 62 больных стенокардией в сочетании с диабетом, а также у 22 лиц контрольной группы.

В таблице 4.4. показаны средние значения этого показателя в различных подгруппах обследованных. Как видно из этой таблицы, содержание антигена фактора Виллебранда оказалось статистически значимо выше у больных ($239,7 \pm 71,2\%$), чем у здоровых лиц ($179,4 \pm 61,3\%$), $p < 0,05$.

Среди больных концентрации антигена фактора Виллебранда существенно не различались в группах больных разного пола, с разной степенью выраженности инсулинорезистентности, не зависели от наличия гипертрофии и систолической дисфункции ЛЖ, связи стенокардии с приемом пищи, выходом на холодный воздух, а также от наличия ночных эпизодов стенокардии, все $p > 0,05$.

В то же время, содержание антигена фактора Виллебранда оказалось статистически значимо более высоким ($p < 0,05$) у лиц в возрасте 65 лет и старше в сравнении с более молодыми; при давности диабета ≥ 8 лет в сравнении с его меньшей давностью; при значениях гликированного гемоглобина $\geq 7\%$ в сравнении с его уровнями $< 7\%$; при наличии ожирения в сравнении с его отсутствием; у курящих по сравнению с некурящими; при приеме статинов в умеренных или высоких дозах в сравнении с отсутствием их приема или применением их низких дозировок.

Таблица 4.4. Средние уровни антигена фактора Виллебранда у обследованных лиц ($M \pm$ стандартное отклонение)

Группы обследованных	Уровни антигена фактора Виллебранда, %
Здоровые лица	179,4 ± 61,3 ←
Больные со стенокардией и СД 2 типа всего	239,7 ± 71,2 ←
Подгруппы больных со стенокардией:	
Мужчины	231,6 ± 68,4
Женщины	243,5 ± 70,4
Возраст < 65 лет	217,7 ± 62,8 ←
Возраст ≥ 65 лет	266,3 ± 54,6 ←
Давность диабета < 8 лет	204,7 ± 59,5 ←
Давность диабета ≥ 8 лет	287,8 ± 71,9 ←
Гликированный гемоглобин < 7%	221,4 ± 68,3 ←
Гликированный гемоглобин ≥ 7%	260,9 ± 58,2 ←
Индекс НОМА-IR < 4	227,9 ± 78,5
Индекс НОМА-IR ≥ 4	250,0 ± 73,2
Индекс массы тела < 30 кг/м ²	214,3 ± 61,3 ←
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²	268,1 ± 62,1 ←
Курение есть	197,5 ± 61,4 ←
Курения нет	298,7 ± 73,7 ←
Гипертрофия ЛЖ есть	245,3 ± 67,3
Гипертрофии ЛЖ нет	212,4 ± 76,1
Прием статинов в умеренных /высоких дозах	224,9 ± 62,4 ←
Прием статинов в низких дозах или отсутствует	277,9 ± 51,8 ←
Систолическая дисфункция ЛЖ есть	247,3 ± 54,9
Систолической дисфункции ЛЖ нет	234,5 ± 68,9
Диастолическая дисфункция ЛЖ есть	249,4 ± 59,7 ←
Диастолической дисфункции ЛЖ нет	208,5 ± 61,0 ←

Продолжение таблицы 4.4

Стенокардия ФК II		225,7 ± 62,3	←
Стенокардия ФК III		264,3 ± 72,5	←
Прием препаратов инсулина есть		268,5 ± 57,7	←
Приема препаратов инсулина нет		224,1 ± 62,4	←
ТКИМ общей сонной артерии > 1мм	есть	258,9 ± 57,0	←
справа или слева	нет	222,1 ± 63,2	←
Вазодилататорный ответ в пробе с РГ	есть	274,5 ± 71,9	←
отсутствует или извращенный	нет	214,5 ± 63,2	←
Связь стенокардии с эмоциями есть		284,3 ± 59,2	←
Связи стенокардии с эмоциями нет		216,6 ± 64,8	←
Связь стенокардии	есть	249,3 ± 67,8	
с приемом пищи, холодом	нет	230,1 ± 74,9	
Приступы стенокардии ночью / в покое есть		246,9 ± 71,4	
Приступов стенокардии ночью / в покое нет		234,5 ± 69,1	

Примечания: 1) стрелками указаны достоверные различия между показателями, $p < 0,05$; 2) ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, РГ – реактивная гиперемия.

Также достоверно более высокими концентрации антигена фактора Виллебранда оказались среди больных с диастолической дисфункцией ЛЖ в сравнении с ее отсутствием; со стенокардией ФК III в сравнении с ФК II; среди лиц, использующих препараты инсулина в сравнении с теми, кто их не получал; при наличии утолщения комплекса интима-медиа ОСА в сравнении с его нормальной толщиной; при отсутствии или извращенном вазодилататорном ответе в пробе с реактивной гиперемией в сравнении с наличием вазодилататорного ответа в этой пробе; при наличии связи стенокардии с эмоциями, все $p < 0,05$.

Из 62 больных, которым проводили оценку уровней антигена фактора Виллебранда, значения этого маркера эндотелиальной дисфункции,

превышающие величину его медианы, отмечены в 37 (59,7%) наблюдений. На рисунке 4.4. показаны некоторые результаты анализа частоты выявления более высоких значений антигена фактора Виллебранда в отдельных подгруппах больных.

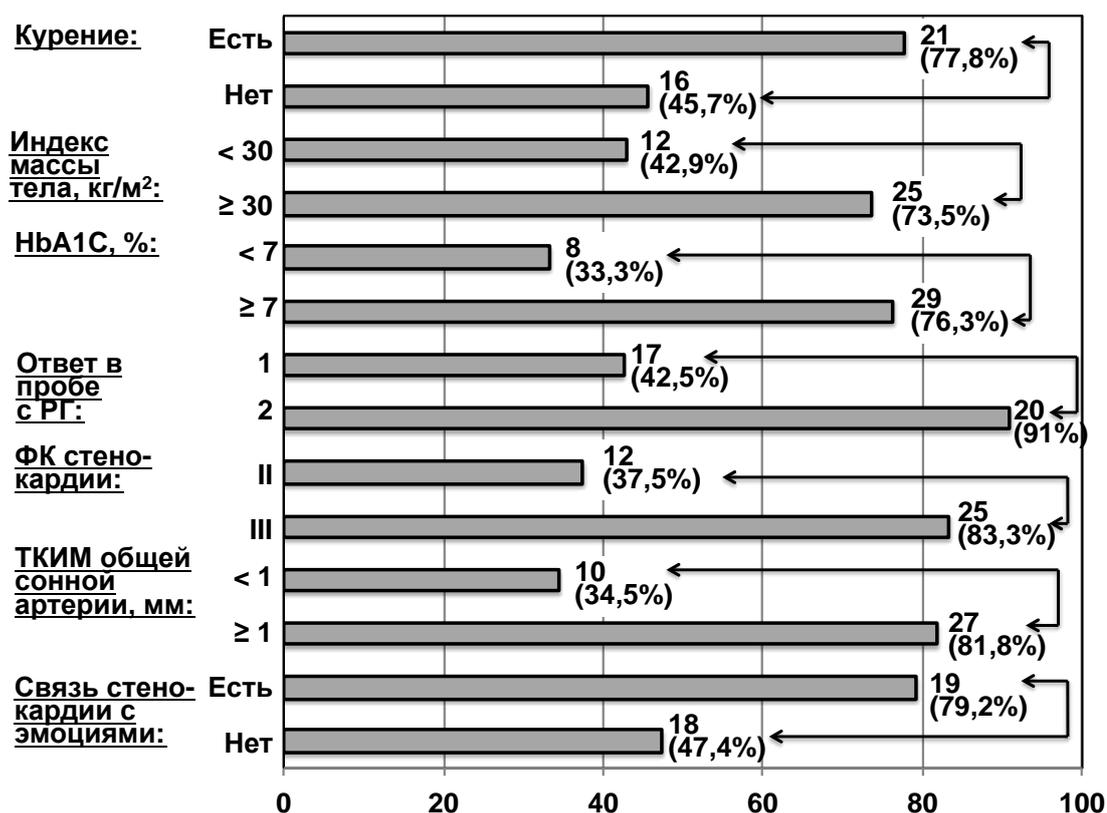


Рисунок 4.4 – Частота выявления более высоких уровней антигена фактора Виллебранда в различных подгруппах больных со стенокардией и СД 2 типа (абс., %)

Примечания: 1) стрелками указаны достоверные различия между группами при $p < 0,05$; 2) НbA1C – гликированный гемоглобин; 3) ответ плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (РГ): 1 – вазодилатация, 2 – отсутствие вазодилатации или вазоконстрикция (извращенный ответ).

Более высокие концентрации антигена фактора Виллебранда достоверно чаще регистрировались среди курящих, чем среди некурящих (77,8% против 45,7%); при наличии ожирения в сравнении с его отсутствием (73,5% против 42,9%); при декомпенсации СД 2 типа в сравнении с его компенсацией (76,3%

против 33,3%); при патологическом ответе плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией в сравнении с вазодилаторным ответом (90,9 % против 42,9 %); при ФК стенокардии III в сравнении с ФК II (83,3% против 37,5%); при утолщении комплекса интима-медиа ОСА в сравнении с отсутствием такого утолщения (81,8% против 34,5%); при связи стенокардии с эмоциями в сравнении с отсутствием такой связи (79,2% против 47,4%), все $p < 0,05$.

Содержание цистатина С в сыворотке крови оценивали у 68 больных и 23 лиц контрольной группы, что представлено в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Средние уровни цистатина С у обследованных лиц ($M \pm$ стандартное отклонение)

Группы обследованных	Уровни цистатина С, мкг/мл
Здоровые лица	0,68 ± 0,19
Больные со стенокардией и СД 2 типа всего	1,24 ± 0,32
Подгруппы больных со стенокардией:	
Мужчины	1,25 ± 0,26
Женщины	1,24 ± 0,30
Возраст < 65 лет	1,17 ± 0,31
Возраст ≥ 65 лет	1,31 ± 0,28
Давность диабета < 8 лет	1,06 ± 0,27
Давность диабета ≥ 8 лет	1,39 ± 0,18
Гликированный гемоглобин < 7%	1,18 ± 0,25
Гликированный гемоглобин ≥ 7%	1,29 ± 0,29
Индекс НОМА-IR < 4	1,14 ± 0,18
Индекс НОМА-IR ≥ 4	1,36 ± 0,28
Индекс НОМА-В < 60	1,40 ± 0,29
Индекс НОМА-В ≥ 60	1,11 ± 0,20

Продолжение таблицы 4.5

Индекс массы тела < 30 кг/м ²		1,28 ± 0,31	
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²		1,20 ± 0,28	
Диабетическая нефропатия есть		1,42 ± 0,25	←
Диабетической нефропатии нет		1,08 ± 0,19	
СКФ < 30 мл/мин		1,59 ± 0,21	←
СКФ ≥ 30 мл/мин		0,93 ± 0,23	
Систолическая дисфункция ЛЖ есть		1,46 ± 0,17	←
Систолической дисфункции ЛЖ нет		1,13 ± 0,26	
Диастолическая дисфункция ЛЖ есть		1,29 ± 0,33	
Диастолической дисфункции ЛЖ нет		1,12 ± 0,32	
Стенокардия ФК II		1,16 ± 0,19	←
Стенокардия ФК III		1,38 ± 0,21	
Прием препаратов инсулина есть		1,29 ± 0,28	
Приема препаратов инсулина нет		1,21 ± 0,32	
ТКИМ общей сонной артерии > 1мм справа или слева	есть	1,42 ± 0,23	←
	нет	1,18 ± 0,20	
Вазодилататорный ответ в пробе с РГ отсутствует или извращенный	есть	1,39 ± 0,19	←
	нет	1,14 ± 0,25	
Связь стенокардии с эмоциями есть		1,40 ± 0,26	←
Связи стенокардии с эмоциями нет		1,17 ± 0,21	
Связь стенокардии с приемом пищи, холодом	есть	1,29 ± 0,30	
	нет	1,21 ± 0,32	
Приступы стенокардии ночью / в покое есть		1,44 ± 0,28	←
Приступов стенокардии ночью / в покое нет		1,16 ± 0,30	

Примечания: 1) стрелками указаны достоверные различия между показателями, $p < 0,05$; 2) ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, РГ – реактивная гиперемия.

Содержание цистатина С было достоверно выше у больных со стенокардией в сочетании с диабетом ($1,24 \pm 0,32$ мкг/мл), чем у здоровых лиц ($0,68 \pm 0,19$ мкг/мл), $p < 0,05$. Среди больных уровни этого параметра существенно не зависели от их пола и возраста, давности СД 2 типа, уровня гликированного гемоглобина, индекса массы тела, наличия гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ, приема статинов и препаратов инсулина, связи ангиальных эпизодов с приемом пищи и выходом на холодный воздух, все $p > 0,05$.

Однако, содержание цистатина С оказалось отчетливо выше ($p < 0,05$) при давности диабета ≥ 8 лет в сравнении с его меньшей давностью; при величинах индекса НОМА-IR ≥ 4 в сравнении с его меньшими значениями; при уровнях индекса НОМА-B < 60 в сравнении с величинами ≥ 60 ; при наличии диабетической нефропатии в сравнении с ее отсутствием; при значительном снижении функции почек по сравнению с ее нормальными значениями или умеренным снижением. Достоверно более высокими уровни цистатина С были при наличии систолической дисфункции ЛЖ в сравнении с нормальными или промежуточными ее уровнями; среди больных со стенокардией ФК III в сравнении с ФК II; при наличии утолщения комплекса интима-медиа ОСА в сравнении с его нормальной толщиной; при отсутствии или извращенном вазодилаторном ответе в пробе с реактивной гиперемией в сравнении с наличием вазодилаторного ответа в этой пробе; при наличии связи стенокардии с эмоциями в сравнении с отсутствием такой связи; при наличии ангиальных эпизодов ночью / в покое в сравнении с отсутствием таких эпизодов, все $p < 0,05$.

Среди 68 больных, которым выполняли исследование уровней цистатина С, величины этого параметра, превышающие его медиану, отмечены у 44 (64,7%) больных. Результаты анализа частоты выявления более высоких его значений представлен на рисунке 4.5.

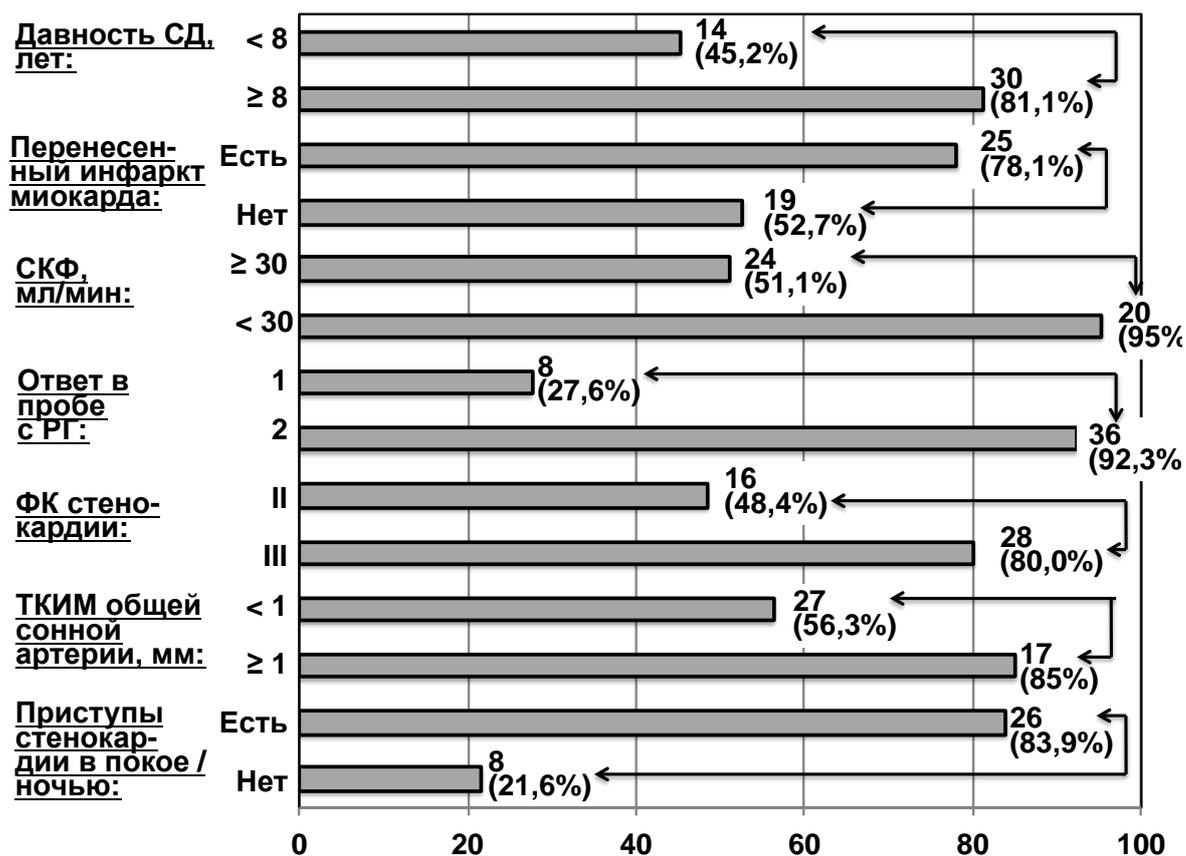


Рисунок 4.5 – Частота выявления более высоких уровней цистатина С в различных подгруппах больных со стенокардией и СД 2 типа (абс., %)

Примечания: 1) стрелками указаны достоверные различия между группами при $p < 0,05$; 2) ответ плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (РГ): 1 – вазодилатация, 2 – отсутствие вазодилатации или вазоконстрикция (извращенный ответ).

Как видно из рисунка 4.5, частота обнаружения более высоких концентраций цистатина С была достоверно больше при давности диабета ≥ 8 лет, чем при его меньшей продолжительности (81,1% против 45,2%); при наличии в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда в сравнении с его отсутствием (78,1% против 52,7%); при значительном снижении функции почек в сравнении с нормальными или умеренно сниженными ее значениями (95,2% против 51,1%); при патологическом ответе плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией в сравнении с вазодилаторным ответом (92,3% против 27,6%); при ФК стенокардии III в сравнении с ФК II (80,0% против

48,4%); при утолщении комплекса интима-медиа ОСА в сравнении с отсутствием такого утолщения (85,0% против 56,3%); при наличии приступов стенокардии в покое / ночью в сравнении с отсутствием таких эпизодов (83,9% против 21,6%), все $p < 0,05$.

Далее на основании выполненных клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений и с учетом результатов проспективного наблюдения за больными был проведен анализ для выделения факторов, которые продемонстрировали бы статистически значимую связь с прогрессированием у них ангинального синдрома. Для этого среди общей группы лиц со стабильной стенокардией и СД 2 типа были выделены такие, у которых в ходе наблюдения имели место периоды с существенным нарастанием степени выраженности стенокардии (повышение ее ФК на 1 или более и/или госпитализация по поводу усиления / декомпенсации ангинальных проявлений и/или возникновение необходимости в коронарной реваскуляризации вследствие нарастания симптомов стенокардии). Таких лиц оказалось 76 (55,1%).

При анализе с использованием критерия ϕ – углового преобразования Фишера (с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности), а также критерия χ^2 Пирсона, выявлено наличие связи между риском прогрессирования ангинального синдрома, с одной стороны, и следующими факторами, с другой стороны: мужским полом ($\phi = 2,433$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 5,84$, $p < 0,01$); курением ($\phi = 2,424$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 5,61$, $p < 0,05$); наличием дислипидемии ($\phi = 2,409$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 5,32$, $p < 0,05$); уровнями индекса НОМА-IR ($\phi = 2,385$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 5,08$, $p < 0,05$); толщиной комплекса интима-медиа ОСА ($\phi = 2,241$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,74$, $p < 0,05$); особенностями ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ($\phi = 2,229$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,63$, $p < 0,05$); уровнями высокочувствительного С-реактивного белка ($\phi = 2,203$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,57$, $p < 0,05$) и цистатина С ($\phi = 2,116$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,41$, $p < 0,05$). Подобной связи с другими оанализированными клинико-

лабораторными и инструментальными параметрами больных, включая возраст, индекс массы тела, особенности течения СД 2 типа, перенесенный инфаркт миокарда, особенности эхокардиографического исследования и ХМ ЭКГ, особенности лекарственной терапии – выявлено не было, все $p > 0,05$.

Таким образом, критериями прогнозирования прогрессирования ангинального синдрома у больных со стабильной стенокардией и СД 2 типа явились: мужской пол, курение, дислипидемия с величинами холестерина ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л, уровни индекса НОМА-IR $\geq 4,0$, толщина комплекса интима-медиа ОСА ≥ 1 мм, отсутствие вазодилаторного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, повышенные уровни высокочувствительного С-реактивного белка и цистатина С.

В качестве примера корректного прогнозирования повышенного риска прогрессирования ангинального синдрома приводим описание случая.

Под наблюдением клиники находится больной Н., 64 лет, страдающий СД 2 типа более 12 лет, курящий (14 пачко-лет), служащий. В течение последних 6 лет имеет артериальную гипертонию (АД в пределах 150-170 / 85-100 мм рт.ст.), которая достаточно успешно контролируется приёмом гипотензивных препаратов. Около 4 лет отмечает давящие и сжимающие боли за грудиной при физической нагрузке уровня ФК II стенокардии, временами отмечает ангинальные эпизоды и при эмоциональных переживаниях, после приёма пищи, при выходе на холодный воздух. Ночных эпизодов ангинальных болей нет. У матери больного имеются СД 2 типа и артериальная гипертония; отец умер от инсульта в возрасте 55 лет. Приверженность к выполнению врачебных рекомендаций, включая немедикаментозные (за исключением рекомендации по отказу от курения) и медикаментозные, у больного достаточно высокая. Постоянно получает телмисартан, спиронолактон, аторвастатин (20 мг/сут.), ацетилсалициловую кислоту, нитраты пролонгированного действия, метформин. Индекс массы тела – 33,4 кг/м². Консультация офтальмолога – диабетическая непролиферативная ретинопатия, 2 стадии; консультация невролога – диабетическая периферическая

полинейропатия с нарушениями болевой и температурной чувствительности стоп.

Обследован: глюкоза крови натощак – 9,4 ммоль/л; гликированный гемоглобин – 8,2 ммоль/л; холестерин ЛПНП – 5,2 ммоль/л; триглицериды – 1,9 ммоль/л; инсулин – 15,8 мкЕд/л; индекс НОМА-IR – 5,4; индекс НОМА-B – 51; СКФ – 78 мл/мин/1,73 м²; данные общеклинических и других биохимических исследований крови – без особенностей. Альбуминурия 0,14 г/сут. АД – 140 / 85 мм рт.ст., ЧСС в покое – 88 уд./мин. Электрокардиографически – ритм синусовый, 92 в минуту, гипертрофия ЛЖ. Эхокардиографически – размеры и объемы ЛЖ не изменены, имеется концентрическая гипертрофия ЛЖ и его диастолическая дисфункция по 1 типу (с нарушением расслабления); небольшая дилатация левого предсердия (поперечный размер 4,3 см), ФВ ЛЖ – 65%. При ХМ ЭКГ – ритм синусовый, нечастая мономорфная наджелудочковая и мономорфная желудочковая экстрасистолия, 4 эпизода депрессии сегмента ST, совпадающие по времени с ангинозными эпизодами, суммарной продолжительностью 46 минут за период регистрации. При ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий – толщины комплекса интима-медиа ОСА слева – 1,62 мм, справа – 1,54 мм. При выполнении пробы с реактивной гиперемией исходно диаметр плечевой артерии – 3,74 мм (индекс резистивности – 0,93), через 15 секунд после компрессии – 3,72 мм (индекс резистивности – 0,92), через 90 секунд – 3,70 мм (индекс резистивности – 0,91); констатировано отсутствие нормального вазодилататорного ответа. Уровни высокочувствительного С-реактивного белка – 8,2 МЕ/л (> медианы), TNF- α – 7,6 пг/мл (< медианы), интерлейкина-6 – 9,4 пг/мл (< медианы), антигена фактора Виллебранда – 294,6% (> медианы), цистатина С – 1,24 мкг/мл (< медианы).

