

<https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-2-6-61>

¹ЕВРАЗИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТОМ И ПРЕДИАБЕТОМ (2021)

СОСТАВ КОМИТЕТА ЭКСПЕРТОВ ПО РАЗРАБОТКЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций

Председатель – академик РАН Чазова И.Е. (Москва), **сопредседатель** – академик РАН Шестакова М.В. (Москва), **секретарь** – д.м.н. Жернакова Ю.В. (Москва), к.м.н. Блинова Н.В. (Москва), д.м.н. Маркова Т.Н. (Москва), к.м.н. Мазурина Н.В. (Москва), д.м.н. Ежов М.В. (Москва), проф. Терещенко С.Н. (Москва), д.м.н. Жиров И.В. (Москва), д.м.н. Комаров А.Л. (Москва), к.м.н. Миронова О.Ю. (Москва), к.м.н. Юричева Ю.А. (Москва), к.м.н. Сухарева О.Ю. (Москва)

Комитет экспертов: проф. Кисляк О.А. (Москва), проф. Мкртумян А.М. (Москва), проф. Подзолков В.И. (Москва), проф. Азизов В.А. (Баку), проф. Зелвеян П.А. (Ереван), проф. Григоренко Е.А. (Минск), проф. Рахимов З.Я. (Душанбе), проф. Сарыбаев А.Ш. (Бишкек), к.м.н. Касымова С.Д. (Душанбе), к.м.н. Нарзуллаева А.Р. (Душанбе)

Все члены рабочей группы внесли одинаковый вклад в этот документ.

***Автор, ответственный за переписку с редакцией:** Жернакова Юлия Валерьевна, д.м.н., профессор, ученый секретарь института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, телефон: +7-495-414-63-00, Email: juli001@mail.ru, ORCID: [0000-0001-7895-9068](https://orcid.org/0000-0001-7895-9068)

Для цитирования: Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В., Маркова Т.Н., Мазурина Н.В., Ежов М.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В., Комаров А.Л., Миронова О.Ю., Юричева Ю.А., Сухарева О.Ю. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и предиабетом (2021). Евразийский кардиологический журнал. 2021; (2):6-61, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-2-6-61>

Отказ от ответственности. Рекомендации ЕАК отражают точку зрения ЕАК и были подготовлены после тщательного изучения научных и медицинских данных, имеющих на момент их публикации. ЕАК не несет ответственности в случае какого-либо противоречия, несоответствия и / или неоднозначности между Рекомендациями ЕАК и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, выпущенными соответствующими органами общественного здравоохранения, в частности, в отношении правильного использования медицинских или терапевтических стратегий. Медицинским работникам рекомендуется в полной мере учитывать Рекомендации ЕАК при оценке своего клинического суждения, а также при определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических

медицинских стратегий. Тем не менее, Рекомендации ЕАК никоим образом не отменяют индивидуальную ответственность медицинских работников за принятие надлежащих и точных решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и в консультации с этим пациентом и, при необходимости и/или необходимости, опекуна пациента. Рекомендации ЕАК не освобождают медицинских работников от полного и тщательного рассмотрения соответствующих официальных обновленных рекомендаций или руководств, выпущенных компетентными органами общественного здравоохранения, для рассмотрения каждого медицинского случая в свете современных научно обоснованных рекомендаций в соответствии с их этическими и профессиональными обязательствами. Кроме того, медицинский работник обязан проверять действующие правила и положения, касающиеся лекарств и медицинских изделий, на момент назначения по рецепту.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/ конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, сердечно-сосудистый риск, новые сахароснижающие препараты

<https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-2-6-61>

²EURASIAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGY (EAC) GUIDELINES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH DIABETES AND PREDIABETES (2021)

COMPOSITION OF THE COMMITTEE OF EXPERTS ON THE DEVELOPMENT OF RECOMMENDATIONS

Working group: chairman – Academician of RAS Irina E. Chazova (Moscow), **co-chairman** – Academician of RAS Marina V. Shestakova (Moscow), **secretary** – Dr. of Sci. (Med.) Yuliya V. Zhernakova (Moscow), Cand. of Sci. (Med.) Nataliya V. Blinova (Moscow), Dr. of Sci. (Med.) Tat'yana N. Markova (Moscow), Cand. of Sci. (Med.) Nataliya V. Mazurina (Moscow), Dr. of Sci. (Med.) Marat V. Ezhov (Moscow), Prof., Dr. of Sci. (Med.) Sergej N. Tereshchenko (Moscow), Dr. of Sci. (Med.) Igor' V. Zhirov (Moscow), Dr. of Sci. (Med.) Andrej L. Komarov (Moscow), Cand. of Sci. (Med.) Ol'ga Yu. Mironova (Moscow), Cand. of Sci. (Med.) Yuliya A. Yuricheva (Moscow), Cand. of Sci. (Med.) Ol'ga Yu. Suhareva (Moscow)