Клинический диагноз: СД 2 типа, среднетяжелое течение, декомпенсация, диабетическая нефропатия (хроническая болезнь почек 1 стадии), диабетическая непролиферативная ретинопатия, диабетическая периферическая полинейропатия. ИБС, стенокардия ФК II,

атеросклеротический кардиосклероз, СН0, сохранная систолическая функция ЛЖ.

На основании представленных выше критериев, с учетом мужского пола больного, наличия курения, дислипидемии, повышенных уровней индекса НОМА-IR, диагностированного утолщения комплекса интима-медиа ОСА, выявленного нарушения вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, повышенного уровня высокочувствительного С-реактивного белка у больного констатирован высокий риск прогрессирования ангинального синдрома (и симптоматики ИБС в целом). Несмотря на предпринятые меры (усиление контроля артериальной гипертензии и гипергликемии, удвоение дозы статина, добавление к лечению дапаглифлозина, верапамила пролонгированного действия и клопидогреля), в течение ближайших 6 месяцев отмечено постепенное нарастание выраженности ангинального синдрома (с увеличением ФК стенокардии до III), а в последующем – развитие эпизода нестабильной стенокардии с госпитализацией и выполнением urgentного коронарного стентирования (левой передней нисходящей и правой коронарной артерии).

В завершение данной главы можно сделать такие обобщения:

✓ Среди больных со стабильной стенокардией в сочетании с СД 2 типа статистически значимо более высокими в сравнении с группой контроля оказались уровни высокочувствительного С-реактивного белка, TNF- α , интерлейкина-6, антигена фактора Виллебранда и цистатина С.

✓ Значения этих показателей, являющихся маркерами хронического воспаления, протромботического риска и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза существенно зависели от особенностей диабета, параметров структуры и функции ЛЖ, функции эндотелия, проводимого лечения и особенностей ангинального синдрома.

✓ Установленные связи изученных биомаркеров с одной стороны, с давностью и компенсацией СД 2 типа, индексами НОМА-IR и НОМА-В, гипертрофией, систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, толщиной

комплекса интима-медиа ОСА, реакцией плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, наличием и выраженностью диабетической нефропатии, с другой стороны, отражают важность присущих диабету хронической гипергликемии, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и других неблагоприятных метаболических изменений в прогрессировании макро- и микрососудистых осложнений диабета, эндотелиальной дисфункции, и ИБС в целом.

✓ Выявленные разнообразные связи биомаркеров с такими характеристиками, как ФК стенокардии, зависимость ангинальных проявлений от эмоций, приёма пищи и выхода на холодный воздух, а также их возникновение в покое / ночью, иллюстрируют многофакторность патогенеза ангинального синдрома у лиц с сочетанием ИБС и диабета, а также обосновывают необходимость дифференцированного использования для его преодоления антиангинальных средств с разными механизмами действия, в т.ч. в комбинациях.

✓ Разработанные и обоснованные, с учетом проспективного наблюдения, критерии прогнозирования ангинального синдрома у данной категории больных наряду с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (пол, курение, дислипидемия) включают значения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, толщину комплекса интима-медиа ОСА, характер изменения плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией, уровни высокочувствительного С-реактивного белка и цистатина С. Комплексная оценка перечисленных параметров может использоваться для улучшения лечебной тактики у лиц с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа.

ГЛАВА 5

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЛИЦ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Несмотря на использование оптимальной медикаментозной вазо-, кардиопротекторной и антитромботической терапии, а также адекватных реваскуляризационных подходов, не менее чем у 1/3 больных с хронической ИБС сохраняются клинические проявления стенокардии, требующие планового назначения антиангинальных средств, нередко в различных комбинациях. Доля лиц, нуждающихся в применении таких препаратов, еще более высока среди больных с ИБС при ее сочетании с СД 2 типа. Признается, что присущие реальной клинической практике сложности, такие как невысокая приверженность к выполнению рекомендаций врача по регулярному приему вазопротекторных препаратов, наличие сопутствующих заболеваний и экономических проблем, ограничивающих доступ к полноценному, в т.ч. реваскуляризационному лечению еще более увеличивают долю больных с хронической ИБС и СД 2 типа, которым необходимо назначение антиангинальных препаратов. Некоторые исследователи полагают, что в повседневной практике не менее 50-60% таких лиц могут нуждаться в плановом применении антиангинальных лекарственных средств.

Достигнутые за последнее десятилетие существенные успехи в улучшении тактики органопротекции и реваскуляризации при сочетании хронической ИБС с СД 2 типа рассматриваются как весомые достижения клиники внутренних болезней. В то же время, изучению вопросов антиангинального лечения у лиц как с хронической ИБС в целом, так и при ее комбинации с СД 2 типа, в частности, уделялось существенно меньше внимания. Имеющиеся серьезные и аргументированные данные в современной литературе достаточно ограничены, рандомизированные исследования

единичны, подходы к выбору конкретных режимов терапии дискуссионны. Все это обосновывает актуальность продолжения научного поиска в этой сфере.

В настоящей главе представлены данные о применении различных режимов антиангинальной терапии у лиц со стабильной стенокардией в сочетании с СД 2 типа. При проспективном наблюдении антиангинальные препараты назначались 104 больным. На рисунке 5.1 представлена частота использования различных классов этих лекарственных средств.

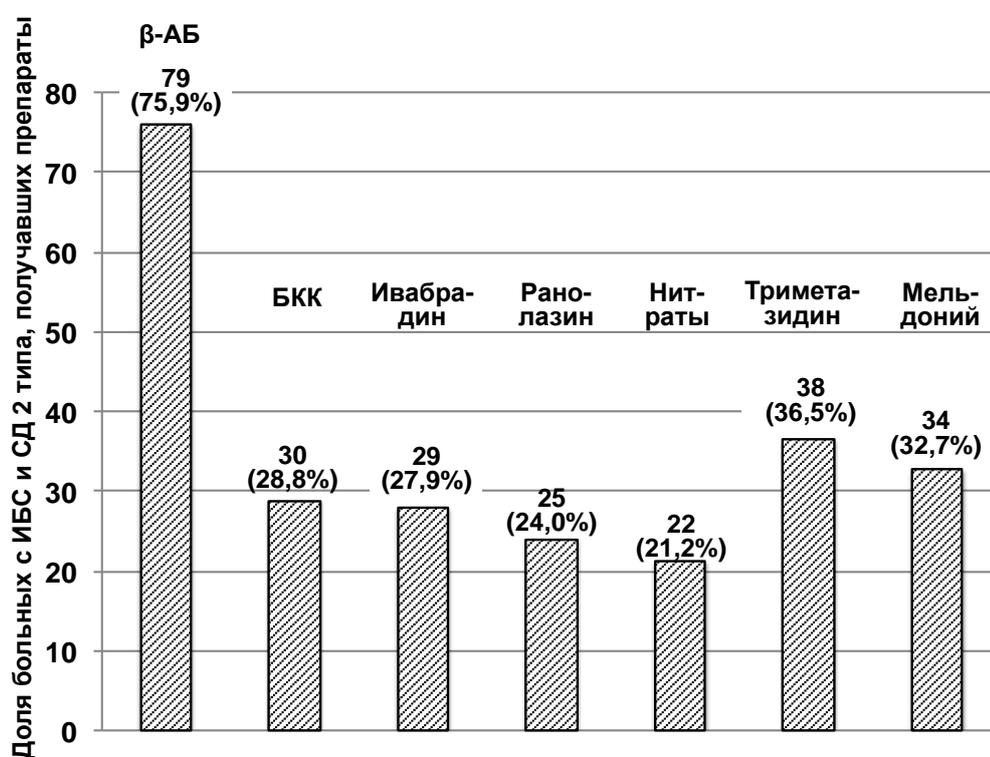


Рисунок 5.1 – Частота применения различных классов антиангинальных препаратов среди 104 больных с хронической ИБС и СД 2 типа.

Примечание. БКК – блокаторы кальциевых каналов.

Как видно из этого рисунка, в процессе лечения β -АБ использовались в 79 (75,9%) случаях, в т.ч. β -АБ с вазодилатирующим эффектом (карведилол или небиволол) – в 32 (30,8%), другие представители этого класса (бисопролол, метопролол) – в 47 (46,1%), блокаторы кальциевых каналов – в 30 (28,8%), блокатор f -каналов синусового узла – ивабрадин (только при синусовом ритме) – в 29 (27,9%), ингибитор позднего потока ионов натрия в миокардиоциты –

ранолазин – в 25 (24,0%), нитраты продленного действия – в 22 (21,2%), метаболический модулятор – триметазидин – в 38 (36,5%), миокардиальный цитопротектор – мельдоний – в 34 (32,7%) случаях. Продолжительность применения этих препаратов составляла не менее 16 недель. Средние дозы отдельных представителей перечисленных классов лекарственных средств к 16 неделе наблюдения приведены в таблице 5.1.

Таблица 5.1. Средние дозы использовавшихся антиангинальных средств к 16 неделе наблюдения (M ± стандартное отклонение)

Препарат	Доза (мг/сут)	Препарат	Доза (мг/сут)
Карведилол	39,7 ± 9,9	Изосорбида динитрат	45,7 ± 12,8
Небиволол	7,6 ± 2,3		
Бисопролол	9,3 ± 3,4	Ивабрадин	12,4 ± 3,1
Метопролол	86,3 ± 32,5	Ранолазин	1780 ± 230
Амлодипин	9,1 ± 1,7	Триметазидин	73,2 ± 12,4
Верапамил	385,3 ± 49,6	Мельдоний	485,3 ± 125,1

Как видно из таблицы 5.1, применявшиеся дозы всех обсуждаемых препаратов были достаточно высоки и соответствовали рекомендуемым для применения у больных с ИБС / стенокардией.

Всем наблюдавшимся больным для эффективного контроля синдрома стабильной стенокардии требовалось назначение различных комбинаций из нескольких антиангинальных лекарственных средств. В среднем к 16 неделе наблюдения больные принимали по $2,43 \pm 0,32$ наименования антиангинальных препаратов. На рисунке 5.2. показано распределение больных по количеству используемых антиангинальных средств. Как видно из рисунка, комбинации из 2 антиангинальных препаратов применялись в 71 (68,3%) наблюдении, из 3 препаратов – в 17 (16,3%) и из 4 препаратов – в 16 (15,4%).

Количество антиангинальных препаратов

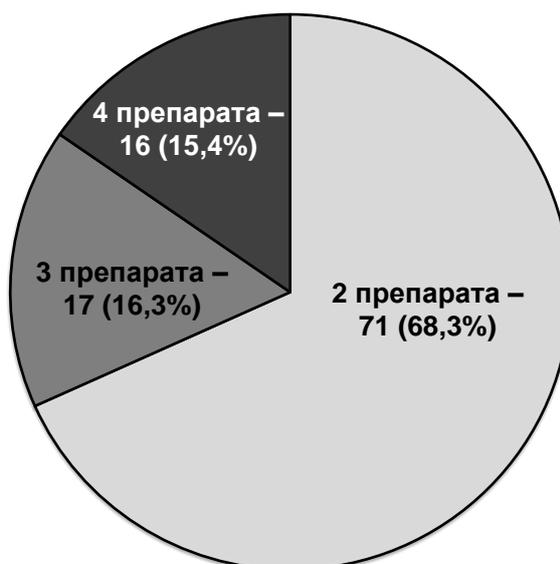


Рисунок 5.2 – Количество антиангинальных препаратов, используемых у больных со стабильной стенокардией и СД 2 типа на 16 неделе наблюдения.

Проводимое лечение обеспечивало получение достаточно быстрого, отчетливого и стабильного антиангинального эффекта. Так, средние уровни ФК стенокардии за период наблюдения достоверно снизились с $2,37 \pm 0,42$ до $1,19 \pm 0,13$ ($p < 0,05$). Значимое уменьшение клинических проявлений стенокардии было достигнуто уже через 2 недели от начала лечения у 72 (69,2%), а через 4 недели – у 93 (89,4%) человек.

Антиангинальная терапия в целом удовлетворительно переносилась. Побочные эффекты, умеренные по выраженности и не требовавшие отмены препаратов, были отмечены у 7 больных, принимавших β -АБ (мышечная слабость, утомляемость, атриовентрикулярная блокада I степени), у 2 – блокаторы кальциевых каналов (приливы, отечность голеней), у 2 – ивабрадин (брадикардия), у 2 – ранолазин (головокружение, тошнота), у 1 – триметазидин (диарея), и у 1 – мельдоний (тошнота). В 4 случаях приема нитратов из-за развития побочных эффектов (головная боль) потребовалась их отмена, еще в 3 случаях – снижение их дозировки.

Результаты применения антиангинального лечения для общей группы из 104 больных на протяжении 16 недель представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Результаты 16 недель лечения для всех 104 больных (M ± стандартное отклонение, дельта и медиана дельты)

Показатели	До лечения	Через 16 недель	p	Δ	Ме Δ
ФК стенокардии	2,37 ± 0,42	1,19 ± 0,13	< 0,05	- 1,23 ± 0,21	- 1,0
Гликозилированный гемоглобин, %	7,73 ± 1,61	6,91 ± 1,54	< 0,05	- 0,89 ± 0,22	- 0,9
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4 ± 5,9	27,9 ± 4,5	NS	- 1,32 ± 0,34	- 1,2
Альбуминурия, г/сут *	0,41 ± 0,08	0,33 ± 0,09	NS	- 0,08 ± 0,03	- 0,1
Индекс ММЛЖ, г/м ²	139,6 ± 21,2	134,5 ± 17,4	NS	- 5,3 ± 0,7	- 5,0
ТКИМ ОСА, мм	1,42 ± 0,27	1,24 ± 0,19	< 0,05	- 0,18 ± 0,05	- 0,15

Примечания: 1) * – для лиц с диабетической нефропатией; 2) NS – различия до и через 16 недель незначимы, $p > 0,05$; 3) ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа.

Как видно из таблицы 5.2, проводимая терапия способствовала достижению целого ряда позитивных эффектов, включая уменьшение ангинального синдрома, благоприятные метаболические и органопротекторные изменения. Так, отмечено статистически значимое уменьшение ФК стенокардии с $2,37 \pm 0,42$ до $1,19 \pm 0,13$, снижение уровней гликозилированного гемоглобина с $7,73 \pm 1,61$ % до $6,91 \pm 1,54$ % и индекса толщины комплекса интима-медиа ОСА с $1,42 \pm 0,27$ мм до $1,24 \pm 0,19$ мм, все $p < 0,05$. Кроме того, отмечена также тенденция к уменьшению средних величин индекса массы тела, альбуминурии (для лиц, имевших диабетическую нефропатию) и индекса массы миокарда ЛЖ, однако различия в сравнении с

исходными величинами оказались недостоверными, $p > 0,05$. Здесь отметим, что все эти благоприятные изменения могли быть связаны и с приемом большими другими органопротекторных препаратов, включая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны, статины, а также с более адекватным контролем гликемии на фоне оптимизации приема сахароснижающих средств. Тем не менее, развитие этих позитивных изменений у лиц, более $\frac{3}{4}$ из которых длительно принимали достаточно высокие дозы β -АБ, является весьма показательным.

С целью оценки связи исходных клинико-лабораторных и инструментальных особенностей больных с результатами антиангинального лечения среди этих 104 лиц были выделены те, у которых имела место более значительная степень выраженности антиангинальных и органопротекторных эффектов, а также благоприятных метаболических изменений, при отсутствии побочных эффектов лечения (с улучшением не менее 3 из анализируемых параметров не менее чем на 1 медиану от Δ соответствующих изменений). В целом, таких больных оказалось 69 (66,3%).

Далее анализ результатов лечения представлен отдельно по группам антиангинальных препаратов.

β -АБ получали 79 больных. Представилось важным провести сравнение эффективности и переносимости двух вариантов β -АБ – таких, которые обладали дополнительной вазодилатирующей активностью (карведилол, небиволол – этих лиц было 32) и β -АБ без подобной активности (бисопролол, метопролол, их получали 47 больных). Результаты сравнительной оценки представлены на рисунке 5.3. Как видно из рисунка, β -АБ с вазодилатирующей активностью обеспечивали значительно более выраженные органопротекторные и благоприятные метаболические эффекты, чем β -АБ без вазодилатирующих свойств, при сравнимой степени антиангинального действия. Так, если степень уменьшения ФК стенокардии (выраженного на рисунке в виде величины Δ) существенно не различалась, то выраженность снижения гликозилированного гемоглобина, альбуминурии, индекса массы

тела, индекса массы миокарда ЛЖ и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии оказалась статистически значимо больше для вазодилатирующих β -АБ (все $p < 0,05$).

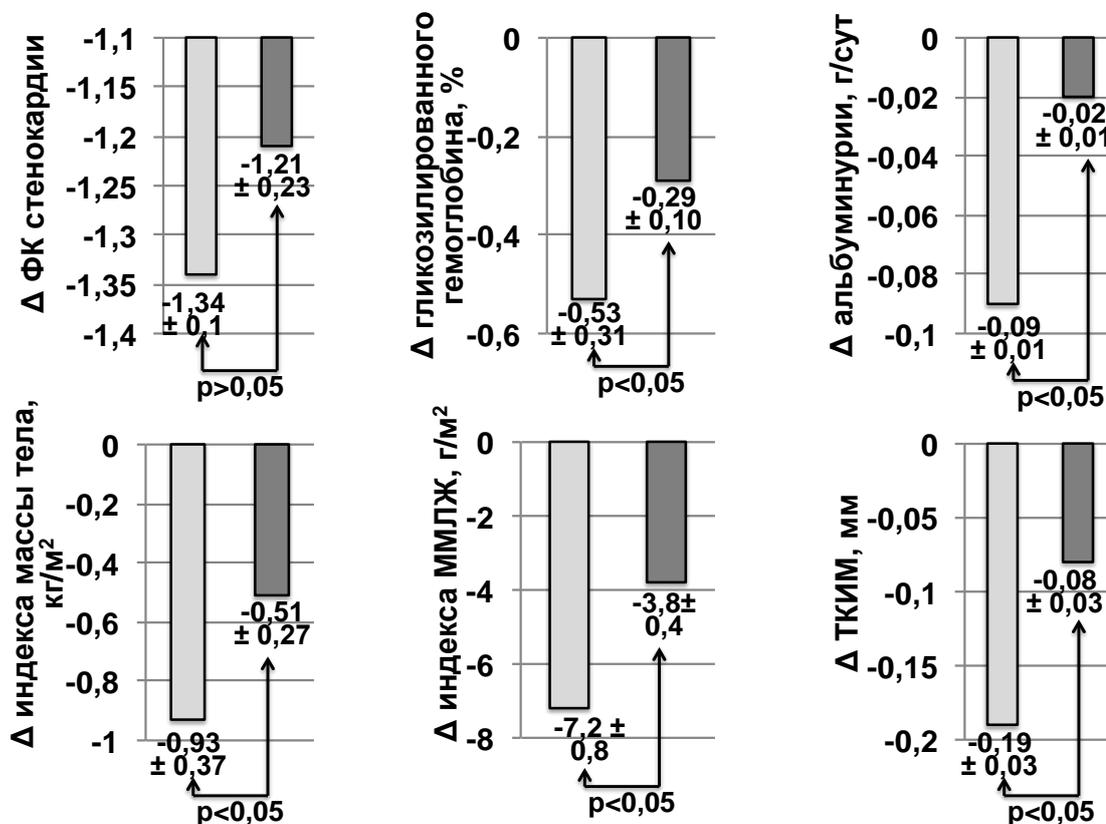


Рисунок 5.3 – Сравнительная характеристика эффектов β -АБ с вазодилатирующей активностью (светлые столбики) и β -АБ без вазодилатирующих свойств (темные столбики) ($M \pm$ стандартное отклонение)

Примечание. ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

Полученные данные о более благоприятных эффектах β -АБ с вазодилатирующей активностью послужили основанием для более детального анализа результатов применения этой группы препаратов, что представлено в таблице 5.3. Как видно из таблицы, использование β -АБ с вазодилатирующей активностью ассоциировалось с достоверным уменьшением ФК стенокардии (с $2,45 \pm 0,43$ до $1,17 \pm 0,11$; $p < 0,01$), альбуминурии (с $0,42 \pm 0,07$ до $0,31 \pm 0,09$ г/сут; $p < 0,05$) и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (с $1,44 \pm 0,25$ до $1,25 \pm 0,17$ мм; $p < 0,05$). Кроме того, отмечена также тенденция

к снижению уровней гликозилированного гемоглобина (на - $0,53 \pm 0,41\%$), индекса массы тела (на - $0,93 \pm 0,37 \text{ кг/м}^2$) и индекса массы миокарда ЛЖ (на - $7,2 \pm 0,8 \text{ г/м}^2$), однако различия в сравнении с исходными величинами этих показателей были недостоверными, все $p > 0,05$.

Таблица 5.3. Результаты 16 недель наблюдения для 32 больных, получавших лечение, включающее β -АБ с вазодилатирующей активностью (M \pm стандартное отклонение, дельта и медиана дельты)

Показатели	До лечения	Через 16 недель	p	Δ	Me Δ
ФК стенокардии	$2,45 \pm 0,43$	$1,17 \pm 0,11$	$< 0,01$	$- 1,34 \pm 0,10$	- 1
Гликозилированный гемоглобин, %	$7,51 \pm 1,50$	$6,97 \pm 1,62$	NS	$- 0,53 \pm 0,41$	- 0,4
Индекс массы тела, кг/м^2	$28,6 \pm 5,2$	$27,8 \pm 4,6$	NS	$- 0,93 \pm 0,37$	- 1,0
Альбуминурия, г/сут *	$0,42 \pm 0,07$	$0,31 \pm 0,09$	$< 0,05$	$- 0,09 \pm 0,01$	- 0,11
Индекс ММЛЖ, г/м^2	$142,8 \pm 20,4$	$134,0 \pm 26,1$	NS	$- 7,2 \pm 0,8$	- 6,9
ТКИМ ОСА, мм	$1,44 \pm 0,25$	$1,25 \pm 0,17$	$< 0,05$	$- 0,19 \pm 0,03$	- 0,2

Примечания: 1) * – для лиц с диабетической нефропатией; 2) NS – различия до и через 16 недель незначимы, $p > 0,05$; 3) ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

Среди больных, получавших β -АБ с вазодилатирующей активностью, более значительная степень выраженности антиангинального и органопротекторных эффектов в сочетании с благоприятными метаболическими изменениями при отсутствии побочных эффектов лечения была отмечена у 23 (71,9%). При анализе с использованием критерия φ –

углового преобразования Фишера (с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности), а также критерия χ^2 -Пирсона, выявлено наличие связи более высокой эффективности применения β -АБ с вазодилатирующей активностью с наличием у больных артериальной гипертензии ($\phi = 2,417$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 5,97$, $p < 0,01$), выраженной / концентрической гипертрофии ЛЖ ($\phi = 2,271$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,74$, $p < 0,05$), более высоких уровней цистатина С ($\phi = 2,138$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,51$, $p < 0,05$) и нарушенного вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ($\phi = 2,041$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,26$, $p < 0,05$). Подобной связи с другими анализировавшимися клинико-лабораторными и инструментальными параметрами больных, включая возраст, пол, масса тела, индексы НОМА, особенности течения СД 2 типа, перенесенный инфаркт миокарда, ФК стенокардии – выявлено не было, все $p > 0,05$. Таким образом, критериями оптимального выбора β -АБ с вазодилатирующей активностью у лиц со стенокардией и СД 2 типа явились наличие артериальной гипертензии и/или выраженной / концентрической гипертрофии ЛЖ и/или более высоких уровней цистатина С и/или нарушенного вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

Блокаторы кальциевых каналов принимали в течение 16 недель наблюдения 30 больных (среди них 23 получали амлодипин и 7 – верапамил). Результаты применения этого класса препаратов представлены в таблице 5.4. Лечение, включающее блокаторы кальциевых каналов, сопровождалось статистически значимым снижением всех представленных в этой таблице показателей, включая ФК стенокардии (с $2,39 \pm 0,38$ до $1,11 \pm 0,18$), гликозилированный гемоглобин (с $7,63 \pm 1,81$ до $6,77 \pm 1,43$ %), индекс массы тела (с $27,6 \pm 4,4$ до $26,3 \pm 4,2$ кг/м²), альбуминурии (с $0,36 \pm 0,07$ до $0,22 \pm 0,05$ г/сут), индекс массы миокарда ЛЖ (с $144,3 \pm 19,7$ до $135,7 \pm 16,2$ г/м²) и толщину комплекса интима-медиа общих сонных артерий (с $1,43 \pm 0,20$ до $1,21 \pm 0,18$ мм), все $p < 0,05$.