Expert Committee: Prof., Dr. of Sci. (Med.) Oksana A. Kislyak (Moscow), Prof., Dr. of Sci. (Med.) Ashot M. Mkrtumyan (Moscow), Prof., Dr. of Sci. (Med.) Valerij I. Podzolkov (Moscow), Prof., Dr. of Sci. (Med.) Vasadat A. Azizov (Baku), Prof., Dr. of Sci. (Med.) Parunak A. Zelveyan (Yerevan), Prof., Dr. of Sci. (Med.) Elena A. Grigorenko (Minsk), Prof., Dr. of Sci. (Med.) Zakriya Ya. Rahimov (Dushanbe), Prof., Dr. of Sci. (Med.) Akpaj Sh. Sarybaev (Bishkek), Cand. of Sci. (Med.) Salomat D. Kasymova (Dushanbe), Cand. of Sci. (Med.) Adolat R. Narzullaeva (Dushanbe)

All members of the working group contributed equally to the document.

***Corresponding author: Yuliya V. Zhernakova**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific Secretary of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya street, 15a, Moscow 121552, Russia, Phone +7-495-414-63-00, Email: juli001@mail.ru, ORCID: [0000-0001-7895-9068](https://orcid.org/0000-0001-7895-9068)

For citation: Irina E. Chazova, Marina V. Shestakova, Yuliya V. Zhernakova, Nataliya V. Blinova, Tat'yana N. Markova, Nataliya V. Mazurina, Marat V. Ezhov, Sergej N. Tereshchenko, Igor' V. Zhirov, Andrej L. Komarov, Ol'ga Yu. Mironova, Yuliya A. Yuricheva, Ol'ga Yu. Suhareva. Eurasian Guidelines for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in patients with diabetes and prediabetes (2021). Eurasian heart journal. 2021; (2):6-61. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-2-6-61>

Disclaimer. The EAC Guidelines represent the views of the EAC, and were produced after careful consideration of the scientific and medical knowledge, and the evidence available at the time of their publication. The EAC is not responsible in the event of any contradiction, discrepancy, and/or ambiguity between the EAC Guidelines and any other official recommendations or guidelines issued by the relevant public health authorities, in particular in relation to good use of healthcare or therapeutic strategies. Health professionals are encouraged to take the EAC Guidelines fully into account when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and the implementation of preventive, diagnostic, or therapeutic medical strategies; however, the EAC Guidelines do not override, in any way whatsoever, the individual

² © The Eurasian Association of Cardiology (EAC) 2021. All rights reserved.

For permissions please email: info-cardio@cardio-eur.asia

responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient and, where appropriate and/or necessary, the patient's caregiver. Nor do the EAC Guidelines exempt health professionals from taking into full and careful consideration the relevant official updated recommendations or guidelines issued by the competent public health authorities, in order to manage each patient's case in light of the scientifically accepted data pursuant to their respective ethical and professional obligations. It is also the health professional's responsibility to verify the applicable rules and regulations relating to drugs and medical devices at the time of prescription.

Members of the Working Group confirmed the lack of financial support / conflict of interest. In the event of a conflict of interest being reported, the member (s) of the Working Group was (were) excluded from the discussion of sections related to the area of conflict of interest.

Keywords: cardiovascular disease, diabetes melitus, cardiovascular risk, new glucose-lowering therapies

Список сокращений

- АВК – антагонисты витамина К
АГ – артериальная гипертензия
АГП – антигипертензивные препараты
АГТ – антигипертензивная терапия
АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БМК – блокаторы кальциевых каналов
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВГН – верхняя граница нормы
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
геСГХС – семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия
ГИ – гиперинсулинемия
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ГУ – гиперурикемия
ДАД – диастолическое АД
ДИ – доверительный интервал
ЖТ – желудочковая тахикардия
ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИКД – имплантируемый кардиовертер дефибрилятор
иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа
ИМТ – индекс массы тела
иНГЛТ – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера
ИР – инсулинорезистентность
КАГ – коронарная ангиография
КТ – компьютерная томография
КФК – креатинфосфокиназа
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МАУ – микроальбуминурия