Таблица 5.4 – Результаты 16 недель наблюдения для 30 больных, получавших лечение, включающее блокаторы кальциевых каналов (M ± стандартное отклонение, дельта и медиана дельты)

Показатели	До лечения	Через 16 недель	p	Δ	Me Δ
ФК стенокардии	2,39 ± 0,38	1,11 ± 0,18	< 0,05	- 1,30 ± 0,15	- 1
Гликозилированный гемоглобин, %	7,63 ± 1,81	6,77 ± 1,43	< 0,05	- 0,97 ± 0,19	- 1,0
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6 ± 4,4	26,3 ± 4,2	< 0,05	- 1,45 ± 0,27	- 1,5
Альбуминурия, г/сут *	0,36 ± 0,07	0,22 ± 0,05	< 0,05	- 0,11 ± 0,01	- 0,12
Индекс ММЛЖ, г/м ²	144,3 ± 19,7	135,7 ± 16,2	< 0,05	- 9,1 ± 0,6	- 8,5
ТКИМ ОСА, мм	1,43 ± 0,20	1,21 ± 0,18	< 0,05	- 0,23 ± 0,05	- 0,21

Примечания: 1) * – для лиц с диабетической нефропатией; 2) NS – различия до и через 16 недель незначимы, $p > 0,05$; 3) ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

В группе лиц, принимавших блокаторы кальциевых каналов, более значительная антиангинальная и органопротекторная эффективность лечения была отмечена в 22 наблюдениях (73,3%). Установлено наличие статистически значимой связи более высокой эффективности использования блокаторов кальциевых каналов с наличием у больных периферической и/или вегетативной диабетической нейропатии ($\phi = 2,327$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,17$, $p < 0,05$), нарушенного вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ($\phi = 2,244$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,93$, $p < 0,05$), возраста старше 65 лет ($\phi = 2,163$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,81$; $p < 0,05$) и исходных уровней стенокардии III ФК ($\phi = 1,993$, $p < 0,05$;

$\chi^2= 5,70$; $p < 0,05$). Связи эффективности применения блокаторов кальциевых каналов с иными начальными клинико-лабораторными или инструментальными параметрами больных выявлено не было. Суммируя эти данные, критериями оптимального выбора блокаторов кальциевых каналов явились у лиц со стенокардией и СД 2 типа наличие периферической и/или вегетативной диабетической нейропатии, и/или нарушенного вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, и/или возраста старше 65 лет, и/или исходных уровней стенокардии III ФК.

Блокатор *f*-каналов синусового узла ивабрадин получали в ходе 16-недельного наблюдения 29 больных со стенокардией и СД 2 типа, имевших синусовый ритм. В процессе этого лечения отмечено статистически значимое снижение значений ЧСС– с $82,5 \pm 19,3$ до $64,7 \pm 13,2$ ударов в минуту (средняя степень этого снижения составила $17,3 \pm 5,7$ ударов в минуту). В таблице 5.5 показаны данные о динамике остальных анализировавшихся показателей в процессе наблюдения за этими больными.

Таблица 5.5 – Результаты 16 недель наблюдения для 29 больных, получавших лечение, включающее ивабрадин (М \pm стандартное отклонение, дельта и медиана дельты)

Показатели	До лечения	Через 16 недель	p	Δ	Ме Δ
ФК стенокардии	$2,34 \pm$ 0,42	$1,09 \pm$ 0,21	$< 0,05$	$- 1,30 \pm$ 0,15	- 1
Гликозилированный гемоглобин, %	$7,74 \pm$ 1,46	$6,87 \pm$ 1,25	$< 0,05$	$- 0,91 \pm$ 0,24	- 0,8
Индекс массы тела, кг/м ²	$30,2 \pm$ 7,6	$28,5 \pm$ 6,9	$< 0,05$	$- 1,31 \pm$ 0,29	- 1,4
Альбуминурия, г/сут *	$0,45 \pm$ 0,14	$0,36 \pm$ 0,11	NS	$- 0,07 \pm$ 0,02	- 0,08

Продолжение таблицы 5.5

Индекс ММЛЖ, г/м ²	137,9 ± 22,6	133,4 ± 20,9	NS	- 5,4 ± 0,9	- 5,5
ТКИМ ОСА, мм	1,39 ± 0,23	1,25 ± 0,25	< 0,05	- 0,16 ± 0,04	- 0,14

Примечания: 1) * – для лиц с диабетической нефропатией; 2) NS – различия до и через 16 недель незначимы, $p > 0,05$; 3) ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

Лечение, включавшее ивабрадин, приводило к отчетливому уменьшению ФК стенокардии (с $2,34 \pm 0,42$ до $1,09 \pm 0,21$), гликозилированного гемоглобина (с $7,74 \pm 1,46$ до $6,87 \pm 1,25$ %), индекса массы тела (с $30,2 \pm 7,6$ до $28,5 \pm 6,9$ кг/м²), и толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (с $1,39 \pm 0,23$ до $1,25 \pm 0,25$ мм), все $p < 0,05$. Наряду с этим, на фоне этой терапии отмечено также недостоверное снижение средних значений альбуминурии (на $- 0,07 \pm 0,02$ г/сут) и индекса массы миокарда ЛЖ (на $- 5,4 \pm 0,9$ г/м²), $p > 0,05$.

Среди больных, получавших терапию с использованием ивабрадина, более значительная эффективность лечения наблюдалась в 19 случаях из 29, что составило 65,5%. Анализ с использованием критерия ϕ Фишера и критерия χ^2 Пирсона позволил выявить наличие связи более высокой эффективности использования лечения, включавшего ивабрадин, с возрастом больных ≤ 65 лет ($\phi = 2,515$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 8,02$, $p < 0,01$), наличием у них диабетической ретинопатии и/или нефропатии ($\phi = 2,143$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 7,79$, $p < 0,01$) и избыточной массы тела или ожирения ($\phi = 1,918$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,19$, $p < 0,05$). С остальными изучавшимися особенностями больных связи эффективности такого лечения установлено не было, все $p > 0,05$. Таким образом, критериями оптимального выбора ивабрадина для анализируемой категории лиц явились возраст больных ≤ 65 лет и/или наличие диабетической ретинопатии, и/или нефропатии, и/или избыточной массы тела или ожирения.

У 25 человек в ходе наблюдения использовали ингибитор позднего потока ионов натрия в миокардиоциты ранолазин; результаты лечения с его использованием показаны в таблице 5.6.

Таблица 5.6. Результаты 16 недель наблюдения для 25 больных, получавших лечение, включающее ранолазин (M ± стандартное отклонение, дельта и медиана дельты)

Показатели	До лечения	Через 16 недель	p	Δ	Me Δ
ФК стенокардии	2,43 ± 0,33	1,12 ± 0,14	< 0,05	- 1,33 ± 0,15	- 1
Гликозилированный гемоглобин, %	7,81 ± 1,64	6,70 ± 1,52	< 0,01	- 1,03 ± 0,17	- 1,2
Индекс массы тела, кг/м ²	28,6 ± 5,1	27,0 ± 4,8	< 0,05	- 1,96 ± 0,32	- 1,9
Альбуминурия, г/сут *	0,58 ± 0,10	0,48 ± 0,12	NS	- 0,08 ± 0,02	- 0,09
Индекс ММЛЖ, г/м ²	135,3 ± 20,9	130,9 ± 23,5	NS	- 4,8 ± 0,5	- 4,5
ТКИМ ОСА, мм	1,36 ± 0,31	1,20 ± 0,24	< 0,05	- 0,17 ± 0,06	- 0,15

Примечания: 1) * – для лиц с диабетической нефропатией; 2) NS – различия до и через 16 недель незначимы, p>0,05; 3) ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ТКИМ ОСА – толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

На фоне этой терапии отмечено достоверное уменьшение средних значений ФК стенокардии (с 2,43 ± 0,33 до 1,12 ± 0,14; p < 0,05), уровней гликозилированного гемоглобина (7,81 ± 1,64 до 6,70 ± 1,52 %; p < 0,01), индекса массы тела (с 28,6 ± 5,1 до 27,0 ± 4,8 кг/м²; p < 0,01), толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (с 1,36 ± 0,31 до 1,20 ± 0,24

мм; $p < 0,01$). Кроме того, также выявлена тенденция к снижению средних величин альбуминурии (на $- 0,08 \pm 0,02$ г/сут) и индекса массы миокарда ЛЖ (на $- 4,8 \pm 0,5$ г/м²), однако различия в сравнении с исходными значениями соответствующих параметров оказались недостоверными, $p > 0,05$.

Из 25 больных, получавших лечение с использованием ранолазина, более высокая антиангинальная, органопротекторная и метаболическая эффективность 16-недельного лечения была зафиксирована в 19 (76,0%) наблюдениях. При этом было установлено наличие статистически значимой связи между более высокой эффективностью такого лечения и исходно неадекватным контролем диабета ($\phi = 2,932$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 8,71$, $p < 0,001$), уровнем индекса НОМА-IR ≥ 4 ($\phi = 2,736$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,67$, $p < 0,01$), индекса НОМА-В < 60 ($\phi = 2,640$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,04$, $p < 0,05$), наличием у больных избыточной массы тела или ожирения ($\phi = 2,528$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 6,16$, $p < 0,05$), более высоких уровней высокочувствительного С-реактивного белка ($\phi = 2,494$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 5,96$, $p < 0,05$), дислипидемии ($\phi = 2,427$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,71$, $p < 0,05$), а также приемом статинов в средних и высоких дозах ($\phi = 2,353$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,59$, $p < 0,05$). Связи эффективности лечения с использованием ранолазина с другими анализировавшимися клинико-лабораторными и инструментальными параметрами больных не было отмечено, все $p > 0,05$.

Примечательным является наличие в группе лиц, получавших ранолазин, отчетливой зависимости между исходными уровнями гликозилированного гемоглобина и значениями Δ этого показателя, отмеченными в процессе лечения (данные корреляционного анализа представлены на рисунке 5.4; $r=0,74$; $p < 0,05$). При этом, чем выше были исходные значения гликозилированного гемоглобина (и чем хуже была исходная компенсация диабета), тем более выраженной оказывалась степень снижения гликемии в ходе лечения.

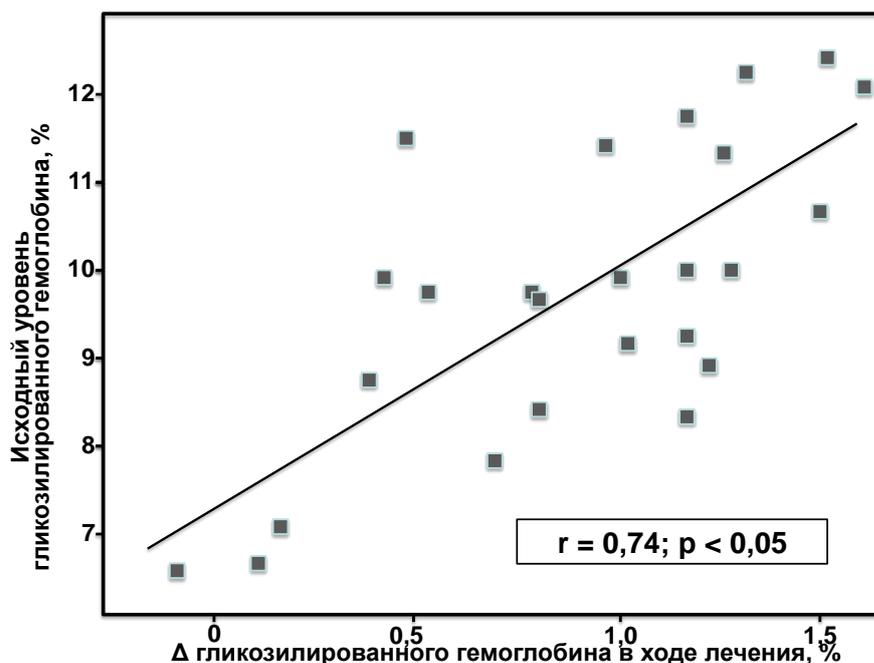


Рисунок 5.4 – Поле корреляционной связи между исходными уровнями гликозилированного гемоглобина и его Δ в процессе лечения с использованием ранолазина

С учетом всех проведенных видов статистического анализа, критериями оптимального выбора ранолазина у лиц со стенокардией и СД 2 типа явились наличие исходно неадекватного контроля диабета и/или уровней индекса НОМА-IR ≥ 4 и/или индекса НОМА-В < 60 и/или избыточной массы тела или ожирения и/или более высоких уровней высокочувствительного С-реактивного белка и/или дислипидемии, и/или приема статинов в средних и высоких дозах.

Нитраты продленного действия принимали в течение 16 недель наблюдения 22 больных (среди них 16 получали изосорбида динитрат и 7 – изосорбида 5-мононитрат). Результаты применения лечения с использованием нитратов продленного действия представлены в таблице 5.7.

Как видно из этой таблицы, лечение, включающее нитраты продленного действия, ассоциировалось со статистически значимым снижением ФК стенокардии (с $2,38 \pm 0,41$ до $1,21 \pm 0,26$) и толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (с $1,45 \pm 0,26$ до $1,31 \pm 0,22$ мм), все $p < 0,05$. Также имелась недостоверная ($p > 0,05$) тенденция к уменьшению средних значений

гликозилированного гемоглобина (на - $0,66 \pm 0,35$ %), индекса массы тела (на - $0,84 \pm 0,21$ кг/м²), альбуминурии (на - $0,06 \pm 0,02$ г/сут) и индекса массы миокарда левого желудочка (на - $5,9 \pm 1,1$ г/м²).

Таблица 5.7 – Результаты 16 недель наблюдения для 22 больных, получавших лечение, включающее нитраты продленного действия (M ± стандартное отклонение, дельта и медиана дельты)

Показатели	До лечения	Через 16 недель	p	Δ	Me Δ
ФК стенокардии	2,38 ± 0,41	1,21 ± 0,26	< 0,05	- 1,25 ± 0,27	- 1
Гликозилированный гемоглобин, %	7,70 ± 1,53	6,97 ± 1,39	NS	- 0,66 ± 0,35	- 0,7
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4 ± 5,7	27,5 ± 6,2	NS	- 0,84 ± 0,21	- 0,8
Альбуминурия, г/сут *	0,34 ± 0,06	0,27 ± 0,08	NS	- 0,06 ± 0,02	- 0,06
Индекс ММЛЖ, г/м ²	140,2 ± 22,9	135,1 ± 21,8	NS	- 5,9 ± 1,1	- 5,0
ТКИМ ОСА, мм	1,45 ± 0,26	1,31 ± 0,22	< 0,05	- 0,16 ± 0,05	- 0,14

Примечания: 1) * – для лиц с диабетической нефропатией; 2) NS – различия до и через 16 недель незначимы, $p > 0,05$; 3) ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ТКИМ ОСА – толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

В группе больных, получавших нитраты продленного действия, более высокая эффективность лечения была отмечена в 13 наблюдениях (59,1%). Установлено наличие статистически значимой связи более высокой эффективности применения нитратов продленного действия с возрастом больных старше 65 лет ($\varphi = 2,328$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,88$, $p < 0,05$), более высокими уровнями антигена фактора Виллебранда ($\varphi = 2,186$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,14$, $p < 0,05$)

и цистатина С ($\varphi = 2,052$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,78$, $p < 0,05$), а также исходных уровней стенокардии III ФК ($\varphi = 1,934$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 5,63$, $p < 0,05$). Связи эффективности лечения с использованием нитратов пролонгированного действия с прочими анализировавшимися клинико-лабораторными или инструментальными показателями больных выявлено не было, все $p > 0,05$. Таким образом, критериями оптимального выбора нитратов пролонгированного действия у лиц со стенокардией и СД 2 типа явились возраст больных старше 65 лет и/или более высокие концентрации антигена фактора Виллебранда и/или цистатина С и/или наличие исходных уровней стенокардии III ФК.

Метаболический модулятор триметазидин получали в ходе 16-недельного наблюдения 38 больных со стенокардией и СД 2 типа. В таблице 5.8 показаны данные о динамике анализировавшихся показателей в процессе наблюдения за этими больными. Лечение, включавшее триметазидин, приводило к отчетливому уменьшению ФК стенокардии (с $2,35 \pm 0,39$ до $1,42 \pm 0,24$), гликозилированного гемоглобина (с $7,82 \pm 1,63$ до $6,84 \pm 1,51$ %) и толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (с $1,39 \pm 0,26$ до $1,27 \pm 0,19$ мм), все $p < 0,05$. Также на фоне на фоне этого лечения имела место тенденция к снижению средних значений индекса массы тела (на $- 1,72 \pm 0,91$ кг), альбуминурии (на $- 0,05 \pm 0,02$ г/сут) и индекса массы миокарда ЛЖ (на $- 4,1 \pm 1,2$ г/м²), $p > 0,05$.

Таблица 5.8 – Результаты 16 недель наблюдения для 38 больных, получавших лечение, включающее триметазидин (М \pm стандартное отклонение, дельта и медиана дельты)

Показатели	До лечения	Через 16 недель	p	Δ	Ме Δ
ФК стенокардии	$2,35 \pm$ $0,39$	$1,42 \pm$ $0,24$	$< 0,05$	$- 0,96 \pm$ $0,16$	- 1
Гликозилированный гемоглобин, %	$7,82 \pm$ $1,63$	$6,84 \pm$ $1,51$	$< 0,05$	$- 0,93 \pm$ $0,27$	- 0,9

Продолжение таблицы 5.8

Индекс массы тела, кг/м ²	30,1 ± 6,1	28,2 ± 5,8	NS	- 1,72 ± 0,91	- 1,4
Альбуминурия, г/сут *	0,38 ± 0,05	0,35 ± 0,06	NS	- 0,05 ± 0,02	- 0,03
Индекс ММЛЖ, г/м ²	136,2 ± 22,0	133,1 ± 20,4	NS	- 4,1 ± 1,2	- 1,5
ТКИМ ОСА, мм	1,39 ± 0,26	1,27 ± 0,19	< 0,05	- 0,15 ± 0,04	- 0,12

Примечания: 1) * - для лиц с диабетической нефропатией; 2) NS – различия до и через 16 недель незначимы, $p > 0,05$; 3) ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ТКИМ ОСА – толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

Среди больных, получавших лечение с применением триметазида, более значительная его эффективность наблюдалась в 25 случаях из 38 (65,8%). Анализ с использованием критерия ϕ Фишера и критерия χ^2 Пирсона позволил выявить наличие связи более высокой эффективности использования лечения, включавшего триметазидин, с индексом НОМА-IR ($\phi = 2,385$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,57$; $p < 0,01$), возрастом больных старше 65 лет ($\phi = 2,321$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,28$; $p < 0,01$), более высокими уровнями интерлейкина-6 ($\phi = 2,255$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,71$; $p < 0,01$) и фактора некроза опухоли альфа ($\phi = 2,239$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,34$; $p < 0,05$), наличием у них периферической и/или вегетативной диабетической нейропатии ($\phi = 2,119$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,18$, $p < 0,05$) и приемом ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 ($\phi = 2,106$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,69$, $p < 0,05$). С остальными изучавшимися особенностями больных связи эффективности такого лечения установлено не было, все $p > 0,05$. Таким образом, критериями оптимального выбора триметазида у лиц со стенокардией и СД 2 типа явились индекс НОМА-IR ≥ 4 и/или возраст старше 65 лет, и/или более высокие уровни интерлейкина-6, и/или фактора некроза опухоли альфа, и/или наличие

периферической и/или вегетативной диабетической нейропатии, и/или прием ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2.

У 34 человек в ходе наблюдения использовали миокардиальный цитопротектор – мельдоний; результаты лечения с его использованием показаны в таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Результаты 16 недель наблюдения для 34 больных, получавших лечение, включающее мельдоний (М ± стандартное отклонение, дельта и медиана дельты)

Показатели	До лечения	Через 16 недель	p	Δ	Me Δ
ФК стенокардии	2,39 ± 0,36	1,48 ± 0,16	< 0,05	- 0,92 ± 0,17	- 1
Гликозилированный гемоглобин, %	7,70 ± 1,46	7,11 ± 1,46	NS	- 0,64 ± 0,38	- 0,6
Индекс массы тела, кг/м ²	29,2 ± 5,3	28,1 ± 5,1	NS	- 1,13 ± 0,67	- 1,2
Альбуминурия, г/сут *	0,43 ± 0,09	0,34 ± 0,10	NS	- 0,06 ± 0,02	- 0,05
Индекс ММЛЖ, г/м ²	138,3 ± 19,8	135,2 ± 21,3	NS	- 4,3 ± 0,7	- 3,5
ТКИМ ОСА, мм	1,40 ± 0,22	1,29 ± 0,28	NS	- 0,11 ± 0,05	- 0,12

Примечания: 1) * – для лиц с диабетической нефропатией; 2) NS – различия до и через 16 недель незначимы, $p > 0,05$; 3) ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ТКИМ ОСА – толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

На фоне этого лечения достоверное уменьшение средних значений среди изучавшихся показателей отмечено лишь для ФК стенокардии (с $2,39 \pm 0,36$ до $1,48 \pm 0,16$; $p < 0,05$). Все остальные анализировавшиеся параметры демонстрировали тенденцию к снижению, не достигшую, однако степени

статистической значимости. Так, степень снижения уровней гликозилированного гемоглобина (Δ) за 16 недель лечения составила - $0,64 \pm 0,38$ %, индекса массы тела - $1,13 \pm 0,67$ кг/м², альбуминурии - $0,06 \pm 0,02$ г/сут, индекса массы миокарда ЛЖ - $4,3 \pm 0,7$ г/м², толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий - $0,11 \pm 0,05$ (все $p > 0,05$).

Из 34 больных, получавших лечение с использованием мельдония, более высокая антиангинальная, органопротекторная и метаболическая эффективность 16-недельного лечения была зафиксирована в 21 (61,8%) наблюдении. При этом было установлено наличие статистически значимой связи между более высокой эффективностью такого лечения и курением ($\phi = 2,384$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 9,22$, $p < 0,001$), индексом НОМА-IR ($\phi = 2,361$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 8,64$, $p < 0,01$), более высокими уровнями антигена фактора Виллебранда ($\phi = 2,278$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 8,15$, $p < 0,01$), а также наличием у больных диабетической ретинопатии и/или нефропатии ($\phi = 2,217$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 7,93$, $p < 0,01$). Связи эффективности лечения с использованием мельдония с другими анализировавшимися клинико-лабораторными и инструментальными параметрами больных не было отмечено, все $p > 0,05$. Критериями оптимального выбора мельдония в качестве антиангинального средства у лиц с СД 2 типа явились наличие курения и/или значений индекса НОМА-IR ≥ 4 , и/или более высоких уровней антигена фактора Виллебранда, и/или диабетической ретинопатии и/или нефропатии.

Представилось важным выполнить сравнение влияния различных классов антиангинальных средств на клинико-лабораторные и инструментальные показатели. Степень выраженности снижения ФК стенокардии оказалась более выраженной при использовании β -АБ, блокаторов кальциевых каналов, ивабрадина, ранолазина и нитратов в сравнении с триметазидином и мельдонием (все $p < 0,05$). Степень снижения гликозилированного гемоглобина на фоне лечения была более значительной на фоне лечения с применением блокаторов кальциевых каналов, ранолазина,

ивабрадина, триметазида, в сравнении с лечением, включающим β -АБ, нитраты и мельдоний ($p < 0,05$).

На рисунках 5.5 и 5.6 представлено сравнение динамических изменений (Δ) ФК стенокардии и гликозилированного гемоглобина для разных видов антиангинального лечения.

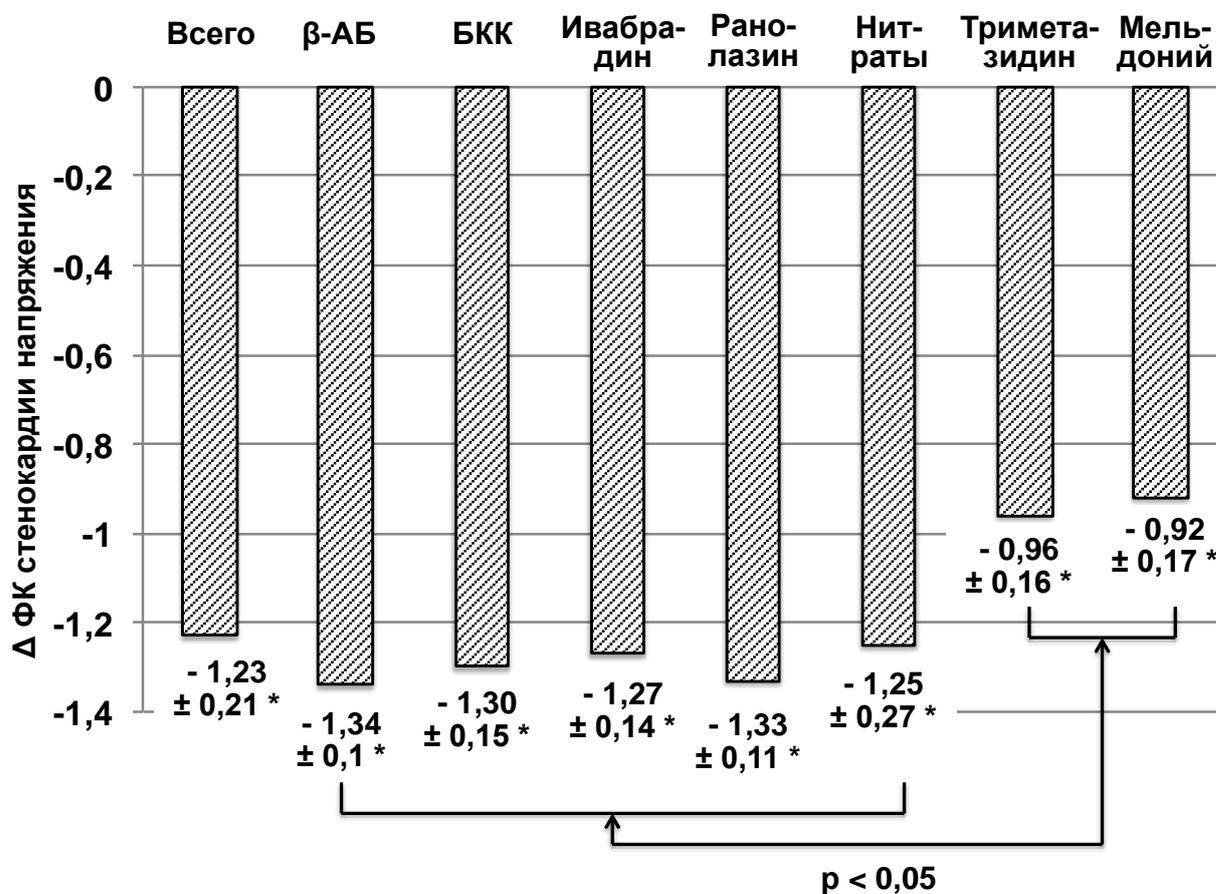


Рисунок 5.5 – Δ ФК стенокардии (разница между значениями показателя через 16 недель лечения и до его начала) для больных, получавших различные классы антиангинальных препаратов (М \pm стандартное отклонение)

Примечания: 1) * – достоверно в сравнении с исходными величинами, $p < 0,05$; 2) БКК – блокаторы кальциевых каналов.

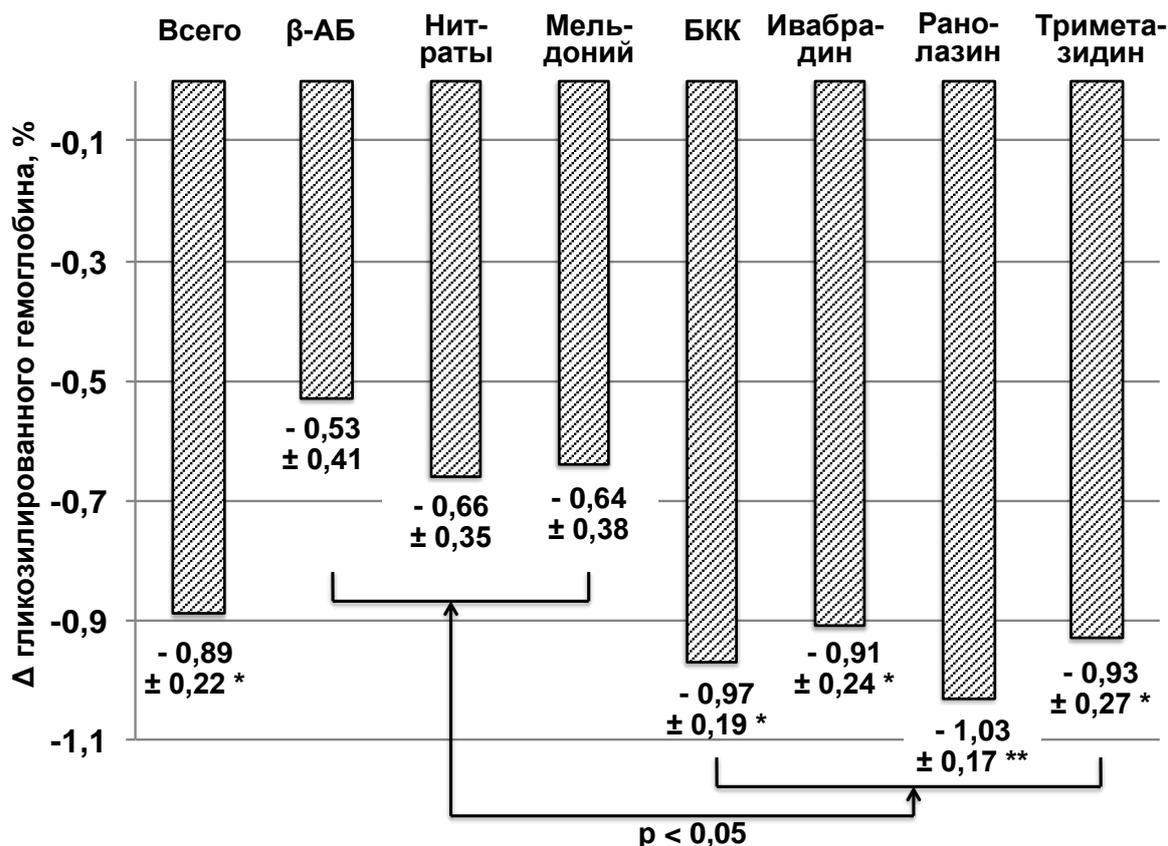


Рисунок 5.6 – Δ гликозилированного гемоглобина (разница между значениями показателя через 16 недель лечения и до его начала) для больных, получавших различные классы антиангинальных препаратов (М ± стандартное отклонение)

Примечания: 1) * – достоверно в сравнении с исходными величинами, $p < 0,05$; 2) ** - достоверно в сравнении с исходными величинами, $p < 0,01$; 3) БКК – блокаторы кальциевых каналов.

По влиянию на индекс массы тела эффекты лечения с использованием ранолозина и триметазида оказались существенно выше в сравнении с другими вариантами антиангинальной терапии, что представлено на рисунке 5.7. Воздействие на уровни альбуминурии было наиболее значительным для лиц с диабетической нефропатией, получавших блокаторы кальциевых каналов или β-АБ по сравнению с больными, принимавшими другие виды антиангинального лечения (см. рисунок 5.8). Лечение с использованием блокаторов кальциевых каналов и β-АБ в сравнении с другими классами

антиангинальных средств также оказывало более выраженное влияние на уровни массы миокарда ЛЖ и на толщину комплекса интима-медиа общих сонных артерий (все $p < 0,05$).

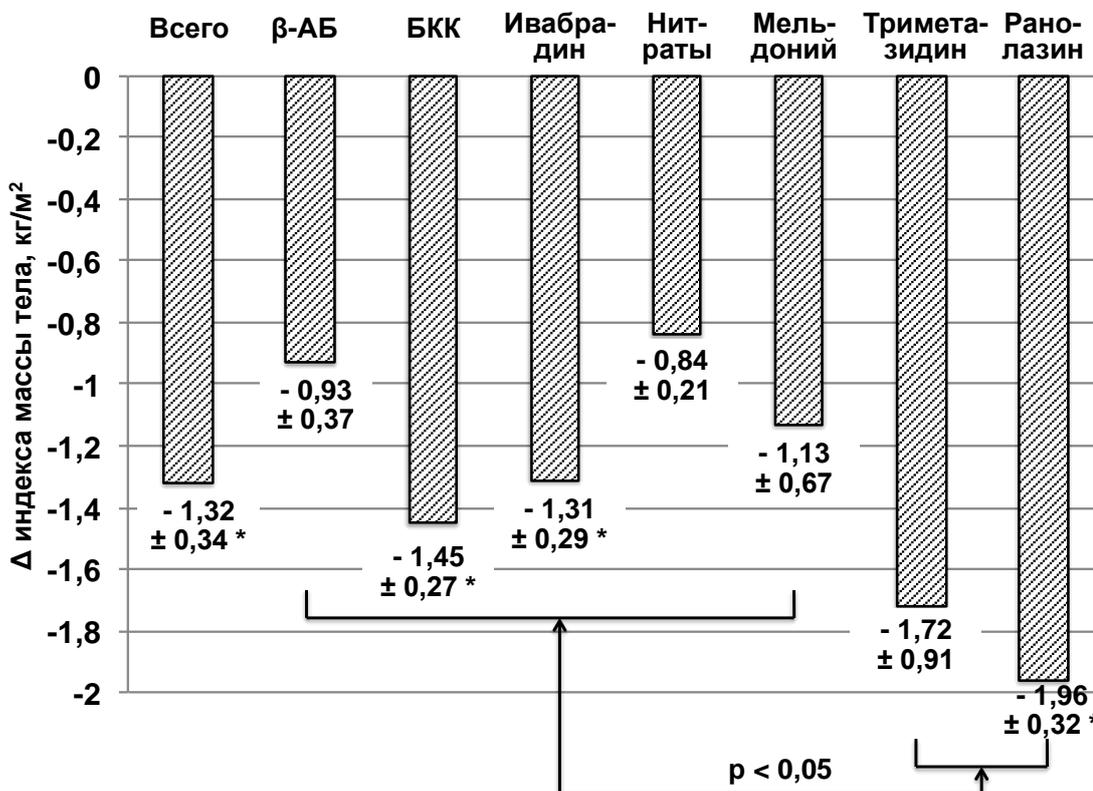


Рисунок 5.7 – Δ индекса массы тела (разница между значениями показателя через 16 недель лечения и до его начала) для больных, получавших различные классы антиангинальных препаратов (M ± стандартное отклонение)

Примечания: 1) * – достоверно в сравнении с исходными величинами, $p < 0,05$; 2) БКК – блокаторы кальциевых каналов.

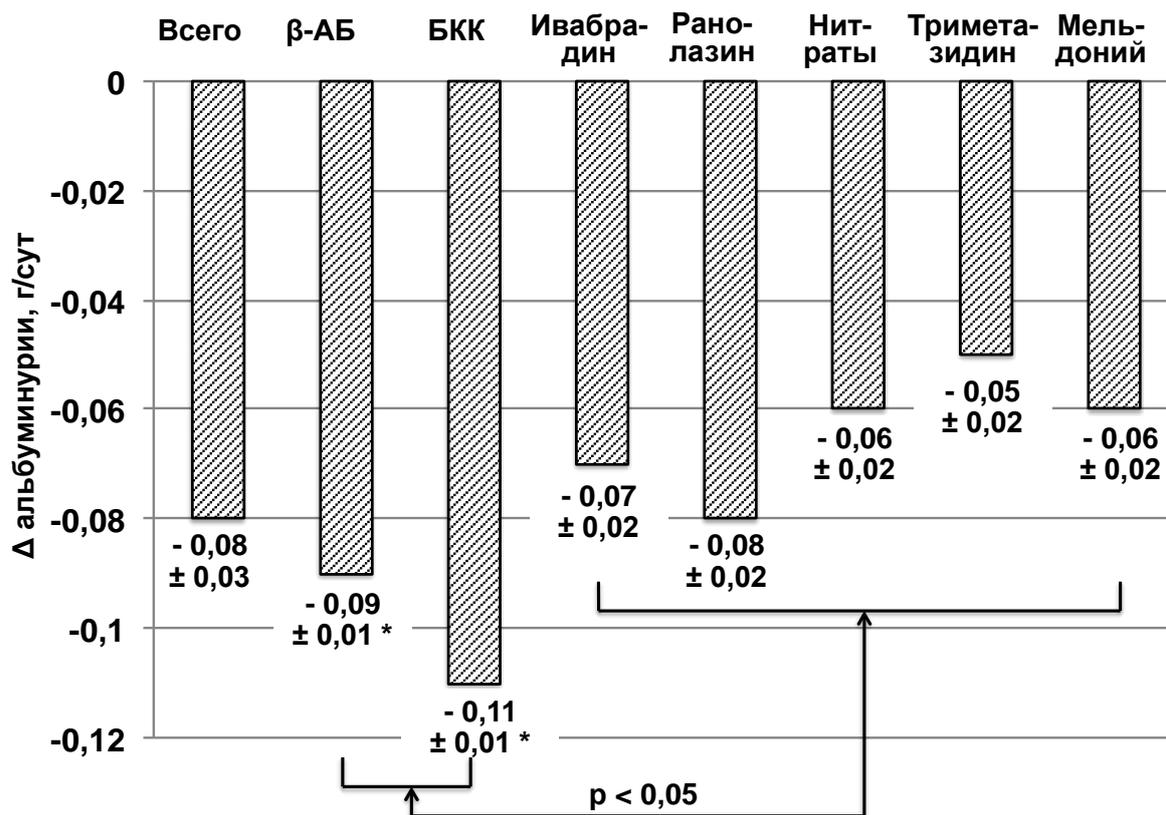


Рисунок 5.8 – Δ альбуминурии (разница между значениями показателя через 16 недель лечения и до его начала) для больных, получавших различные классы антиангинальных препаратов (М ± стандартное отклонение)

Примечания: 1) * – достоверно в сравнении с исходными величинами, $p < 0,05$; 2) БКК – блокаторы кальциевых каналов.

Представляется важным в качестве примера использования разработанных критериев привести описание случая эффективного выбора одного из антиангинальных препаратов, а именно ранолазина, у больной со стабильной стенокардией и СД 2 типа. Под наблюдением находится больная К., 72 лет, длительно (не менее 18 лет) болеющая диабетом, более 15 лет – артериальной гипертонией. Около 12 последних лет имеет эпизоды ангинальных болей, 9 лет назад и 4 года назад дважды переносила Q-инфаркт миокарда передней стенки ЛЖ, в разные периоды устанавливались 3 покрытых стента, все – в бассейне левой коронарной артерии; 2 года назад выполнено

аортокоронарное шунтирование (3 шунта, из них 1 – артериальный и 2 венозных). Постоянно получает необходимые антитромбоцитарные препараты, статины (розувастатин 20 мг/сут), блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, сахароснижающие средства (метформин, гликлазид, последнее время – препараты инсулина); приверженность к врачебным рекомендациям достаточно высокая. АД контролируется на цифрах 130-150 / 80-90 мм рт.ст. Несмотря на реваскуляризацию, сохраняется стабильная стенокардия ФК II, периодически – ФК III; временами испытывает ангиальные ощущения во время сна и в покое; часто имеется связь таких эпизодов с эмоциональными переживаниями. Из антиангинальных средств получает β -АБ (бисопролол) и нитраты пролонгированного действия, также применяет спрей изосорбида динитрата по потребности. Последние полгода самоконтроль уровней гликемии ослабила, менее упорядоченно стала питаться; на этом фоне значения гликозилированного гемоглобина перед госпитализацией в клинику составили 10,4%. Ухудшилась и переносимость физической нагрузки, с нарастанием ФК стенокардии до III. Временами – пароксизмальная ночная одышка, отеки голеней.

При поступлении в клинику в объективном статусе – индекс массы тела – 37,8 кг/м². Из других особенностей: мелодия митральной регургитации с расширением границ сердца влево до передней аксиллярной линии, акцент II тона над аортой, АД 180/100 мм рт.ст.; над легкими в нижних отделах – умеренное количество влажных мелкопузырчатых хрипов с 2-х сторон. Пальпация живота затруднена из-за развития подкожно-жирового слоя, перкуторно печень на 8-10 см выступает из подреберья. Отеки голеней и нижней трети бедер средней степени выраженности.

Данные обследования: общий анализ крови – без особенностей; глюкоза крови натощак – 11,7 ммоль/л; гликозилированный гемоглобин – 9,5 ммоль/л; холестерин липопротеидов низкой плотности – 4,9 ммоль/л; триглицериды – 2,4 ммоль/л; индекс НОМА-IR – 5,8; индекс НОМА-В – 42; скорость клубочковой фильтрации – 85 мл/мин/1,73м², аланинаминотрансфераза – 73

Ед/л; аспаратаминотрансфераза – 64 Ед/л; данные других биохимических исследований крови – без особенностей. Альбуминурия 0,33 г/сут. На электрокардиограмме – ритм синусовый, 88 в минуту, суправентрикулярная экстрасистолия, гипертрофия ЛЖ, постинфарктные рубцовые изменения передней стенки ЛЖ. Эхокардиографически – дилатация ЛЖ (конечно-диастолический размер 7,6 см) и левого предсердия (поперечный размер – 4,7 см), присутствует концентрическая гипертрофия и диастолическая дисфункция ЛЖ по 1 типу, фракция выброса ЛЖ – 45%, митральная регургитация 2 степени. Рентгенологически – расширение поперечной тени сердца, застойные явления в нижних отделах легких. При холтеровском мониторинге электрокардиограммы – ритм синусовый, частая (> 30 в час) наджелудочковая экстрасистолия; частая желудочковая экстрасистолия полиморфная, временами по типу бигеминии, тригеминии, 7 болевых эпизодов депрессии сегмента ST, суммарной продолжительностью 95 минут за период регистрации. При ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий – толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий слева – 1,56 мм, справа – 1,58 мм. При выполнении пробы с реактивной гиперемией исходно диаметр плечевой артерии – 3,97 мм (индекс резистивности – 0,87), через 15 секунд после компрессии – 4,01 мм (индекс резистивности – 0,86), через 90 секунд – 4,03 (индекс резистивности – 0,83); установлено отсутствие нормального вазодилататорного ответа. Концентрации высокочувствительного С-реактивного белка – 9,7 МЕ/л (> медианы), фактора некроза опухоли – альфа – 7,2 пг/мл (< медианы), интерлейкина-6 – 11,7 пг/мл (> медианы), антигена фактора Виллебранда – 262,8% (< медианы), цистатина С – 1,78 мкг/мл (> медианы). Консультации смежных специалистов: диабетическая периферическая полинейропатия; диабетическая пролиферативная ретинопатия, 1 стадии; неалкогольная жировая болезнь печени; липоидный некробиоз кожи нижних конечностей.

Клинический диагноз: СД 2 типа, тяжелое течение, декомпенсация, диабетическая нефропатия (хроническая болезнь почек 1 стадии),

диабетическая пролиферативная ретинопатия, диабетическая периферическая полинейропатия, неалкогольная жировая болезнь печени. ИБС, стенокардия ФК III, атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз (перенесенные два Q-инфаркта миокарда передней стенки ЛЖ), состояние после коронарных реваскуляризаций (аорто-коронарное шунтирование, стентирование), хроническая сердечная недостаточность, НШБ, декомпенсация, сохранная систолическая функция ЛЖ.

Принимая во внимание наличие клинических проявлений декомпенсации хронической сердечной недостаточности и других перечисленных выше особенностей у больной с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа, проведена соответствующая коррекция лечения, включая внутривенное введение нитратов и петлевых диуретиков под контролем АД, креатинина крови и массы тела, добавление к лечению амиодарона, препаратов урсодезоксихолевой кислоты, фенофибрата (с учетом пролиферативной ретинопатии), усилена сахароснижающая терапия препаратами инсулина. С учетом необходимости усиления хронического антиангинального лечения, основываясь на представленных выше критериях (наличие неадекватного контроля диабета, ожирения, дислипидемии, приема умеренной дозы статинов) в качестве антиангинального препарата в добавление к уже используемым нитратам и β -АБ избран ранолазин. Он назначен исходно в дозе по 500 мг 2 раза в день, а спустя 4 недели доза его увеличена до 1000 мг 2 раза в день. Из-за имевшейся нестабильности состояния перевод больной с невазодилатирующего β -АБ бисопролола на вазодилатирующий небиволол выполнена лишь через 3 недели после стабилизации состояния.

Перечисленные лечебные подходы способствовали отчетливому улучшению самочувствия больной с устранением гемодинамической декомпенсации, стабилизацией уровней АД, гликемии и липидемии, уменьшением выраженности ангинального синдрома (с установлением его на устойчивом значении стабильной стенокардии ФК II при использовании комбинации небиволола, ранолазина и нитратов). Обращает на себя внимание

тот факт, что на фоне проводимого лечения даже после стабилизации состояния в течение ближайших 4 месяцев сохранялось постепенное снижение индекса массы тела (на 3,4 кг/м²), уменьшение альбуминурии (в 2,2 раза), снижение индекса НОМА-IR (на 1,7) и повышение индекса НОМА-V (на 15), уменьшение дилатации ЛЖ (на 0,5 см) и толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (на 0,2-0,4 мм), улучшение параметров ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Полностью устранены были ангиальные ощущения во время сна и в покое, существенно меньше стала связь возникновения эпизодов стенокардии с эмоциональной нагрузкой. Гликозилированный гемоглобин спустя 4 месяца составил 7,8%.