МК – мочева́я кислота
МРТ – магни́тно-резо́нансная томография
МС – метабо́лический синдром
МУН – моноура́т натрия
МЧСС – максима́льная частота́ серде́чных сокра́щений
НГН – наруше́ние глике́мии нато́щак
НТГ – наруше́нная толе́рантность к глюко́зе
ОКС – о́стрый корона́рный синдро́м,
ОР – о́тносительный ри́ск
ОТ – о́кружность та́лии
ПГТТ – перо́ральны́й глюко́зотоле́рантны́й те́ст
ПНЖК – полине́насыщенны́е жи́рные кислоты
ПОМ – пора́жение о́рганов-мише́ней
ПОАК – пря́мые ора́льные антикоагуля́нты
ПСМ – препара́ты сульфони́лмочевины
РААС – рени́н-ангиоте́нзин-альдо́стероно́вая систе́ма
РАС – рени́н-ангиоте́нзино́вая систе́ма
РКИ – рандоми́зированнны́е контро́лируемы́е иссле́дования
рСКФ – расче́тная ско́рость клу́бочково́й фильтра́ции
САД – систо́лическое арте́риальное давле́ние
СГХС – семе́йная гиперхо́лестерине́мия,
СД – саха́рный диабе́т
СКАД – самоконтро́ль АД
СКФ – ско́рость клу́бочково́й фильтра́ции
СМАД – су́точное мони́торингово́е АД
СНС – симпа́тиче́ская нер́вная систе́ма
СОАС – синдро́м о́бструкти́вного апно́э во вре́мя сна
ССЗ – серде́чно-сосуди́стые забо́левания
ССР – серде́чно-сосуди́стый ри́ск
ТГ – триглице́риды
ТЗД – тиазолиди́ндионы
ТИА – транзи́торная ише́миче́ская ата́ка,
УЗИ – ультра́звуково́е иссле́дование
ФК – фикси́рованная комбина́ция
ФП – фибри́лляция пре́дсерди́й
ФР – факто́ры ри́ска

ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХС – холестерин
ХС неЛВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности
ЦВБ – цереброваскулярная болезнь
ЧСС – частота сердечных сокращений
NO – оксид азота

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение	7
2. Основные понятия и определения	8
3. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных диабетом и предиабетом	9
4. Диагностика диабета и предиабета	16
5. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диабетом и предиабетом	25
5.1 Изменение образа жизни	25
5.2 Контроль гликемии	35
5.3 Контроль артериального давления	51
5.4 Контроль липидов крови	68
5.5. Анти тромботическая терапия	77
6. Ведение больных диабетом и предиабетом с ИБС	86
7. Ведение больных диабетом и предиабетом с ХСН	92
8. Ведение больных диабетом и предиабетом с нарушениями ритма сердца	101
9. Ведение больных диабетом и предиабетом с заболеваниями периферических артерий	106
10. Ведение больных диабетом и предиабетом с ХБП	114
11. Приложение	118
12. Состав рабочей группы	119

1. Введение

Перед вами первые рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных с сахарным диабетом (СД) и предиабетом, подготовленные экспертами Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК). Несмотря на предпринимаемые усилия, сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти больных СД 2 типа. Вместе с этим в последние несколько лет мы наблюдали беспрецедентное увеличение количества рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) у пациентов с СД, данные которых могут быть использованы врачами в повседневной клинической практике. Впервые в истории изучения СД было проведено нескольких крупных исследований, направленных на изучение сердечно-сосудистых исходов у этой категории пациентов. Они указывают на преимущества использования некоторых классов сахароснижающих препаратов у пациентов как с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и с высоким или очень высоким риском их развития. Эксперты ЕАК не могли проигнорировать новые данные, имеющие большое клиническое значение, появление которых привело к кардинальному изменению подходов к ведению пациентов с предиабетом, диабетом и ССЗ. Наиболее значимые изменения коснулись стратегии выбора сахароснижающей терапии со сменой приоритетов с уровня гликемии на уровень сердечно-сосудистого риска (ССР), которому отдана ведущая роль при выборе класса антигипергликемических препаратов. Для оценки ССР введена модифицированная система стратификации, которая помимо продолжительности СД, возраста больного включает наличие атеросклеротических ССЗ, их факторов риска и поражения органов-мишеней.

Вместе с этим продолжает увеличиваться распространенность СД по всему миру, достигая 10% в странах Среднего Востока и Юго-Восточной Азии, которые в настоящее время все больше охватывает «западный» образ жизни. Число больных СД в возрасте 20-79 лет в 2019 году составило 463 млн. человек, половина из них – 232 млн. не знают о своём заболевании, 374 млн. человек в возрасте 20–79 лет имеют нарушение толерантности к глюкозе. По прогнозам экспертов, к 2045 году число больных диабетом превысит 700 млн. По данным международной диабетической ассоциации (IDF) общая сумма затрат на лечение диабета в 2019 году составила 760 млрд. долларов – это 10% расходов на здравоохранение [1].