Суммируя материал, представленный в настоящей главе, можно говорить о том, что:

- ✓ распространенные классы антиангинальных препаратов, применявшиеся у лиц со стабильной стенокардией и СД 2 типа в различных комбинациях, обеспечивали достаточно быстрое и стабильное уменьшение выраженности ангиального синдрома. Переносимость антиангинальных средств в большинстве случаев была удовлетворительной;

- ✓ более высокая частота развития побочных эффектов, в части случаев требующих отмены препарата, отмечена при применении нитратов продленного действия;

- ✓ β -АБ с вазодилатирующей активностью (карведилол, небиволол) в сравнении с β -АБ без такой активности обеспечивали сравнимую выраженность антиангинального эффекта при значительно более выраженном снижении уровней гликозилированного гемоглобина, альбуминурии, индексов массы тела и массы миокарда ЛЖ, а также толщины комплекса интима-медиа брахиоцефальных артерий, ввиду чего могут рассматриваться как предпочтительные представители класса β -АБ для данной категории больных;

- ✓ лечение с использованием ингибитора позднего потока ионов натрия в миокардиоциты – ранолазина может быть в особенности

благоприятным для лиц с исходно неудовлетворительной компенсацией диабета;

✓ с учетом выявленных статистически значимых связей эффективности лечения и исходными характеристиками больных, критериями оптимального выбора антиангинальных препаратов у лиц со стабильной стенокардией напряжения и СД 2 типа являются: для вазодилатирующих β -АБ – наличие артериальной гипертензии и/или выраженной / концентрической гипертрофии ЛЖ и/или более высоких уровней цистатина С и/или нарушенного вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией; для блокаторов кальциевых каналов – наличие периферической и/или вегетативной диабетической нейропатии и/или нарушенного вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и/или возраста > 65 лет и/или стенокардии ФК III; для ивабрадина – возраст ≤ 65 лет и/или наличие диабетической ретинопатии и/или нефропатии и/или избыточной массы тела или ожирения; для ранолазина – наличие неадекватного контроля СД 2 типа и/или уровней индекса НОМА-IR ≥ 4 и/или индекса НОМА-B < 60 и/или избыточной массы тела или ожирения и/или более высоких уровней высокочувствительного С-реактивного белка и/или дислипидемии, и/или приема статинов в средних и высоких дозах; для нитратов продленного действия – возраст > 65 лет и/или более высокие концентрации антигена фактора Виллебранда и/или цистатина С и/или наличие стенокардии ФК III; для триметазидина – уровни индекса НОМА-IR ≥ 4 и/или возраст старше 65 лет и/или более высокие уровни интерлейкина-6 и/или фактора некроза опухоли-альфа и/или наличие периферической и/или вегетативной диабетической нейропатии и/или приемом ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2; для мельдония – курение и/или уровни индекса НОМА-IR ≥ 4 и/или более высокие уровни антигена фактора Виллебранда и/или наличие диабетической ретинопатии и/или нефропатии;

✓ при выборе антиангинальных средств у этой категории больных следует учитывать их клинико-лабораторные и инструментальные

особенности, включая возраст, адекватность контроля диабета, наличие артериальной гипертензии, курения, ожирения, дислипидемии, гипертрофии ЛЖ, микрососудистых осложнений диабета, характер проводимого сахароснижающего лечения.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Комбинация стабильной ИБС и СД 2 типа представляет серьезную нерешенную проблему современной клиники внутренних болезней [1; 7; 35; 37; 48; 83]. Важность постоянного и всестороннего изучения ее различных компонентов определяется высокой частотой сочетания ИБС и диабета, несомненной общностью многих патофизиологических механизмов, связанной с этим предрасположенностью к взаимному отягощению и потенцированию сосудистого риска [15; 120; 135]. В развитии и прогрессировании различных поражений сердечно-сосудистой системы, в том числе у лиц с сопутствующим СД 2 типа, центральное место отводится дисфункции эндотелия. Она играет важную роль и в формировании ангинального синдрома у лиц с комбинацией хронической ИБС и диабета [2; 4; 46; 91; 92; 113]. Дисфункция эндотелия присуща как процессам, лежащим в основе хронической ИБС, так и тем, которые сопровождают диабет; многие исследователи рассматривают дисфункцию эндотелия как многогранный и сходный процесс, во многом определяющий патофизиологическое единство этих состояний [42; 43; 121]. Дисфункция эндотелия играет определяющую роль в становлении и нарастании атеросклеротических сосудистых поражений, в формировании преобладания вазоконстрикторных влияний над вазодилаторными, провоспалительных процессов в сосудистой стенке над противовоспалительными, прокоагулянтных – над антикоагулянтными, рост-стимулирующих – над антипролиферативными [55; 138]. В совокупности все эти механизмы способствуют развитию структурно-функционального переустройства стенки сосудов (ее ремоделирования), с гипертрофией интимы-медии, процессами атеросклеротической трансформации, повышением вероятности внутрисосудистого тромбозирования, увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [57; 61; 81; 84].

Ряд аспектов проблемы сочетания ИБС и СД 2 типа за последнее десятилетие получил серьезное развитие, что привело к появлению дополнительных ценных возможностей в лечении обсуждаемой категории больных [69; 91]. За это время в лечебную практику был введен ряд новых классов сахароснижающих препаратов, способных уменьшать сердечно-сосудистый риск при комбинации ИБС и диабета. Оптимизацию претерпели антитромботические, гиполипидемические и реваскуляризационные подходы [70; 72; 73; 135]. Прогресс в этих областях несомненен и является яркой иллюстрацией значительных возможностей современной медицинской науки. Однако, несмотря на все усилия мирового врачебного сообщества, реальное состояние оказания помощи больным с ИБС и диабетом во многих случаях не соответствует современным требованиям [15; 25; 94; 138]. По данным реестра EUROASPIRE V, значительная доля таких лиц не получает необходимых кардиопротекторных препаратов, а частота достижения целевых цифр артериального давления, холестерина и гликозилированного гемоглобина «далека от желаемой» [59]. Кроме того, за пределами пристального внимания исследователей остается такой важный раздел проблемы сочетания ИБС и диабета, как ангинозный синдром, прогнозирование его развития и прогрессирования, выбор тактики использования лечебных препаратов для контроля стенокардии. Изучению его посвящено неизмеримо меньшее количество работ, серьезные рандомизированные контролируемые исследования практически полностью отсутствуют, лечебные подходы не стандартизированы [67; 72; 78]. Создается впечатление, что вопросами вазо- и кардиопротекции и коронарной реваскуляризации проблема лечения этой сложной группы больных практически исчерпывается. Вместе с тем, хорошо известно, что синдром стабильной стенокардии сохраняется у весомой части лиц с хронической ИБС, несмотря на проведение оптимальной медикаментозной терапии; особенно немало таких больных среди тех, у кого имеется сочетание ИБС и диабета. Во многих случаях отсутствие адекватного контроля ангинозного синдрома значительно ухудшает качество жизни

больных, снижает их функциональные возможности. Не менее 60% больных со стабильной стенокардией требуют применения более чем одного антиангинального препарата. 5-15% лиц со стабильной стенокардией рефрактерны к применению комбинации из всех трех основных классов антиангинальных средств (β -АБ, блокатор кальциевых каналов и нитрат продленного действия) и при этом не подходят для коронарной реваскуляризации. Многие аспекты проблемы антиангинального лечения у лиц с СД 2 типа пока далеки от разрешения, дифференцированный подход к выбору таких препаратов пока отсутствует [10; 16; 71; 74].

С учетом этого, продолжение научного поиска в сфере изучения роли эндотелиальной дисфункции, провоспалительных и протромботических факторов с развитии ангинального синдрома у больных с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа, прогнозирования развития и прогрессирования синдрома стенокардии, а также установление критериев оптимального выбора антиангинальных препаратов у этой категории лиц представляется обоснованным, т.к. будет способствовать улучшению подходов к диагностике и лечению таких больных.

В этой связи, целью настоящего исследования явилось повышение качества прогнозирования ангинального синдрома и улучшение подходов к выбору антиангинального лечения у больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа.

Для достижения цели в работе были поставлены следующие задачи:

- ✓ изучить клиничко-лабораторные показатели, структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы, включая данные эхокардиографии, холтеровского мониторирования электрокардиограммы, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и теста с реактивной гиперемией у больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа;

- ✓ сопоставить демографические, клиничко-лабораторные и сердечно-сосудистые показатели с особенностями диабета, характером ангинального синдрома и вариантами использованных лечебных программ;

✓ оценить уровни маркеров хронического воспаления, протромботического риска и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза;

✓ сопоставить содержание биомаркеров с давностью и компенсацией СД, индексами инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, особенностями диабетических макро- и микроангиопатий, особенностями стенокардии, а также с характером проводимой медикаментозной терапии.

✓ на основании проведенных сопоставлений установить критерии прогнозирования ангинального синдрома у больных с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа;

✓ оценить переносимость, антиангинальные и органопротекторные эффекты различных классов антиангинальных препаратов, включая β -АБ, блокаторы кальциевых каналов, блокатор f -каналов синусового узла – ивабрадин, ингибитор позднего потока ионов натрия в миокардиоциты – ранолазин, нитраты пролонгированного действия, метаболический модулятор – триметазидин и миокардиальный цитопротектор – мельдоний;

✓ разработать и обосновать критерии оптимального выбора антиангинальных препаратов у лиц со стабильной стенокардией напряжения в сочетании с СД 2 типа.

Под проспективным наблюдением находились 138 больных (79 мужчин и 59 женщин, средний возраст $64,3 \pm 12,3$ года) с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа. Продолжительность наблюдения за этими лицами составила в среднем $2,8 \pm 1,4$ года. Группа контроля включала 30 практически здоровых лиц без клинических проявлений ИБС и без диабета, сравнимых с группой больных по полу и возрасту. Среди больных стенокардия напряжения II ФК была у 60,1%, III ФК – у 39,9%. Перенесенные инфаркты миокарда имели место в анамнезе в 46,4% случаях, процедуры коронарной реваскуляризации в анамнезе – в 55,1%, артериальная гипертония отмечалась в 65,9% наблюдений, клинические проявления хронической сердечной недостаточности – в 39,1%. Продолжительность диабета ≥ 8 лет отмечена в 55,1% наблюдений, уровень

гликозилированного гемоглобина $> 7\%$ в начале наблюдения – в 67,4%, наличие диабетической ретинопатии – в 60,9%, нефропатии – в 52,2%, диабетической нейропатии – в 68,8%.

У больных детально оценивали особенности ангинального синдрома – ФК стенокардии, связь ангинальных эпизодов с эмоциональной нагрузкой, выходом на холод, приемом обильной пищи, а также выявлением эпизодов стенокардии по ночам, во время сна. Всем обследуемым лицам выполняли стандартное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. Иммуноферментным методом определяли уровни в крови инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка, фактора некроза опухоли – альфа, антигена фактора Виллебранда и цистатина С. Индексы базальной инсулинорезистентности и функции бета-клеток поджелудочной железы (глюкотоксичности) оценивали с помощью метода НОМА и подсчета индексов НОМА-IR и НОМА-В. По традиционным методикам, во многих случаях в динамике проводили эхокардиографическое исследование, ХМ ЭКГ, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, тест с реактивной гиперемией. С целью установления критериев оптимального выбора антиангинальных препаратов у 104 больных проведено 16-недельное проспективное открытое исследование эффективности и безопасности различных вариантов применения антиангинальных препаратов. После первичного обследования и учета критериев включения и исключения больным в дополнение к стандартным изменениям образа жизни и приему сахароснижающих, вазо- и кардиопротекторных средств к лечению добавлялись антиангинальные препараты, включая β -АБ, блокаторы кальциевых каналов, блокатор f -каналов синусового узла ивабрадин (только при синусовом ритме), ингибитор позднего потока ионов натрия в миокардиоциты – ранолазин, нитраты пролонгированного действия, метаболический модулятор – триметазидин, миокардиальный цитопротектор – мельдоний. Подходы к назначению лекарственных средств и выбору их дозировок соответствовали стандартным рекомендациям. Антиангинальные препараты

использовали в различных комбинациях. Эффективность и безопасность лечения определяли при регулярных визитах, по завершении исследования оценивали динамику ангиального синдрома, а также клинико-лабораторных и инструментальных показателей. Статистическую обработку материала проводили с использованием параметрических и непараметрических статистических методов в программе Microsoft Excel 2007. Для установления критериев прогнозирования прогрессирования ангиального синдрома у больных со стабильной стенокардией и СД 2, а также критериев оптимального выбора различных классов антиангиальных препаратов использовали критерий χ^2 Пирсона, а также критерий ϕ – угловое преобразование Фишера. Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$.

В настоящей работе отмечена отчетливая связь характеристик ангиального синдрома с особенностями СД 2 типа. Установлена статистически значимо более высокая частота стенокардии ФК III, случаев со связью ангиального синдрома с эмоциональными нагрузками, приемом пищи, выходом на холодный воздух, случаев с возникновением этих эпизодов в покое / ночью – у лиц с давностью диабета 8 лет и более в сравнении с его меньшей продолжительностью, при выраженной декомпенсации диабета в сравнении с его компенсацией, при значительном снижении функции почек в сравнении с их нормальной или умеренно сниженной функцией, при наличии эпизодов гипогликемии в сравнении с их отсутствием, при применении препаратов сульфонилмочевины и инсулина в сравнении с приемом метформина, ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 и других препаратов.

По данным литературы, более неблагоприятное течение ИБС, с более значительным стенозированием коронарных артерий и более неблагоприятным прогнозом у лиц с длительным течением СД 2 типа и неадекватным контролем гликемии отмечались ранее в ряде сообщений [35; 148; 152]. В единичных работах находит подтверждение и более высокая частота стенокардии ФК III-IV при декомпенсации диабета, а также при наличии эпизодов гипогликемии [15; 69]. В то же время, информация о связи других характеристик

ангинального синдрома с особенностями диабета крайне малочисленна или полностью отсутствует.

У больных со стабильной стенокардией в сочетании с СД 2 типа при выполнении инструментальных исследований выявлен целый ряд структурно-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы, наличие и выраженность которых демонстрировали многообразные связи с характером течения СД, проявлениями ангинального синдрома, вариантами использованных лечебных программ.

Хроническая ИБС, а также СД 2 типа ассоциированы с процессами структурно-функционального переустройства сердечно-сосудистой системы, обозначаемого как ее ремоделирование. Развитие такого ремоделирования связывают с комплексом патофизиологических факторов, включая ишемические, метаболические и энергетические изменения в миокарде («ишемическая кардиомиопатия», «диабетическая кардиомиопатия»), нарушения функции эндотелия, атеросклеротические поражения стенки сосудов и другие [59; 67; 72; 78].

Гипертрофия ЛЖ выявлена у 73,9% больных, систолическая дисфункция ЛЖ – у 29,7%, диастолическая дисфункция ЛЖ – у 70,3%, дилатация ЛЖ – у 31,2%, дилатация левого предсердия – у 46,4%. Установлена связь этих нарушений с давностью диабета, его декомпенсацией, возрастом больных, перенесенным инфарктом миокарда, состоянием функции почек. СД 2 типа рассматривается как независимый фактор сердечно-сосудистого риска в целом, и как весомый компонент развития нарушений структуры и функции камер сердца, в частности. В достаточно многочисленных работах представлены данные о более высокой частоте развития гипертрофии и дилатации ЛЖ, а также нарушений его систолической и диастолической функции у лиц с СД 2 типа в сравнении с теми, у кого диабет отсутствует. Это касается как больных с артериальной гипертонией, так и лиц с хронической ИБС [7; 15; 78; 84; 96].

При проведении ХМ ЭКГ наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма сердца, а также эпизоды депрессии сегмента ST и/или транзиторной

инверсии зубца Т были представлены у всех больных. Особенности этих нарушений широко варьировали; по выраженности они были более значительными у больных с III ФК стенокардии по сравнению со II ФК. Эпизоды выявления эпизодов депрессии сегмента ST и/или транзиторной инверсии зубца Т суммарной продолжительностью ≥ 1 часа имели связь с давностью и компенсацией диабета, эпизодами гипогликемии, особенностями приема сахароснижающих препаратов, характером ангиального синдрома, включая возникновение стенокардии при эмоциональной нагрузке, приеме пищи, выходе на холодный воздух, ночными ангиальными эпизодами. О более высокой распространенности нарушений ритма и проводимости сердца, а также эпизодов изменений сегмента ST и зубца Т на электрокардиограмме при наличии СД 2 типа в сравнении с его отсутствием сообщают различные исследователи [86; 89]. Эти изменения рассматривают как проявление присущих комбинации «диабетической» и «ишемической» кардиомиопатии нарушений, с ускорением развития фибротических процессов в миокарде, созданием условий для образования петель риэнтри и макрориэнтри разной локализации, повышением темпа атеросклеротического поражения коронарных артерий [113].

У лиц со стабильной стенокардией с СД 2 типа отмечены утолщение комплекса интима-медиа и изменения параметров кровотока при ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий; кроме того, у них определялись нарушения реакции плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Установлена отчетливая связь перечисленных нарушений с характером, имеющихся у этих больных ангиальных проявлений. Изменения толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и нарушения реакции плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией отражают ассоциированные с хронической ИБС и с СД 2 типа генерализованные структурно-функциональные сосудистые нарушения. О более высокой распространенности подобных изменений при наличии диабета, а также о связи их выраженности с его давностью и характером компенсации сообщалось и

ранее [126; 144]. Указывается, что в развитии сосудистых нарушений у лиц с СД 2 типа важную роль играют дисфункция эндотелия, инсулинорезистентность, активация провоспалительных и прокоагулянтных механизмов, а также другие факторы [121; 138; 151].

Гиперпродукции эндотелием провоспалительных и протромботических факторов отводится важнейшая роль в становлении и прогрессировании сердечно-сосудистых нарушений при ИБС и СД 2 типа [138; 151]. Под их влиянием формируются и поддерживаются присущие ИБС и диабету состояния хронического субклинического воспаления в структурах стенки сосудов, а также гиперкоагуляции с устойчиво повышенной готовностью к тромбообразованию [142]. Весомой считается роль этих факторов и в развитии ангиального синдрома, однако многие аспекты здесь остаются дискуссионными. Среди наблюдавшихся больных со стабильной стенокардией в сочетании с СД 2 типа статистически значимо более высокими в сравнении с группой контроля оказались уровни высокочувствительного С-реактивного белка, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6, антигена фактора Виллебранда и цистатина С. Значения этих показателей, являющихся маркерами хронического воспаления, протромботического риска и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза существенно зависели от особенностей диабета, параметров структуры и функции ЛЖ, функции эндотелия, проводимого лечения и особенностей ангиального синдрома. Имеющиеся на этот счет литературные сведения отличаются значительной неоднородностью. Так, если в одних сообщениях указывается на более высокие уровни фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6 и антигена фактора Виллебранда у больных с СД 2 типа в сравнении с лицами без диабета, то в других работах подобные данные подтверждения не находят. Также неоднозначна информация о связи маркеров воспаления и тромботического риска с давностью и компенсацией СД 2 типа, а также с присущими диабету макро- и микрососудистыми осложнениями.

Установленные в настоящем исследовании связи изучавшихся биомаркеров с одной стороны, с давностью и компенсацией СД 2 типа, индексами НОМА-IR и НОМА-B, гипертрофией, систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии, реакцией плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, наличием и выраженностью диабетической нефропатии, с другой стороны, отражают важность присущих диабету хронической гипергликемии, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и других неблагоприятных метаболических изменений в прогрессировании макро- и микрососудистых осложнений диабета, эндотелиальной дисфункции, и ИБС в целом. Выявленные разнообразные связи биомаркеров с такими характеристиками, как ФК стенокардии, зависимость ангиальных проявлений от эмоций, приема пищи и выхода на холодный воздух, а также их возникновение в покое / ночью, иллюстрируют многофакторность патогенеза ангиального синдрома у лиц с сочетанием ИБС и диабета, а также обосновывают необходимость дифференцированного использования для его преодоления антиангиальных средств с разными механизмами действия, в т.ч. в комбинациях. Разработанные и обоснованные, с учетом проспективного наблюдения, критерии прогнозирования ангиального синдрома у данной категории больных наряду с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (пол, курение, дислипидемия) включают значения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии, характер изменения плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией, уровни высокочувствительного С-реактивного белка и цистатина С. Комплексная оценка перечисленных параметров может использоваться для улучшения лечебной тактики у лиц с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа.

Вопросы лечения больных с сочетанием хронической ИБС и СД 2 типа весьма важны для клинической практики. Во многом при выборе медикаментозных подходов у таких лиц врач обычно руководствуется стандартными рекомендациями по назначению вазо- и кардиопротекторных

препаратов (статинов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) и антитромбоцитарных препаратов, в сочетании с распространенными антиангинальными (β -АБ, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, метаболические) и сахароснижающими средствами (метформин, нередко с производными сульфонилмочевины, иногда – инсулины). В то же время, несмотря на существование отдельных рекомендаций по лечению больных с хронической ИБС и с СД 2 типа, в мире уже созданы специальные рекомендации для тех лиц, у кого эти состояния представлены в комбинации. Делаются шаги к созданию дифференцированного подхода к назначению медикаментозных средств у этой сложной категории больных.

Настоящая работа на основании данных проспективного наблюдения за репрезентативной группой лиц с хронической ИБС и СД 2 типа с использованием оценки структурно-функциональных параметров сердечно-сосудистой системы и ряда биомаркеров позволила для таких пациентов обосновать критерии выбора антиангинальных лекарственных средств. Использовались различные классы антиангинальных препаратов с разнообразными механизмами действия. Были представлены средства как «первой линии» (по терминологии международных рекомендаций – β -АБ и блокаторы кальциевых каналов), так и «второй линии» (блокатор f -каналов синусового узла – ивабрадин, нитраты пролонгированного действия, а также препараты с «кардиометаболическими» эффектами). Часть являлась достаточно стандартной для отечественной лечебной практики в подобных ситуациях (β -АБ, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, триметазидин, мельдоний), другие относились к менее распространенным (ранолазин, ивабрадин). Хотя эти средства использовались в различных комбинациях (в среднем больные получали по $2,43 \pm 0,32$ наименования антиангинальных препаратов), выполнявшийся статистический анализ позволял отдельно оценить их эффективность и переносимость. По литературным данным, монотерапия антиангинальными средствами оказывается достаточной лишь у 30-40% больных со стабильной стенокардией, в остальных случаях требуется

применение комбинаций из 2-3, а в ряде случаев – и более классов препаратов. Следует отметить, что вошедшие в исследование больные имели в анамнезе достаточно высокую частоту проведения процедур коронарной реваскуляризации. Так, в целом подобные процедуры ранее были выполнены в 55,1% случаев, в т.ч. аортокоронарное шунтирование – в 12,3%, чрескожное коронарное вмешательство со стентированием – в 42,8%, включая первичное – в 15,9%, плановое – в 39,2%. Эти данные говорят об адекватной распространенности инвазивных коронарных вмешательств на этапе, предшествующем началу наблюдения.

Для установления эффективности и переносимости антиангинальных препаратов проводился отдельный анализ для каждой из групп этих лекарственных средств. β -АБ получали 79 из 104 больных. Во всех действующих в настоящее время отечественных и международных рекомендациях по лечению больных со стенокардией β -АБ относят к препаратам первого выбора. Это связано с тем, что наряду с отчетливыми антиангинальными свойствами они также обладают гипотензивным действием и, главное, способностью улучшать сердечно-сосудистый прогноз, в том числе у лиц после перенесенного инфаркта миокарда (особенно в течение первых 3 лет после него) и с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса ЛЖ (< 40%). β -АБ больным со стенокардией назначаются нередко в сочетании с другими антиангинальными средствами, чаще с дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов, нитратами, триметазидином, мельдонием, в последние годы также с ивабрадином, реже – с ранолазином. Все эти комбинации высоко эффективны и характеризуются аддитивным (а возможно – и потенцирующим) характером влияния на степень антиангинального действия; все они достаточно хорошо переносятся. При использовании β -АБ у лиц со стенокардией обычно рекомендуют достижение адекватного снижения ЧСС – так, для лиц с синусовым ритмом целевым считают значения этого показателя в пределах 55-65 ударов в минуту в покое. Высокое место β -АБ в иерархии антиангинальных средств обусловило и

значительную частоту их использования и в настоящем исследовании – этот класс препаратов назначался наиболее часто в сравнении с другими, его применение обычно ограничивало только наличие противопоказаний к их приему. В ходе лечения β -АБ переносились в большинстве случаев удовлетворительно – лишь в 7 наблюдениях отмечены такие побочные эффекты, как мышечная слабость, утомляемость, атриовентрикулярная блокада I степени, не потребовавшие отмены этих препаратов, но лишь снижения их дозы. На удовлетворительную переносимость β -АБ указывается и в крупных исследованиях, посвященных изучению этого класса препаратов. Например, в масштабном РКИ COPERNICUS общая частота отмены карведилола по причине развития побочных эффектов оказалась даже ниже, чем в группе плацебо, составив соответственно 14,8% против 18,5%, а среди лиц с недавно перенесенной декомпенсацией сердечной недостаточности этот разрыв был еще больше – соответственно 17,5% против 24,2%

При обсуждении места β -АБ у лиц со стабильной стенокардией в сочетании с СД 2 типа особое внимание обращают на возможные отрицательные метаболические эффекты этих средств. β -АБ снижают ЧСС и сократимость миокарда, тем самым уменьшая его потребность в кислороде. Компенсаторно это вызывает развитие вазоконстрикции, которая в свою очередь повышает инсулинорезистентность и приводит к формированию атерогенного липидного профиля. Назначение β -АБ у лиц с диабетом может приводить к маскированию симптомов гипогликемии (путем уменьшения таких ее проявлений, как тахикардия, сердцебиения, потливость). Все это может ограничивать назначение этих нередко жизненно важных препаратов у больных с комбинацией ИБС и СД 2 типа. Опасения подобных эффектов приводят к тому, что как в отечественной, так и в зарубежной широкой медицинской практике β -АБ назначаются врачами существенно реже больным с ИБС, а также с хронической сердечной недостаточностью при наличии СД 2 типа, в сравнении с такими же лицами, но без диабета. В то же время, показано (субисследования РКИ MERIT-HF, CIBIS II, SENIORS, COPERNICUS,

CAPRICORN и др.), что благоприятное влияние β -АБ на сердечно-сосудистый прогноз у лиц с СД 2 типа при наличии хронической сердечной недостаточности и ИБС столь же значимое, как и при отсутствии диабета. С учетом этого, весьма важным является установление того, какой из конкретных представителей этого класса явился бы предпочтительным именно для больных с СД 2 типа.

Имеются данные не крупных сообщений о том, что менее значимые метаболические неблагоприятные эффекты могут быть у β -АБ с самостоятельной вазодилатирующей активностью. К ним относят 2 представителя класса β -АБ – небиволол (благодаря дополнительной способности воздействовать на L-аргинин и оксид азота), а также карведилол (вследствие наличия у него α_1 -адреноблокирующих свойств). β -АБ с вазодилатирующей активностью обладают также рядом других благоприятных действий («плейотропных»), в числе которых обсуждаются позитивные эффекты на функцию эндотелия, тромбоцитов, антифибротические, противовоспалительные. Все эти свойства требуют подтверждения и дополнительного изучения.

В настоящей работе предпринято изучение эффективности и переносимости двух вариантов β -АБ – обладающих вазодилатирующей активностью и не имеющих таковой. Отмечено, что β -АБ с вазодилатирующей активностью обеспечивали значительно более выраженные органопротекторные и благоприятные метаболические эффекты, чем β -АБ без вазодилатирующих свойств, при сравнимой степени антиангинального действия. При этом, если степень уменьшения ФК стенокардии на фоне лечения разными вариантами β -АБ существенно не различалась, то выраженность снижения гликозилированного гемоглобина, альбуминурии, индекса массы тела, индекса массы миокарда ЛЖ и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии оказалась статистически значимо больше для вазодилатирующих β -АБ. Полученные в данной работе результаты согласуются с данными литературы о предпочтительном метаболическом

действии вазодилатирующих β -АБ в сравнении с невазодилатирующими у лиц с СД 2 типа. Продемонстрированные позитивные эффекты карведилола и небиволола на альбуминурию, индекс массы миокарда ЛЖ и толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии могут быть следствием благотворных «плейотропных» эффектов этих препаратов, о которых упоминалось выше (в т.ч., положительного влияния на функцию эндотелия). Проведенный в работе статистический анализ позволил отнести к критериям оптимального выбора β -АБ с вазодилатирующей активностью у лиц со стенокардией и СД 2 типа наличие артериальной гипертензии и/или выраженной / концентрической гипертрофии ЛЖ, и/или более высоких уровней цистатина С, и/или нарушенного вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Отчетливый гипотензивный эффект β -АБ, в том числе с вазодилатирующей активностью, широко известен. Имеются данные о более выраженном таком эффекте у вазодилатирующих представителей этого класса в сравнении с невазодилатирующими. Также известно о способности β -АБ при продолжительном применении (более 3 месяцев) вызывать регрессию гипертрофии ЛЖ. Выявленная связь более высокой эффективности вазодилатирующих β -АБ с цистатином С и ответом плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией можно интерпретировать как проявление органопротекторного эффекта этих препаратов (т.к. они более эффективны при исходно более неблагоприятных значениях перечисленных факторов). О потенциально важном месте вазодилатирующих β -АБ у обсуждаемой категории больных может свидетельствовать и то, что в сравнении с другими классами антиангинальных средств они оказались одними из наиболее эффективных в уменьшении ФК стенокардии, индекса массы миокарда ЛЖ и на толщину комплекса интима-медиа общих сонных артерий при достаточно выраженном положительном влиянии на альбуминурию.

Блокаторы кальциевых каналов, включая представителя как дигидропиридиновых (амлодипин), так и недигидропиридиновых производных (верапамил), в достаточно высоких средних дозах, получали 30 больных с ИБС

и СД 2 типа. Блокаторы кальциевых каналов, как и обсуждавшиеся выше β -АБ, относятся к «классическим» препаратам в лечении стабильной стенокардии, они рассматриваются отечественными и зарубежными экспертами при этом в качестве лекарственных средств первого выбора. Наряду со способностью превентировать эпизоды стабильной стенокардии блокаторы кальциевых каналов оказывают гипотензивный эффект, а недигидропиридиновые представители относятся также к противоаритмическим препаратам IV класса. Для достижения антиангинального эффекта блокаторы кальциевых каналов используют как в виде монотерапии, так и (значительно чаще) в комбинациях с β -АБ (такая комбинация разрешена только для дигидропиридиновых средств), нитратами, метаболическими препаратами, менее изучено сочетание блокаторов кальциевых каналов с ивабрадином. Недигидропиридиновые препараты не применяют при уровнях фракции выброса ЛЖ <40%.

В данном исследовании в течение 16 недель применения блокаторы кальциевых каналов демонстрировали удовлетворительную переносимость. Только в 2 случаях при их приеме были отмечены такие побочные эффекты, как ощущения приливов, а также отеки голеней. В обоих этих наблюдениях эти проявления возникли при применении амлодипина. Перечисленные побочные эффекты относят к стандартным при использовании блокаторов кальциевых каналов, чаще они отмечают при назначении дигидропиридиновых средств в сравнении с недигидропиридиновыми. В целом, препараты этого класса относят к одним из наиболее безопасных среди широко распространенных в кардиологической практике лекарственных средств (при соблюдении стандартных мер отбора для назначения).

Применение блокаторов кальциевых каналов у лиц с ИБС и СД 2 типа обеспечивало отчетливый и стабильный антиангинальный эффект, что проявлялось снижением ФК стенокардии в среднем на $-1,30 \pm 0,15$. Уменьшение выраженности стенокардии, улучшение переносимости физической нагрузки и качества жизни при использовании этого класса препаратов продемонстрировано также в других исследованиях. Выраженность

антиангинального действия блокаторов кальциевых каналов, по мнению многих исследователей, сравнима с таковой для β -АБ и нитратов.

Применительно к категории лиц с сочетанием ИБС и СД 2 типа весьма ценным свойством различных представителей блокаторов кальциевых каналов является их метаболическая нейтральность. В многочисленных сообщениях не было продемонстрировано негативного влияния этих препаратов на уровни гликемии и гликозилированного гемоглобина, метаболизм свободных жирных кислот, уровни липидов и мочевой кислоты крови. Более того, имеются данные о достаточно значимых органопротекторных эффектах блокаторов кальциевых каналов. Эти препараты способны уменьшать выраженность гипертрофии ЛЖ (по выраженности этого эффекта они считаются одними из наиболее эффективных), уменьшать дисфункцию эндотелия, оказывать ренопротекторные эффекты (преимущественно недигидропиридиновые производные, именно у лиц с диабетической нефропатией). Полученные в настоящем исследовании данные также демонстрируют комплекс благоприятных метаболических и органопротекторных эффектов блокаторов кальциевых каналов, часть из которых отмечалась ранее в других работах (уменьшение альбуминурии, индекса массы миокарда ЛЖ, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий), об иных ранее не сообщалось (уменьшение уровней гликозилированного гемоглобина и индекса массы тела). В качестве свидетельства наличия у блокаторов кальциевых каналов ценных органопротекторных свойств при сочетании хронической ИБС с СД 2 типа можно рассматривать и выявление их более высокой эффективности при наличии периферической и/или вегетативной диабетической нейропатии, и/или нарушенного вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Установленный в работе среди критериев оптимального выбора блокаторов кальциевых каналов возраст больных старше 65 лет согласуется с опубликованными сведениями. Этот класс препаратов вследствие удовлетворительной переносимости и достаточно высокой эффективности традиционно рассматривается как один из наиболее применимых для лечения

артериальной гипертонии стабильной стенокардии у пожилых лиц. Примечательно, что блокаторы кальциевых каналов при сравнении с другими изучавшимися классами антиангинальных средств в данной работе оказались одними из наиболее эффективных в уменьшении ФК стенокардии, гликозилированного гемоглобина, индекса массы тела, альбуминурии, индекса массы миокарда ЛЖ и толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

29 больных со стенокардией с СД 2 типа и с синусовым ритмом получали в качестве компонента лечебной программы ивабрадин. За прошедшие с момента начала его клинического применения полтора десятилетия этот препарат занял определенное место в отечественной и мировой лечебной практике, главным образом при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса ЛЖ, а также при хронической ИБС со стабильной стенокардией. За это время с ним проведено множество некрупных РКИ, где он демонстрировал убедительные антиангинальные эффекты (как при изолированном приеме, так и в сочетании с препаратами других распространенных классов), отсутствие влияния на артериальное давление, метаболическую нейтральность и удовлетворительную переносимость. В ряде сообщений также указывалось на возможное наличие у него дополнительных позитивных эффектов, генез которых пока недостаточно ясен. Постулируется, что наряду с основным механизмом действия (блокирование f-каналов (HCN-4) синусового узла с соответствующим снижением частоты синусового ритма, улучшением диастолической функции ЛЖ, снижением напряжения его стенок и уменьшения потребления миокардом кислорода) у препарата могут присутствовать и другие, пока гипотетические, свойства (влияние на функцию эндотелия и другие). Косвенным свидетельством этого является наличие близких к упоминавшимся выше HCN-4 рецепторам синусового узла других представителей семейства HCN-рецепторов в сетчатке глаза (ответственных за развитие такого побочного эффекта ивабрадина, как фосфены, развивающиеся с частотой до 15%), а возможно также – и в иных органах и тканях. В настоящем

исследовании фосфены при использовании ивабрадина выявлены не были. Лишь в 2 наблюдениях отмечено развитие брадикардии, являющейся для данного препарата традиционным побочным эффектом, развивающимся с частотой от 1 до 10%. Удовлетворительная переносимость ивабрадина была показана во многочисленных сообщениях.

До настоящего момента влияние ивабрадина на сердечно-сосудистый прогноз оценивается неоднозначно. Если у лиц с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса ЛЖ (особенно <35%) препарат показывал снижение сердечно-сосудистого риска в серьезных РКИ (BEAUTIFUL и SCHIFT), то у больных с хронической ИБС без клинических проявлений сердечной недостаточности в столь же масштабном РКИ (SIGNIFY) подобный эффект продемонстрирован не был. Это создает определенную двойственность в восприятии прогностической ценности ивабрадина врачами широкой практики, что является важным фактором, ограничивающим его применение. Различные результаты РКИ, оценивавших влияние этого препарата на прогноз, ряд авторов пытаются объяснять отличиями между категориями больных, входивших в эти исследования. В то же время, следует признать и то, что в практическом отношении больные с хронической сердечной недостаточностью и с хронической ИБС нередко являются весьма близкими.

Ивабрадин использовался в настоящем исследовании в средней дозе $12,4 \pm 3,1$ мг/сутки, что сравнимо с дозировками, применявшимися в других исследованиях. Назначение этого препарата ассоциировалось с достоверным снижением частоты синусового ритма в среднем на $17,3 \pm 5,7$ ударов в минуту, что также является величиной, близкой к достигнутой при его приеме в упомянутых выше РКИ. На этом фоне отмечалось достоверное снижение ФК стенокардии в среднем на $1,27 \pm 0,14$. Ивабрадин, таким образом, оказался одним из наиболее эффективных антиангинальных средств у анализируемой категории больных. Ведущим фактором развития антиангинального эффекта

ивабрадина признается снижение ЧСС, при этом степень снижения ЧСС коррелирует с выраженностью антиангинального действия препарата.

У наблюдавшихся больных на фоне лечения, включавшего ивабрадин, отмечено снижение уровней гликозилированного гемоглобина, индекса массы тела и толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий, кроме того, определялась недостоверная тенденция к уменьшению альбуминурии и индекса массы миокарда ЛЖ. Все эти благоприятные эффекты могут трактоваться как проявление действия комбинации использовавшихся органопротекторных препаратов (включая ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, статины, сахароснижающие средства); однако в качестве компонента этих эффектов могут также быть и позитивные ЧСС-независимые действия самого ивабрадина, о которых говорилось выше. Косвенно об этом также могут свидетельствовать и установленные в работе критерии оптимального выбора ивабрадина для лиц с ИБС и СД 2 типа, включая наличие диабетической ретинопатии и/или нефропатии, и/или избыточной массы тела или ожирения.

Среди наблюдавшихся лиц со стабильной стенокардией и СД 2 типа 25 больных получали лечение, включавшее ингибитор позднего потока натрия в миокардиоцитах – ранолазин. Это один из относительно новых для отечественной кардиологии препаратов – если в западных странах для лечения стабильной стенокардии он применяется с 2006 г., то в лечебной практике нашей страны – с 2014 г. В силу этого, а также из-за достаточно высокой стоимости он пока мало распространен, а сведения значительной части практикующих специалистов о нем разрознены и отрывочны. Поэтому данные о проспективном наблюдении за его использованием у относительно гомогенной группы больных с ИБС и СД 2 типа представляются актуальными.

Механизм действия ранолазина включает блокирование связанного с ишемизацией позднего потока ионов калия внутрь миокардиоцитов, ему также присуще ингибирование окисления свободных жирных кислот в миокардиоцитах. Благодаря совокупности этих эффектов (а также, возможно, и некоторых других, обозначаемых рядом исследователей как «плейотропные»),

препарат способен оказывать ряд ценных воздействий, особенно применимых в лечении лиц со стенокардией. Под его воздействием уменьшается степень ишемизации миокарда за счет улучшения доставки крови к нему, снижается потребность миокарда в кислороде. Показано, что ранолазин преимущественно улучшает региональный кровоток в участках ишемизированного миокарда [145; 146]. Препарат способен оказывать благоприятные эффекты на региональную (и, возможно, также глобальную) диастолическую функцию ЛЖ. Ранолазин активирует пируват-дегидрогеназу и стимулирует окисление глюкозы в миокардиоцитах, при этом увеличивается эффективность использования кислорода миокардом, улучшается энергетика миокардиоцитов, что также благоприятствует уменьшению выраженности ишемизации. Представляют интерес также данные о наличии у препарата комплекса противоаритмических эффектов, что требует дополнительного изучения [100].

Ранолазин имеет значительный объем «доказательной базы» применения у различных категорий больных со стенокардией, включая ее тяжелые и рефрактерные формы, лиц после коронарной реваскуляризации, с брадикардией и гипотензией, с СД 2 типа, а также с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без элевации сегмента ST. Благодаря этому, а также вследствие удовлетворительной переносимости препарат входит в рекомендации отечественных и международных экспертов в качестве полноправного элемента современной антиангинальной терапии при хронической ИБС [100; 104].

В настоящем исследовании ранолазин применялся в достаточно высокой средней дозировке (начальная доза – по 500 мг 2 раза в сутки, через месяц при удовлетворительной переносимости – повышение до 1000 мг 2 раза в сутки), составившей 1780 ± 230 мг/сутки. В исследованиях других авторов этот препарат использовался ранее в дозировках от 800 мг/сутки до 3000 мг/сутки, при этом стандартные рекомендации предусматривают его использование в дозах от 1000 до 2000 мг/сутки.

Применение у лиц со стенокардией и СД 2 типа лечения, включавшего ранолазин, сопровождалось достоверным снижением ФК стенокардии, уровней гликозилированного гемоглобина, а также уменьшением индекса массы тела и толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий. Также была отмечена тенденция к снижению значений альбуминурии и индекса массы миокарда ЛЖ, не достигшая уровней статистической значимости. Переносимость препарата в течение 16 недель наблюдения была удовлетворительной. Всего у 2 больных развились побочные эффекты лечения (головокружения, тошнота), не потребовавшие отмены ранолазина (в обоих случаях эти проявления возникали при повышении дозы в процессе титрования, были транзиторными и устранялись самостоятельно в течение нескольких дней).

Отчетливый антиангинальный эффект ранолазина, отмеченный в настоящем исследовании, определялся также в работах других авторов [100; 104; 110]. Это касалось как применения более ранней лекарственной формы с немедленным высвобождением ранолазина (по 400 мг 2 или 3 раза в сутки, по 276 мг 3 раза в день), так и применяемой в последние годы формы с его пролонгированным высвобождением (по 500, 750, 1000 и даже по 1500 мг 2 раза в сутки). Препарат обычно, как и в данной работе, использовался как компонент комбинированного антиангинального лечения (наиболее часто в сочетании с β -АБ), реже – в виде монотерапии (РКИ TERISA, MARISA, CARISA). Исследования эффективности ранолазина выполнялись с использованием двойных слепых контролируемых протоколов, включали главным образом лиц со стабильной стенокардией, в т.ч. рефрактерной, а также постинфарктных больных и лиц после коронарной реваскуляризации. В сравнении с плацебо на фоне использования ранолазина в течение 1-4 недель отмечалось улучшение переносимости физической нагрузки, увеличение времени до начала эпизода стенокардии или до развития депрессии сегмента ST на ЭКГ на ≥ 1 мм, снижение потребности в использовании сублингвальных нитратов, уменьшение ФК стенокардии и улучшение качества жизни. При этом отмечали

удовлетворительную переносимость дозировок до 2000 мг/сутки препарата включительно, а также возрастание частоты побочных его эффектов в случае применения более высоких доз.

В нескольких сообщениях указывается на благоприятные эффекты ранолазина при микрососудистой стенокардии (РКИ RWISE) и при суправентрикулярных аритмиях, в т.ч. при пароксизмальной фибрилляции предсердий (РКИ HARMONY – в сочетании с дронедароном). В то же время, в РКИ RAFAELLO у лиц с фибрилляцией предсердий после электрической кардиоверсии добавление ранолазина к обычной противорецидивной терапии не приводило к увеличению промежутка времени до развития нового эпизода аритмии.

Неоднозначными также оказались результаты крупных и длительных исследований влияния ранолазина на сердечно-сосудистый прогноз. Так, в РКИ RIVER-PCI, включавшем 2651 больного с неполной коронарной реваскуляризацией (при сохранявшемся после этой процедуры стенозе $\geq 50\%$ просвета любой коронарной артерии с диаметром ≥ 2 мм) применение ранолазина в дозе 2000 мг/сутки в среднем в течение 643 дней в добавление к стандартному вазопротекторному лечению не продемонстрировало улучшения сердечно-сосудистого прогноза. В еще более масштабном РКИ MERLIN-TIMI 36, куда входили 6 560 больных с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST, результаты также оказались для препарата сомнительными. В этом исследовании ранолазин сначала использовали в виде внутривенного болюса, затем проводили длительную внутривенную инфузию в течение 12-36 часов, затем переходили на прием внутрь в дозе 2000 мг/сутки; продолжительность наблюдения в среднем составила 348 дней. Ранолазин добавлялся к базовой вазопротекторной терапии. В целом в этом исследовании благоприятного влияния ранолазина на прогноз показано не было; лишь в подгруппе из 945 больных, которым выполнялось первичное коронарное стентирование, исследователи смогли отметить позитивное влияние на сердечно-сосудистый риск. С учетом всех этих данных, ранолазин в настоящее

время не рассматривается в качестве базисного препарата для вазо- и кардиопротекции у больных с ИБС; ему отводится в международных рекомендациях более скромное место эффективного и безопасного симптоматического лекарственного средства для лечения синдрома стенокардии у различных категорий больных.

С учетом изучавшейся в настоящей работе категории больных с сочетанием ИБС и СД 2 типа, очень примечательными являются данные литературы о «гликометаболических» эффектах ранолазина, которые в целом близки к полученным в данном исследовании. В упоминавшихся выше РКИ CARISA и MERLIN-TIMI 36, подгруппы лиц со стенокардией и СД 2 типа под влиянием ранолазина демонстрировали отчетливое снижение уровней гликозилированного гемоглобина, причем степень этого эффекта увеличивалась с повышением дозы препарата, т.е. этот эффект оказался дозозависимым. Кроме того, у лиц, ранее имевших нормогликемию, при длительном применении ранолазина было отмечено уменьшение частоты развития гипергликемии *de novo*. В сообщении Eckel R.H. et al., 2015, специально спланированном для оценки влияния монотерапии ранолазином на контроль гликемии у 465 больных с СД 2 типа, применение этого препарата в течение 8 недель приводило к снижению гликозилированного гемоглобина в среднем на 0,56% [104].

При этом целевого значения этого показателя $< 7\%$ удавалось при использовании ранолазина достигать в 2 раза чаще, чем без него. Подобные данные были отмечены и в настоящем исследовании: лечение с использованием ранолазина в течение 16 недель ассоциировалось в среднем с уменьшением гликозилированного гемоглобина на $1,03 \pm 0,17\%$. Заслуживает внимания также отмеченная корреляция степени снижения гликозилированного гемоглобина в ходе этого лечения с исходным уровнем этого показателя. При этом, чем выше были исходные значения гликозилированного гемоглобина (и чем хуже была исходная компенсация диабета), тем более выраженной оказывалась степень снижения гликемии в

ходе лечения. Механизм подобного эффекта ранолазина остается предметом обсуждения и дальнейшего изучения. Наиболее вероятным вариантом является его способность ингибировать окисление свободных жирных кислот, обсуждается также роль других, обозначаемых как «плейотропные» и пока недостаточно изученных, факторов. С этими же свойствами, вероятно, могут быть связаны и отмеченные в настоящей работе другие позитивные эффекты лечения, включавшего ранолазин (снижение индексов массы тела и массы миокарда ЛЖ, уменьшение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий, уменьшение альбуминурии). Подтверждением благоприятного влияния ранолазина на категорию больных со стабильной стенокардией в сочетании именно с диабетом являются и данные статистического анализа, позволившего отнести к критериям оптимального выбора препарата у этой категории лиц наличие исходно неадекватного контроля диабета, высокую инсулинорезистентность (индекс НОМА-IR ≥ 4) и глюкозотоксичность (индекс НОМА-B < 60), избыточную массу тела или ожирение, дислипидемию, повышение уровней провоспалительного маркера – высокочувствительного С-реактивного белка. Полученные данные позволяют говорить о том, что ранолазин может рассматриваться как важный компонент комбинированного антиангинального лечения для лиц со стабильной стенокардией и СД 2 типа; наряду с антиангинальным эффектом ему присущи дополнительные благоприятные метаболические и, вероятно, органопротекторные свойства; ценным представляется его выбор в особенности для лиц с недостаточным контролем гликемии, дислипидемией и ожирением.

Препараты нитратов пролонгированного действия (изосорбида динитрата или 5-мононитрата) получали 22 больных со стенокардией и СД 2 типа. Нитраты по механизму действия представляют собой доноры мощного вазодилататора оксида азота, из применение приводит к развитию венозной и артериальной (включая коронарную) вазодилатации. Благодаря этому снижается как пред-, так и постнагрузка миокарда, что приводит к уменьшению потребления им кислорода. Кроме того, из-за дилатации коронарных артерий (более

выраженной в местах имеющих стенозов) происходит увеличение оксигенированной крови к миокарду. В совокупности эти эффекты определяют развитие антиангинального действия препаратов этого класса.

Нитраты обеспечивают отчетливое уменьшение выраженности стенокардии, сравнимое по степени с таковым у β -АБ и блокаторов кальциевых каналов. Нитраты также хорошо сочетаются с препаратами этих классов, создавая аддитивный антиангинальный эффект. Нитраты пролонгированного действия сейчас рассматриваются как средства второго выбора в лечении больных со стабильной стенокардией, обычно назначаются в добавление к β -АБ и блокаторам кальциевых каналов.

Вспомогательная роль нитратов пролонгированного действия при стенокардии, определенная в современных рекомендациях, преимущественно связана с отсутствием у них данных «доказательной медицины» о благоприятном воздействии на сердечно-сосудистый прогноз. Отчасти это может быть связано с тем, что нитраты представляют собой достаточно давний класс лекарственных средств и имеют невысокую стоимость. В силу этого, для фармацевтических компаний является экономически нецелесообразным проведение с этими препаратами крупных РКИ с современным и дорогостоящим протоколом. Ожидать планирования и проведения таких исследований сложно и в перспективе. Кроме того, ограничивают применение нитратов продленного действия также и проблемы с переносимостью. По профилю переносимости нитраты уступают другим современным антиангинальным средствам. В настоящей работе частота развития побочных эффектов при использовании нитратов пролонгированного действия также была выше, чем при применении других препаратов. так, из-за развития головной боли их отмена потребовалась в 4 случаях, еще в 3 наблюдениях было необходимо снижение дозировки.

Важным ограничением применения нитратов продленного действия являются опасения того, что поступающий в организм извне (экзогенный) оксид азота может оказывать неблагоприятное воздействие на функцию

эндотелия. Подобная точка зрения находит подтверждение в известном феномене нитратной толерантности. Последняя представляет собой состояние, развивающееся при использовании нитратов пролонгированного действия с высокой кратностью в течение суток (3-4 раза в сутки). В основе ее развития, как полагают, лежит дисфункция эндотелия (с уменьшением продукции эндогенного оксида азота, нарушением функции NO-синтазы и другими изменениями). Обычно для предотвращения формирования нитратной толерантности в режиме приема нитратов пролонгированного действия предусматривается так называемый «нитратосвободный» промежуток продолжительностью 12-16 часов, что создает асимметричный вариант суточного распределения препаратов. Для уменьшения риска развития нитратной толерантности используют сочетание нитратов пролонгированного действия с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента / сартанами, а также со статинами. В настоящей работе режим приема нитратов предполагал указанные меры профилактики формирования толерантности, включая как «нитратосвободный» промежуток адекватной продолжительности, так и сочетание с указанными выше вазопротекторными средствами. Примечательно, что по литературным данным при использовании короткодействующих сублингвальных нитратов (таблеток нитроглицерина, спреев изосорбида динитрата или моонитрата) даже с высокой кратностью в течение суток (≥ 10 раз) развития нитратной толерантности не происходит. Механизмы такого различия не вполне выяснены (наиболее вероятна роль «эффекта первого прохождения через печень»).

Применение лечения, включавшего нитраты пролонгированного действия, в настоящем исследовании ассоциировалось с отчетливым антиангинальным эффектом, снижение ФК стенокардии за 16 недель в среднем составило $1,25 \pm 0,27$. При этом, вероятно вследствие предпринятых указанных выше мер предосторожности, не было отмечено случаев с развитием нитратной толерантности. Более того, использование нитратов пролонгированного действия в сочетании с другими антиангинальными, а также с

сахароснижающими и вазопротекторными препаратами сопровождалось снижением толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий, также отмечена тенденция к уменьшению средних значений гликозилированного гемоглобина, индекса массы тела, альбуминурии и индекса массы миокарда ЛЖ, не достигшая уровня статистической значимости. Показательным в отношении благоприятных возможностей использования нитратов пролонгированного действия в комплексном лечении больных со стенокардией и СД 2 типа можно считать выявление среди критериев их оптимального выбора таких факторов как возраст больных старше 65 лет, более высокие концентрации антигена фактора Виллебранда, цистатина С, наличие исходных уровней стенокардии III ФК. Нитраты в сравнении с другими анализируемыми классами препаратов явились одними из наиболее мощных антиангинальных средств, с относительно слабым эффектом на уровни гликозилированного гемоглобина, индекс массы миокарда ЛЖ, альбуминурию и толщину комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

38 больных с хронической ИБС и СД 2 типа получали метаболический модулятор триметазидин. Использовались его традиционные дозировки, в большинстве случаев – пролонгированная форма SR по 35 мг 2 раза/сут, реже – форма OD 80 мг 1 раз/сут. Триметазидин обладает многокомпонентным и до конца не изученным механизмом действия, ведущим компонентом которого является ингибирование окисления свободных жирных кислот с развитием благоприятных метаболических эффектов на миокард, на метаболизм глюкозы (в т.ч. при СД 2 типа), а также антиишемических эффектов. По выраженности антиангинального действия триметазидин несколько уступает классическим гемодинамическим средствам (β -АБ, блокаторам кальциевых каналов, нитратам), либо сравним с ними. Может широко использоваться в различных комбинациях с этими лекарственными средствами. В настоящем исследовании выраженность антиангинального действия триметазида оказалась несколько меньше в сравнении с другими антиангинальными препаратами. Существенной особенностью триметазида является отсутствие влияния на частоту

сердечных сокращений и у ровни артериального давления, что позволяет его использовать в ситуациях, когда гемодинамически активные лекарственные средства применять затруднительно, например, при брадикардии, гипотонии.

В силу отсутствия надежных свидетельств благоприятного эффекта триметазидина на сердечно-сосудистый прогноз (РКИ АТРСІ) при хронической ИБС препарат в современных рекомендациях по лечению стабильной стенокардии занимает позицию второго ряда, он добавляется обычно к другим классам антиангинальных средств. Переносимость триметазидина у наблюдавшихся больных была удовлетворительной – лишь в 1 наблюдении зарегистрировано развитие побочного эффекта (диарея), носившего умеренный по интенсивности характер и устранившегося самостоятельно через несколько дней без отмены препарата. О достаточно хорошей переносимости триметазидина сообщалось в различных исследованиях. Обращает на себя внимание наличие среди противопоказаний к его применению болезни Паркинсона и «синдрома беспокойных ног», что может ограничивать его применение у лиц пожилого возраста. При отборе больных для назначения триметазидина эти противопоказания в данной работе также учитывались.

Лечение, включавшее триметазидин, наряду с антиангинальным действием сопровождалось развитием ряда серьезных благоприятных эффектов, включая снижение гликозилированного гемоглобина и толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий; кроме того, наблюдалась тенденция к снижению средних значений индекса массы тела, альбуминурии и индекса массы миокарда ЛЖ. Эти результаты могут быть проявлением самостоятельных позитивных метаболических влияний триметазидина, дополняющих благотворные эффекты других компонентов комбинированного лечения. Свидетельством наличия у препарата дополнительных к антиангинальным позитивных метаболических и органопротекторных эффектом может быть связь критериев его оптимального выбора с уровнем инсулинорезистентности (индекс HOMA-IR), уровнями провоспалительных

цитокинов (интерлейкина-6, фактор некроза опухоли-альфа), наличием диабетической нейропатии. Среди изучавшихся антиангинальных средств триметазидин оказался одним из наиболее эффективных в снижении уровней гликозилированного гемоглобина, что делает его привлекательным выбором в лечении больных со стабильной стенокардией в сочетании с СД 2 типа.

Миокардиальный цитопротектор – мельдоний в стандартных дозировках получали 34 больных с хронической ИБС и СД 2 типа. Этот препарат также обладает многофакторным действием на метаболизм миокарда, многие аспекты этого действия остаются спорными и недостаточно изученными. Для мельдония постулируется комбинация позитивных кардиометаболических и нейропротекторных эффектов, также обсуждается его возможное благоприятное действие на функцию эндотелия и инсулинорезистентность. В силу отсутствия серьезных РКИ с оценкой влияния на сердечно-сосудистый прогноз, а также других субъективных и объективных факторов (проблемы с финансированием, недобросовестная конкуренция, политическое противодействие) мельдоний занимает позицию вспомогательного антиангинального средства (второго выбора). Несмотря на это, он достаточно популярен и считается вполне эффективным средством предупреждения эпизодов стенокардии как в широкой врачебной практике, так и среди самих больных. Привлекательными для массового применения свойствами препарата традиционно считаются отсутствие у него влияния на частоту сердечных сокращений и на артериальное давление.

В настоящем исследовании переносимость мельдония была удовлетворительной – лишь в 1 наблюдении отмечалась тошнота в начале его приема, которая была транзиторной и устранилась самостоятельно. В других сообщениях также отмечается подобная переносимость препарата. Лечение, включавшее мельдоний, также сопровождалось отчетливым снижением ФК стенокардии (в среднем на $-0,92 \pm 0,17$), что, однако, явилось наименьшей величиной среди других антиангинальных препаратов. О том, что эффект мельдония на стенокардию несколько меньше в сравнении с классическими

гемодинамически-активными антиангинальными средствами сообщали и другие авторы; в то же время, другие исследователи подобной разницы не находили.

Полученные в данной работе результаты можно интерпретировать как свидетельство того, что мельдоний в лечении больных со стенокардией и СД 2 типа более целесообразно использовать в составе комбинированного антиангинального лечения, но не как антиангинальную монотерапию. Установление в качестве критериев оптимального выбора мельдония в качестве антиангинального средства у лиц с СД 2 типа инсулинорезистентности (по индексу НОМА-IR), уровней антигена фактора Виллебранда, а также диабетической ретинопатии и нефропатии могут рассматриваться как косвенные свидетельства наличия у препарата дополнительных к антиишемическим позитивных метаболических и органопротекторных эффектов. Показательно, что отмеченные для лечения, включавшего мельдоний, снижение уровней гликозилированного гемоглобина, индекса массы тела, альбуминурии, оказались менее выраженными, чем у остальных классов антиангинальных препаратов. Все это позволяет говорить о мельдонии как о вполне применимом, но все же вспомогательном препарате у лиц со стабильной стенокардией в сочетании с СД 2 типа.

В завершение настоящего обсуждения еще раз отметим сложность проблемы ангинального синдрома у лиц с комбинацией стабильной стенокардии и СД 2 типа. Многие компоненты патогенеза этих состояний весьма близки, значительную роль играют дисфункция эндотелия, активация провоспалительных и протромботических факторов, находящиеся в сложном взаимодействии с процессами инсулинорезистентности и структурно-функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы.

Учет маркеров всех этих нарушений важен для качественного прогнозирования прогрессии ангинального синдрома у этой категории больных.

Выбор подходов к антиангинальной терапии у лиц со стабильной стенокардией и СД 2 типа должен быть дифференцированным, для чего могут быть использованы разработанные критерии оптимального выбора отдельных классов лекарственных препаратов.

Как правило, целесообразно применение ≥ 2 наименований антиангинальных средств в сочетании с адекватными сахароснижающими, вазопротекторными и антитромботическими подходами.

ВЫВОДЫ

В диссертации проведено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной проблемы – у больных с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа разработаны и обоснованы критерии прогнозирования ангиального синдрома, а также критерии оптимального выбора антиангиальных препаратов.

1. Среди больных хронической ИБС с СД 2 типа стабильная стенокардия II ФК была в 60,1% случаев, III ФК – в 39,9%. В 73,2% наблюдений имелась отчетливая связь ангиальных эпизодов не только с физической, но и с эмоциональной нагрузкой, в 35,5% - с выходом на холодный воздух и/или с приемом обильной пищи, в 20,3% приступы стенокардии отмечались по ночам, во время сна.

2. Гипертрофия ЛЖ выявлена у 73,9% больных, систолическая дисфункция ЛЖ – у 29,7%, диастолическая дисфункция ЛЖ – у 70,3%, утолщение комплекса интима-медиа общих сонных артерий – у 64,5%, нарушенная реакция плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией – у 92,4% обследованных лиц с ИБС и СД 2 типа. Частота и степень выраженности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у лиц с III ФК стенокардии были более значительными в сравнении со II ФК.

3. Уровни высокочувствительного С-реактивного белка, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6, антигена фактора Виллебранда и цистатина С у больных с ИБС и СД 2 типа были более высокими по сравнению со здоровыми. Содержание этих маркеров хронического воспаления, протромботического риска и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза существенно зависели от особенностей диабета, параметров структуры и функции ЛЖ, функции эндотелия, проводимого лечения и особенностей ангиального синдрома.

4. Критериями прогнозирования ангиального синдрома у больных со стабильной стенокардией и СД 2 типа явились мужской пол, курение, дислипидемия с величинами холестерина липопротеидов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л, уровни индекса НОМА-IR $\geq 4,0$, толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии ≥ 1 мм, отсутствие вазодилаторного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, повышенные уровни высокочувствительного С-реактивного белка и цистатина С.

5. Больные со стенокардией и СД 2 типа получали различные комбинации антиангиальных средств, в среднем включающие $2,43 \pm 0,32$ наименования препаратов. Это обеспечило снижение ФК стенокардии с $2,37 \pm 0,42$ до $1,19 \pm 0,13$. Отчетливый антиангиальный эффект в 69,2% случаев был достигнут уже через 2 недели, а в 89,4% - через 4 недели от начала лечения. Наряду с антиангиальным эффектом такая терапия способствовала развитию благоприятных метаболических и органопротекторных эффектов, включая снижение уровня гликированного гемоглобина и уменьшение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

6. По данным проспективного наблюдения, критериями оптимального выбора вазодилатирующих β -АБ у лиц со стенокардией и СД 2 типа явились наличие артериальной гипертонии и/или выраженной / концентрической гипертрофии ЛЖ и/или более высоких уровней цистатина С и/или нарушенного вазодилаторного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией; для блокаторов кальциевых каналов – наличие диабетической нейропатии и/или нарушенного вазодилаторного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и/или возраста > 65 лет и/или стенокардии ФК III; для ивабрадина – возраст ≤ 65 лет и/или наличие диабетической ретинопатии и/или нефропатии и/или избыточной массы тела или ожирения; для ранолазина – наличие неадекватного контроля СД 2 типа и/или уровней индекса НОМА-IR ≥ 4 и/или индекса НОМА-В < 60 и/или избыточной массы тела или ожирения и/или более высоких уровней

высокочувствительного С-реактивного белка и/или дислипидемии, и/или приема статинов в средних и высоких дозах.

7. Для нитратов продленного действия критериями оптимального выбора явились возраст > 65 лет и/или более высокие концентрации антигена фактора Виллебранда и/или цистатина С и/или наличие стенокардии ФК III; для триметазидина – уровни индекса НОМА-IR ≥ 4 и/или возраст старше 65 лет и/или более высокие уровни интерлейкина-6 и/или фактора некроза опухоли-альфа и/или наличие периферической и/или вегетативной диабетической нейропатии и/или приемом ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2; для мельдония – курение и/или уровни индекса НОМА-IR ≥ 4 и/или более высокие уровни антигена фактора Виллебранда и/или наличие диабетической ретинопатии и/или нефропатии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью улучшения лечебной тактики у больных с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа в амбулаторных и стационарных условиях для терапевтов, семейных врачей, эндокринологов и кардиологов рекомендуется использование установленных критериев прогнозирования ангинального синдрома. Наряду со стандартным клинико-лабораторным и инструментальным обследованием для повышения качества оценки риска развития и прогрессирования синдрома стабильной стенокардии рекомендуется определение индексов инсулинорезистентности НОМА-IR и глюкозотоксичности НОМА-B, толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, ответа плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией, уровней высокочувствительного С-реактивного белка и цистатина С.

2. В лечении лиц со стабильной стенокардией в сочетании с СД 2 типа рекомендуется применение дифференцированного подхода к выбору антиангинальных средств. Среди β -АБ у этой категории больных более оправдан выбор препаратов с вазодилатирующей активностью (карведилол, небиволол). При исходно неудовлетворительном контроле диабета, а также при наличии избыточной массы тела или ожирения в качестве одного из антиангинальных средств желательно назначение ранолазина.

3. У лиц с хронической ИБС с СД 2 типа для обеспечения адекватного антиангинального действия в сочетании с благоприятными метаболическими и органопротекторными эффектами может быть рекомендовано использование разработанных и обоснованных критериев оптимального выбора антиангинальных препаратов. При этом следует учитывать клинико-лабораторные и инструментальные особенности больных, включая возраст, адекватность контроля диабета, наличие артериальной гипертензии, курения, ожирения, дислипидемии, гипертрофии ЛЖ, микрососудистых осложнений диабета, характер проводимого сахароснижающего лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	– артериальное давление
БКК	– блокаторы кальциевых каналов
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИР	– индекс резистивности
ЛЖ	– левый желудочек
ПИ	– пульсативный индекс
СД	– сахарный диабет
С-РБ	– С реактивный белок
ТКИМ	– толщина комплекса интима-медиа
ФК	– функциональный класс
ХМ ЭКГ	– холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ЧСС	– частота сердечных сокращений
HbA1c	– гликозилированный гемоглобин
TNF α	– фактор некроза опухоли альфа
β -АБ	– β -адреноблокаторы
НОМА-IR	– индексов инсулинорезистентности
НОМА-B	– индекс глюкозотоксичности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Текст] / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск (дополненный). – М.; 2019. – 214 с.
2. Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [Текст] / Ю.И. Рагино, Е.В. Стрюкова, И.С. Мурашов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 24(5). – С. 26-29.
3. Бубнова, М.Г. Эффективность триметазидина – селективного ингибитора бета-окисления жирных кислот в лечении больных со стабильной стенокардией и хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Бубнова М.Г., Аронов Д.М. // Кардиология. – 2021. – № 61(11). – С. 65-76.
4. Власов, Т. Д. Дисфункция эндотелия: правильно ли мы понимаем этот термин? [Текст] / Т.Д. Власов, Н.Н. Петрищев, О.А. Лазовская // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 76-84.
5. Влияние ивабрадина в составе стандартной терапии на функцию эндотелия сосудов и электрическую нестабильность сердца у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью [Текст] / А.А. Абдуллаев, С.Н. Маммаев, А.А. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, №1. – С. 52-58.
6. Влияние различных классов сахароснижающих препаратов на эластичность сосудов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 65-71.
7. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца [Текст] / И.Н. Ворожцова, О.В. Будникова, С.А. Афанасьев, Д.С. Кондратьева // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Т.33, № 1.– С.14-20.

8. Влияние эмпаглифлозина на переносимость нагрузки и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса и сахарным диабетом типа 2: проспективное одноцентровое пилотное исследование [Текст] / А.Г. Овчинников, А.А. Борисов, К.Ю. Жеребчикова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 137-151.

9. Возможности липидснижающей терапии в улучшении прогноза у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом: роль ингибиторов PCSK9 [Текст] / Г.Р. Галстян, А.С. Галявич, Е.Н. Гринева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №23(12). – С.103-106.

10. Гиляревский, С.Р. Современная тактика лечения больных с ишемической болезнью сердца: принцип дополнительности в терапии и новые представления о ее роли и компонентах [Текст] /С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, И.М. Кузьмина // Российский кардиологический журнал. – 2019. – №24(11). – С.112-121.

11. Глезер, М. Г. Оценка антиангинальной эффективности триметазидина в новой лекарственной форме для однократного приема в зависимости от региона Российской Федерации. Анализ 3 066 пациентов с ИБС, включенных в исследование ОДА [Текст] / М.Г. Глезер, В.А. Выгодин // Кардиология. – 2019. – № 59(10S). – С. 52-63.

12. Глезер, М.Г. Антиангинальная эффективность и переносимость модифицированного высвобождения триметазидина 80 мг один раз в день у стабильных пациентов со стенокардией в реальной практике [Текст] / М.Г. Глезер, В.А. Выгодин // Достижения в терапии. – 2018. – № 35(9). – С.1368-1377.

13. Григоричева, Е. А. Вариабельность сердечного ритма и функция эндотелия у лиц с изолированной гипертонической болезнью и в ее сочетании с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом [Текст] / Е.А.

Григоричева, И. Ю. Мельников // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 2. – С. 178-183.

14. Григорян, С.В. Опыт применения мельдоний у больных с желудочковой экстрасистолией ишемического генеза / С.В. Григорян, Л.Г. Азарпетян, А.А. Степанян // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 7. – С. 26-30.

15. Демин, А.А. Факторы, ассоциированные с развитием отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете типа 2 [Текст] / А.А. Демин, И.А. Бондарь, Д.В. Гражданкина // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 11. – С. 88-93.

16. Киякбаев, Г. К. Частота и обоснованность назначения бета-адреноблокаторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: анализ динамики данных рандомизированных клинических исследований [Текст] / Г.К. Киякбаев, Ж.Д. Кобалава // Кардиология. – 2020. – № 60(6). – С.30-40.

17. Королева, Е. В. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка у больных сахарным диабетом II типа с коморбидными ожирением и артериальной гипертензией [Текст] / Е. В. Королева, А. Е. Кратнов, Е. В. Тимганова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – №3. – С. 20-25.

18. Котова, Т.В., Гришан М.А. Функциональная активность эндотелия при дисфункции сердечно-сосудистой системы [Текст] / Т.В. Котова, М.А. Гришан // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22, № 5. – С. 51-55.

19. Кочеткова, И. В. Опыт применения триметазида у пациентов с коморбидной патологией [Текст] / И.В. Кочеткова, Т.М. Черных, Г.М. Панюшкина // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 3 (155). – С. 37-42.

20. Ларина, В.Н. Метаболическая и цитопротективная направленность мельдония на фоне мультиморбидности [Текст] / В.Н. Ларина, Д.Г. Карпенко // Врач. – 2022. – Т. 33, № 4. – С. 56-62.

21. Лупанов, В.П. Антиишемический метаболический модулятор триметазидин в лечении ишемической болезни сердца [Текст] / В.П. Лупанов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 2 (142). – С. 119-124.

22. Маркеры эндотелиальной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и их клиническое значение [Текст] / И.А. Хрипун, Е.О. Дзантиева, С.В. Воробьев [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 470-472.

23. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней [Текст] / Ю.С. Мельникова, Т.П. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, №4. – С. 95-104.

24. Метаболическая терапия при коморбидной патологии / А.Л. Верткин, Сычева А.С., Носова А.В., Кнорринг Г.Ю., Завьялов Г.В. // Медицинский алфавит. – 2020. – № 19. – С. 19-23.

25. Метаболические, воспалительные и визуальные биомаркеры в оценке выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2-го типа [Текст] / О.А. Кошельская, О.А. Харитонова, И.В. Кологривова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 9. – С. 1030-1036.

26. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции / А.В. Шабров, А.С. Галенко, Ю.П. Успенский, К.А. Лосева [Текст] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – № 20 (2). – С. 202-209.

27. Мкртумян, А.М. Кардиопротективные механизмы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [Текст] / А.М. Мкртумян, Т.Н. Маркова, Н.К. Мищенко // Сахарный диабет. – 2021. –Т. 24, № 3. – С. 291-299.

28. Мультифокальный атеросклероз: фокус на профилактике развития ишемических событий [Текст] / А.Г. Арутюнов, Т.И. Батлук, Р.А. Башкинов, М.А. Трубникова // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, № 12. – С. 163-170.

29. Нарушения углеводного обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по данным локального регистра [Текст] / А.Р. Вайсберг, Е.И. Тарловская, И.В. Фомин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, № 3. – С. 22-28.

30. Недогода, С.В. Мельдоний как наднозологический препарат / С.В. Недогода // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 5. – С. 57-61.

31. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа [Текст] / Л.А. Бочкарева, Л.В. Недосугова, Н.А. Петунина, М.Э. Тельнова, Е.В. Гончарова // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 4. – С.334-341.

32. Новые возможности в повышении эффективности лечения больных стабильной стенокардией [Текст] / Н.Ю. Григорьева, О.Е. Вилкова, М.О. Самолук, К.С. Колосова // Кардиология. – 2020. – № 60(6). – С.47-52.

33. Оганов, Р. Г. Индивидуальная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция европейских кардиологических обществ [Текст] / Р.Г. Оганов, Г.Я. Маслаенникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – №16(1). – С. 2-11.

34. Опыт применения мельдония у больных с желудочковой экстрасистолией ишемического генеза [Текст] / С.В. Григорян, Л.Г. Азарпетян, А.А. Степанян // Кардиология. – 2019. – № 59(7). – С. 26-30.

35. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика [Текст] / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2017. – 312 с.

36. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко, О.А. Панченко. – Донецк: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.

37. Особенности клинико-гемодинамических параметров и коронарного кровотока больных хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа [Текст] / Б.У. Марданов, М.А. Кокожева, Ф.Б.

Шукуров [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, № 12. – С. 71-79.

38. Особенности сопряжения функционального и метаболического ремоделирования миокарда при коморбидном течении ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа [Текст] / С.А. Афанасьев, Д.С. Кондратьева, М.В. Егорова [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 1. – С.25-34.

39. Перспектива использования результатов исследования препаратов с антигипоксантами и антиоксидантными свойствами в нейропротективной стратегии лечения (заключения совета экспертов от 26 марта 2022 г.) [Текст] / И.А. Вознюк, В.В. Захаров, М.М. Танашян [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 7. – С. 51-55.

40. Подзолков, В.И. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью [Текст] / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Н.А. Дружинина // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №4 (156). – С. 7-13.

41. Прогнозирование коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца молодого возраста с использованием неинвазивного биомаркера [Текст] / В.Э. Олейников, Л.И. Салямова, А.А. Хромова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, № 12. – С. 50-56.

42. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе заболевания (обзор литературы) [Текст] / А.К. Шадманов, А. Абдурахимов, Л.Н. Хегай, О.О. Аскарлов // RE-HEALTH JOURNAL. – 2021. – № 2(10). – С. 122-129.

43. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции [Текст] / Э.Б. Попыхова, Т.В. Степанова, Д.Д. Лагутина, Т.С. Кириязи, А.Н. Иванов // Проблемы Эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 47-55.

44. Ромащенко, О.В. Персонализированные подходы к назначению триметазидина в качестве цитопротектора у пациентов с ишемической

болезнью сердца [Текст] / О.В. Ромащенко // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, № 6. – С. 106-114.

45. Рыбакова, М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография [Текст] / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. – М.: Видар М, 2008. – 512 с.

46. PCSK9: новые победы и горизонты [Текст] / М.О. Смолина, К.С. Бенимецкая, Ю.И. Рагино, М.И. Воевода // Атеросклероз. – 2018. – Т.14, №3. – С.70-77.

47. Самолук, М.О. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [Текст] / М.О. Самолук, Н.Ю. Григорьева // Кардиология. – 2019. – №59(3S). – С. 4-9.

48. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические Рекомендации [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Том 23. – № 2. – С. 4-102.

49. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. [Текст] / О.Л. Барбараш, Ю.А. Карпов, В.В. Кашталап [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №25(11). – С. 201-250.

50. Стаценко, М.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Ю.Е. Лопушкова // Медицинский совет. – 2021. – № 14. – С. 110-117.

51. Стаценко, М. Е. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа [Текст] / М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №4(156). – С. 32-36.

52. Структурно-функциональные показатели сердца пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Ритмоинотропная реакция изолированного миокарда при разном уровне гликированного

гемоглобина [Текст] / Д.С. Кондратьева, С.А. Афанасьев, О.В. Будникова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т.24, № 1. – С. 45-54.

53. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом [Текст] / М.В. Шестакова, М.Ш. Шамхалова, И.Я. Ярек-Мартынова [и др.]. – М., 2014. – 39 с.

54. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. Пер. с англ. /Х. Фейгенбаум.– М.: Вичар, 1999.– 512 с.

55. Функция эндотелия при метаболическом синдроме и его осложнениях: взаимосвязь функциональных и структурных изменений сердечно-сосудистой системы и механизмов регуляции сосудистого тонуса [Текст] / Е.Н. Смирнова, Е.А. Лоран, И.А. Мизева, С.Ю. Подтаев // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. – 2021. – № 3. – С. 6-12.

56. Цветков, В.А. Субклиническая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / В.А. Цветков, Е.С. Крутиков, С.И. Чистякова // Проблемы Эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С.56-63.

57. Цуканова, Е. И. Результаты использования бережливых процессов в оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на основе ультразвуковых маркеров атеросклероза [Текст] / Е.И. Цуканова, С.С, Алексанин // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, № 6. – С.135-142.

58. Частота назначения и приверженность лечению статинами у амбулаторных больных с сахарным диабетом 2 типа и коморбидной сердечно-сосудистой патологией [Текст] / В.Н. Серебрякова, Е.А. Головина, А.В. Кавешников, В.С. Кавешников // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 5. – С. 434-441.

59. Шляхто, Е.В. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями [Текст] / Е.В. Шляхто, М. В. Шестакова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №23(9). – С.58-64.

60. Шумилова, Н.А. Глифлозины: гликемические и негликемические эффекты [Текст] / Н.А. Шумилова, С.И. Павлова // Acta medica Eurasia. – 2019. – №1. – С. 44-51.

61. Эндотелиальная функция и структурные маркеры атеросклероза: оценка связи в пожилом и старческом возрасте [Текст] / М.С. Трошина, А.Н. Рябиков, Ю.Ю. Палехина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, № 12. – С. 19-25.

62. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – №24(3). – С. 204-221.

63. Эффективность применения мельдония в комплексном лечении пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности [Текст] / А.С. Сычёва, С.В. Царегородцев, А.Л. Кебина, А.Л. Вёрткин // Лечащий врач. – 2019. – № 2. – С. 11.

64. 2019 Update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [Text] / J.B. Buse, D.J. Wexler, A. Tsapas // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43. – P. 487-493.

65. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines [Text] / T. Unger, C. Borghi, F. Charchar [et al.] // Hypertension. – 2020. – Vol 75. – P. 1334-1357.

66. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / L. Schwingshackl, A. Chaimani, G. Hoffmann [et al.] // Eur. J. Epidemiol. – 2018. – Vol. 33. – P. 157-170.

67. Antman E.M. Managing stable ischemic heart disease [Text] / E.M. Antman, E. Braunwald // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382. – P. 1468-1470.

68. Are β -blockers associated with increased natriuretic peptide levels in HFPEF? Insights from the topcat trial [Text] / D. Silverman, T.B. Plante, M. Infeld, M. Meyer // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 75 (Suppl.1). – P. 714.

69. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map [Text] / Z. Jianhong, Y. Xiaoxia, Z. Yayuan [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* – 2020. – Vol. 8, №3. – P. 192-205.

70. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes [Text] / D.K. McGuire, W.J. Shih, F. Cosentino [et al.] // *J. Amer. Med. Ass.* – 2021. – Vol. 6. – P. 148.

71. Association of β -blocker use with heart failure hospitalizations and cardiovascular disease mortality among patients with heart failure with a preserved ejection fraction: a secondary analysis of the TOPCAT Trial [Electronic resource] / D.N. Silverman, T.B. Plante, M. Infeld [et al.] // *J. Amer. Med. Ass. Network Open* – 2019. – Vol. 2, № 12. – P. e1916598. – Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2756254>

72. Bates, E.R. Antiplatelet therapy in patients with coronary disease and type 2 diabetes [Text] / E.R. Bates // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol.381, № 14. – P.1373-1375.

73. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [Text] / R.P. Giugliano, C.P. Cannon, M.A. Blazing [et al.] // *Circulation.* –2018. – Vol. 137. – P. 1571-1582.

74. Beta-blocker, aspirin, and statin usage after first-time myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide analysis from 1995 to 2015 in Denmark [Text] / D.B. Rasmussen, U. Bodtger, M. Lamberts [et al.] // *Eur. Heart J.: Quality of Care and Clinical Outcomes.* – 2020. – Vol. 6, № 1. – P.23-31.

75. β -blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study [Text] / E. Sorbets, P.G. Steg, R. Young [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40, № 18. – P.1399-1407.

76. Beta-blocker cessation in stable out-patients with heart failure with a preserved ejection fraction [Text] / L. Nambiar, D. Silverman, P. Vanburen, M. Le Winter, M. Meyer // *J. Cardiac Fail.* – 2020. – Vol. 26, № 3. – P. 81-82.

77. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials [Text] / J.G.F. Cleland, K.V. Bunting, M.D. Flather [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39, № 1. – P.26-35.

78. Bhatt, D.L. CABG the clear choice for patients with diabetes and multivessel disease [Text] / D.L. Bhatt // *Lancet.* – 2018. – Vol.391, № 10124. – P.913-914.

79. Bonora, B.M. Extraglycemic effects of SGLT2 inhibitors: A review of the evidence [Text] / B.M. Bonora, A. Avogaro, G.P. Fadini // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* – 2020. – Vol.13. – P. 161-174.

80. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [Text] / B. Neal, V. Perkovic, K.W. Mahaffey [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 644-657.

81. Cardiovascular and kidney outcomes across the glycemic spectrum: insights from the UK biobank [Text] / M.H. Seyedeh, M. Zekavat, J. Pirruccello, P.Natarajan, M. Vaduganathan // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 78, № 5. – P. 453-464

82. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study [Text] / E. Vidal-Petiot, I. Ford, N. Greenlaw [et al.]; CLARIFY Investigators // *Lancet.* – 2016. – Vol.388, № 10056. – P.2142-2152.

83. Cardiovascular mortality reduction with empagliflozin in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease [Text] / D. Fitchett, S.E. Inzucchi, J.M. Lachin [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71, № 3. – P. 364-367.

84. Cardiovascular risk prediction in type 2 diabetes before and after widespread screening: a derivation and validation study [Text] / R. Wells, S. Kerr, A. Poppe [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397, №10291. – P. 2264-2274.

85. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial [Text] / M.S. Sabatine, L.A. Leiter, S.D. Wiviott [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol.5. – P.941-950.

86. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [Text] / S.L. Kristensen, R. Rorth, P.S. Jhund [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7. – P. 776-785.

87. Cholesterol crystals use complement to increase NLRP3 signaling pathways in coronary and carotid atherosclerosis [Electronic resource] / N. Niyonzimaa, S.S. Bakke, I. Gregersen [et al.] // *EBioMedicine*. – 2020. – Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7494683/pdf/main.pdf>.

88. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021 [Text] / American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 44. – P.S15-S33.

89. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association [Text] / S.V. Arnold, D.L. Bhatt, G.W. Barsness [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol.141. – P.e779-e806.

90. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on time in range [Text] / T. Battelino, T. Danne, R.M. Bergental [et al.] // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol.42. – P. 1593-1603.

91. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for prevention of major adverse

cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus [Text] / T.A. Zelniker, S.D. Wiviott, I. Raz [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – P. 2022-2031.

92. Coronary artery disease and endothelial dysfunction: novel diagnostic and therapeutic approaches [Text] / E. Oikonomou, G. Siasos, V. Tsigkou [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 144, № 3. – P. 253-267.

93. Cost-effectiveness of ranolazine added to standard of care treatment in patients with chronic angina and type 2 diabetes [Text] / C.I. Coleman, E.R. Weeda, E. Nguyen, C. Kohn // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71 (Suppl.). – P. A204.

94. Current position on the role of monomeric C-reactive protein in vascular pathology and atherothrombosis [Text] / I.S. Melnikov, S.G. Kozlov, O.S. Saburova [et al.] // *Curr. Pharm Des.* – 2020. – Vol. 26, № 1. – P. 37-43.

95. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [Text] / S.D. Wiviott, I. Raz, M.P. Bonaca [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380. – P. 347-357.

96. Deedwania, P. The ongoing saga of optimal blood pressure level in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease [Text] / P. Deedwania // *J. Amer. Heart Assoc.* – 2018. – Vol.7. – P.e010752.

97. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis [Text] / D. Liu, B. Jin, W. Chen, P. Yun // *BMC Pharmacol. Toxicol.* – 2019. – Vol.20. – P.15.

98. Effect of inorganic nitrite vs placebo on exercise capacity among patients with heart failure with preserved ejection fraction: The INDIE HFpEF Randomized Clinical Trial [Text] / B.A. Borlaug, K.J. Anstrom, G.D. Lewis [et al.] // *J. Amer. Med. Ass.* – 2018. – Vol. 320, № 17. – P.1764-1773.

99. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial [Text] / J. Rosenstock, V. Perkovic, O.E. Johansen [et al.] // *J. Amer. Med. Ass.* – 2019. – Vol. 321. – P. 69-79.

100. Effect of ranolazine on activity level in patients with angina after fractional flow reserve based deferred intervention [Text] / A. Malhotra, Y. Cheema, D. Patel [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol.73 (Suppl.). – P. 141.

101. Effect of ranolazine on symptoms and quality of life in patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease: a retrospective cohort study [Text] / V. Pargaonkar, J.Tremmel, I. Schnittger, A. Khandelwal // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol. 71 (Suppl.). – P. A161.

102. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial [Text] / K.K. Ray, H.M. Colhoun, M. Szarek [et al.]; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2019. – Vol. 7. – P. 618-628.

103. Effects of nutrition therapy on HbA1c and cardiovascular disease risk factors in overweight and obese patients with type 2 diabetes [Text] / A. Mottalib, V. Salsberg, B.N. Mohd-Yusof [et al.] // Nutr. J. – 2018. – Vol. 17. – P. 42.

104. Effect of ranolazine monotherapy on glycemic control in subjects with type 2 diabetes [Text] / R.H. Eckel, R.R. Henry, P. Yue [et al.] // Diabetes Care. – 2015. – Vol.38. – P.1189-1196.

105. Effects of ω 3 fatty acid supplements in diabetes mellitus [Text] / L. Bowman, M. Mafham, K. Wallendszus [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 379. –P.1540-1550.

106. Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Text] / R. Ferrari, K.Fox, I. Ford [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 396, № 10254. – P.830-838.

107. Emerging role of long non-coding RNAs in endothelial dysfunction and their molecular mechanisms [Electronic resource] / R. Jayasuriya, K. Ganesan, B. Xu, K. M. Ramkumar // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2022. – Vol.145. – Available at: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0753332221012075?token=832113080EB2F2C4F8974E61BC0CB721555C6EB230E2FF3151C7A7502>

[A9269748E2086C64DA51E13BA7E840CD6D0B408&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220824144351](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.08.001)

108. Endothelial function and dysfunction: impact of metformin [Text] / A. Nafisa, S.G. Gray, Y. Cao [et al.] // Pharmacology and Therapeutics. – 2018. – Vol. 192. – P. 150-162.

109. Erqou, S. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis [Text] / S. Erqou, C.C Lee, A.I. Adler // Diabetologia. –2014. – Vol.57. – P.2444-2452.

110. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina) [Text] / M. Kosiborod, S.V. Arnold, J.A. Spertus [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol.61. – P.2038-2045.

111. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes management in CKD Guideline: Evidence-based advances in monitoring and treatment [Text] / L. de Boer, M. Caramori, J. Chan [et al.] // Kidney Int. – 2020. – Vol.7. – P.10-16.

112. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study [Text] / P. Song, Z. Fang, H. Wang [et al.] // Lancet Glob. Health. – 2020. – Vol. 8. – P.721-729.

113. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomized cardiovascular outcome trials [Text] / O.R. Ghosh-Swaby, S.G. Goodman, L.A. Leiter [et al.] // Lancet Diabetes and Endocrinology. – 2020. – Vol.8, № 5. – P.418-435.

114. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults / P.K. Whelton, R.M. Carey, W.S. Aronow [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol.71, № 19. – P.e127-248.

115. Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [Text] / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol.41. – P. 407-477.

116. Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [Text] / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – P. 111-188.

117. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [Text] / F.G.P. Cosentino, V. Aboyans, C.J. Bailey [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2019. – Suppl. – P. 1-69.

118. Guidelines on the management of blood cholesterol in diabetes [Text] / R.B. Goldberg, N.J. Stone, S.M. Grundy [et al.] // *Diabetes Care.* – 2020. – Vol.43, № 8. – P.1673-1678.

119. Hong, J. Long-term beta-blocker therapy after myocardial infarction in the reperfusion era: a systematic review [Text] / J. Hong, A.R. Barry // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* –2018. – Vol.38, № 5. – P. 546-554.

120. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management [Text] / S. Amiel, P. Aschner, B.Childs [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* – 2020. – Vol.7, № 5. –P. 385-396.

121. Impact of glycemic variability on coronary and peripheral endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease [Text] / K. Tateishi, Y. Saito, H. Kitahara, Y. Kobayashi // *J. Cardiol.* – 2022. – Vol. 79, № 1. – P. 65-70.

122. Impact of treatment strategies on outcomes in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus according to presenting angina severity: a pooled analysis of three federally-funded randomized trials [Text] / G.B.J. Mancini, W.E. Boden, M.M. Brooks [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 277. – P.186-194.

123. Influence of microvascular disease on cardiovascular events in type 2 diabetes [Text] / S. Verma, C. Wanner, I. Zwiener [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol.73, № 21. – P.2780-2782.

124. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease [Text] / D.J. Maron, J.S. Hochman, H.R. Reynolds [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol.382. – P. 1395-1407.

125. Is coronary artery disease inevitable in type 2 diabetes? From a glucocentric to a holistic view on patient management [Text] / G. Ferranini, A. Norhammar, V. Gyberg, L. Mellbin, L. Ryden // Diabetes Care. – 2020. – Vol.43, № 9. – P.2001-2009.

126. Is intima-media thickness a predictor for cardiovascular risk? – Authors' reply [Text] / U. Näslund, A. Lundgre, D. Vanoli, M. Norberg // Lancet. – 2019. – Vol. 394, № 10196. – P.381.

127. Jebbawi, L.A. Effect of β -blockers class, cardioselective versus non-cardioselective, on mortality in patients with COPD and cardiovascular disease [Text] / L. A. Jebbawi, K. Qi Jia, M. Ruzieh // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2021. – Vol. 77 (Suppl.1). – P. 1684.

128. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [Text] / S.P. Marso, G.H. Daniels, K. Brown-Frandsen [et al.]; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 375. – P.311-322.

129. Long-term outcomes of a ranolazine refractory angina registry: 3 years results [Text] / R. Garberich, J. Traverse, T. Arndt, N. Bennett, T. Henry. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol. 71 (Suppl.11). – P. A1213.

130. Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes: the FREEDOM Follow-On Study [Text] / M.E. Farkouh, M. Domanski, G.D. Dangas [et al.]; FREEDOM Follow-On Study Investigators // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol.73. – P.629-638.

131. Lopaschuk, G.D. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a state of the art review [Text] /

G.D. Lopaschuk, S. Verma // J. Amer. Coll. Cardiol. Basic Trans. Science. – 2020. – Vol.5, № 6. – P. 632-644.

132. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [Text] / M.J. Davies, D.A. D'Alessio, J. Fradkin [et al.] // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41. – P. 2669-2701.

133. Meyer, M. Heart rate and heart failure with preserved ejection fraction: time to slow β -blocker use? [Electronic resource] / M. Meyer, M.M. Le Winter // Circulation: Heart Failure. – 2019. – Vol.12, № 8. – P. e006213. – Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6750011/pdf/nihms-1532625.pdf>.

134. Meyer, M. Pharmacological heart rate lowering in patients with a preserved ejection fraction – review of a failing concept [Text] / M. Meyer, M. Rambod, M. LeWinter // Heart Failure Reviews. – 2018. – Vol. 23, № 4. – P. 499-506.

135. Nauck, M. Treatment of type 2 diabetes: challenges, hopes, and anticipated successes [Text] / M. Nauck, J. Wefers, J. Meier // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2021. – Vol.9, №8. – P. 525-544.

136. Nonlinear model for the carotid artery disease 10-year risk prediction by fusing conventional cardiovascular factors to carotid ultrasound image phenotypes: A Japanese diabetes cohort study [Text] / N.N. Khanna, A.D. Jamthikar, T. Araki [et al.] // Echocardiography. – 2019. – Vol.36, № 2. – P.345-361.

137. Obesity management for the treatment of type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes –2021 [Text] / American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2021. – Vol. 44. – P.S100-S110.

138. Pharmacological management of vascular endothelial dysfunction in diabetes: TCM and western medicine compared based on biomarkers and biochemical parameters [Text] / P.K. Oduro, J. Fang, L. Niu [et al.] // Pharmacol. Res. – 2020. – Vol.158. – P.104893.

139. Physical activity / exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association [Text] / S.R. Colberg, R.J. Sigal, J.E. Yardley [et al.] // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol.39. – P. 2065-2079.

140. Postprandial endothelial dysfunction and CIMT after oral fat challenge in patients with type 2 diabetes mellitus with and without macrovascular disease - A preliminary study [Text] / V. Kumara, N. Jainb, N. Raizadab [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2021. – Vol. 15, № 6. – P. 102317.

141. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomized trial [Text] / M.E. Lean, W.S. Leslie, A.C. Barnes [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391. – P. 541-551.

142. Primary hypercholesterolemia and development of cardiovascular disorders: cellular and molecular mechanisms involved in low-grade systemic inflammation and endothelial dysfunction [Text] / A. Collado, E. Domingo, L. Piqueras, M. Sanzabc. // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2021. – Vol. 139. – P. 106066.

143. Primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus [Text] / J.D. Newman, A.Z. Schwartzbard, H.S. Weintraub, I.J. Goldberg, J.S. Berger // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol.70, № 7. – P.883-893.

144. Prognostic impact of carotid intima-media thickness and carotid plaques on the development of micro- and macrovascular complications in individuals with type 2 diabetes: the Rio-de-Janeiro type 2 diabetes cohort study [Text] / C.R.L. Cardoso, G.C. Salles, N.C. Leite [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2019. – Vol. 18, № 1. – P.2

145. Ranolazine exhibits anti-ischemic properties by increasing cardiac endothelial cell adenosine levels [Text] / D.-T. E. Le, C. Davis, S. Nagarajan [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73 (Suppl.). – P. 48.

146. Results from the microvascular assessment of ranolazine in non-obstructive atherosclerosis (MARINA): a double-blinded randomized controlled trial [Text] / A. Kumar, R. Rabah, O. Hung [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol.71 (Suppl.). – P. A169.

147. Rivaroxab and with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Text] / S.J. Connolly, J.W. Eikelboom, J. Bosch [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol.391. – P.205-218.

148. Screening for glucose perturbations and risk factor management in dysglycemic patients with coronary artery disease – a persistent challenge in need of substantial improvement: a report from ESC EORP EUROASPIRE V [Text] / G. Ferrannini, D. DeBacquer, G. DeBacker [et al.]; EUROASPIRE V collaborators // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol.43. – P. 726-733.

149. Shapiro, M.D. Closing the glycemic divide: the time for preventive cardiology is now [Text] / M.D. Shapiro, B. Ibanez // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 78, № 5. – P. 465-467.

150. Shivakumar, O. Sodium-glucose-co-transporter 2 inhibitor effects on cardiovascular outcomes in chronic kidney disease [Text] / O. Shivakumar, N. Sattar, D.C. Wheeler // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. i43–i47.

151. Silva, I.V. Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation [Text] / I.V.G. Silva, R.C. De Figueiredo, D.R.A. Rios // *Intern. J. Molecul. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 14. – P. 3458-3472.

152. Standards of Medical Care in Diabetes – 2022 [Text] / American Diabetes Association// *Clin. Diabetes*. – 2022. – Vol. 40, № 1. – P.10-38.

153. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association [Text] / C.B. Newman, D. Preiss, J.A. Tobert [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 2019. – Vol. 39, №2. – P.e38-e81.

154. The association of severe hypoglycemia with incident cardiovascular events and mortality in adults with type 2 diabetes [Text] / A.K. Lee, B. Warren, C.J. Lee [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41. – P.104-111.

155. The effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis [Text] / K.B. Lo, F. Gul, P. Ram [et al.] // *Cardiorenal. Med.* – 2020. – Vol.10. – P.1-10.

156. The evolution of β -blockers in coronary artery disease and heart failure [Text] / P. Joseph, K. Swedberg, D.P. Leong, S. Yusuf // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 74, № 5. – P. 672-682.

157. The impact of ranolazine versus placebo on health related quality of life in patients with chronic stable angina and type 2 diabetes [Text] / C.I. Coleman, E. Nguyen, E.R. Weeda, C. Kohn // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol. 71 (Suppl.). – P. A97.

158. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMISPCI): a phase 3, placebo-controlled, randomized trial [Text] / D.L. Bhatt, P.G. Steg, S.R. Mehta [et al.] // Lancet. – 2019. – Vol. 394. – P. 1169-1180.

159. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes [Text] / P.G. Steg, D.L. Bhatt, T. Simon [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2019. – Vol.381. – P.1309-1320.

160. Treatment of diabetes in older adults: an endocrine society: clinical practice guideline [Text] / D. LeRoith, G.J. Biessels, S.S Braithwaite [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2019. – Vol. 104. – P. 1520-1574.

161. Tsujimoto, T. Beta-blocker use and cardiovascular event risk in patients with heart failure with preserved ejection fraction [Text] / T. Tsujimoto, H. Kajio // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P.9556.

162. Validation of time-in-range as an outcome measure for diabetes clinical trials [Text] / R.W. Beck, R.M. Bergenstal, T.D. Riddlesworth [et al.] // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42. – P. 400-405.

163. Verma, S. Targeting inflammation in the prevention and treatment of type 2 diabetes: insights from CANTOS [Text] / S. Verma, V. Mathew, M. E. Farkouh // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol.71, № 21. – P.2402-2404.

164. Vigersky, R.A. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes [Text] / R.A. Vigersky, C. McMahon // Diabetes Technol. Ther. – 2019. – Vol. 21. – P. 81-85.

165. Visualization of asymptomatic atherosclerotic disease for optimum cardiovascular prevention (VIPVIZA): a pragmatic, open-label, randomized controlled trial [Text] / U. Näslund, N. Ng, A. Lundgren [et al.] // Lancet. – 2018. – Vol.393, №10167. – P. 133-142.

166. Whitt, M.D. Practicality and importance of selected endothelial dysfunction measurement techniques: review [Text] / M.D. Whitt, M.J. Jackson // Biomed. Eng. Lett. – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 87-95.