Количество больных СД в России, по мнению IDF, достигает 8,3 млн. человек [1]. Официальные показатели Федерального регистра больных СД гораздо ниже – 4 584 575 человек. В России за последние 18 лет число больных СД, состоящих на учете, увеличилось на 2,5 млн. [2]. На 1 января 2019 года по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом на диспансерном учете состояли 4,2 млн. пациентов с СД 2 типа (92% от общего числа больных СД). Между тем, данные контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных коллективом Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» более чем в 20 регионах РФ, показали, что истинная распространенность СД, преимущественно за счет СД 2 типа, выявляемого

при активном скрининге, в 2-4 раза превышает регистрируемую по обращаемости и составляет около 9 млн. человек (примерно 6% населения). По данным международной диабетической ассоциации, в странах, принадлежащих постсоветскому пространству, распространенность СД также стремительно увеличивается и сопоставима с распространенностью СД в России [1].

Поздняя выявляемость СД представляет чрезвычайную угрозу для долгосрочной перспективы, поскольку значительная часть пациентов остается не диагностированной, а, следовательно, не получает лечения и имеет высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Еще более серьезная ситуация наблюдается среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Известно, что СД и ССЗ взаимно отягощают течение друг друга. Согласно национальным и зарубежным рекомендациям, суммарный сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД признается высоким или очень высоким, а более 50% смертей у больных СД связаны с сердечно-сосудистой патологией. По данным исследования ЭССЕ РФ, фактическая распространенность СД 2 типа среди больных АГ составляет около 14%, при этом 5,2% обследованных имели уровень глюкозы натощак выше 7 ммоль/л без упоминания о СД в анамнезе. Полученные данные подчеркивают необходимость активного скрининга СД 2 типа, особенно среди пациентов с ССЗ или высоким риском их развития.

Появление новых возможностей снижения сердечно-сосудистого риска у больных диабетом и предиабетом диктует необходимость создания настоящих клинических рекомендаций, целью которых стало структурированное представление современных данных по профилактике и лечению ССЗ у больных диабетом и предиабетом. Кроме того, необходим пересмотр роли терапевтов и кардиологов в ведении пациентов с СД 2 типа с предоставлением им более активной позиции в назначении новых классов сахароснижающих препаратов, значимо влияющих на сердечно-сосудистый риск.

2. Основные понятия и определения

Инсулинорезистентность определяют, как патологическое состояние, при котором нормальный или повышенный уровень инсулина вызывает ослабленный биологический ответ, преимущественно заключающийся в нарушении утилизации глюкозы различными инсулинзависимыми тканями.

Ожирение – хроническое заболевание, проявляющееся избыточным накоплением жира в организме, приводящим к увеличению массы тела и сопровождающееся увеличением риска общей заболеваемости и смертности.

Нарушение углеводного обмена (предиабет) по определению ВОЗ, подразумевает гипергликемию натощак и нарушение толерантности к глюкозе. При этом уровень глюкозы в крови выше нормального, но недостаточно высокий для того, чтобы поставить диагноз “сахарный диабет”. Термин «**предиабет**» используется для определения лиц, уровень глюкозы которых не

соответствует критериям диабета, но слишком высок, чтобы считаться нормальным. Предиабет следует рассматривать не как нозологическую единицу, а скорее, как повышенный риск развития СД и сердечно-сосудистых заболеваний.

Дислипидемия (дислипидопротеинемия) – нарушения метаболизма липидов и липопротеинов, при которых уровни липопротеинов повышены или липопротеины аномальны по каким-то другим параметрам, например, изменены по составу. Гиперлипидемии могут развиваться как первичные состояния или быть вторичными по отношению к другим заболеваниям. Первичные гиперлипидемии вызываются либо генетическими аномалиями, либо являются результатом взаимодействия факторов питания и генетических факторов. Вторичные гиперлипидемии связаны с нарушениями метаболизма липопротеинов, вызываемых другими состояниями. Термины «гиперлипидемия» и «гиперлипидопротеинемия» взаимозаменяемы.

Сахарный диабет 2 типа – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, развившейся вследствие нарушения секреции и/или действия инсулина. СД диагностируется при уровне глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л и/или глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы в ходе ПГТТ $\geq 11,1$ ммоль/л и/или уровне HbA1c $\geq 6,5\%$.

3. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных диабетом и предиабетом

Существует множество систем оценки СС риска, и большинство ориентированы на 10-летний риск. Начиная с 2003 года Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов без перенесенных ССЗ рекомендовали использовать систематическую оценку коронарного риска по шкале SCORE (Systemic coronary risk evaluation), поскольку она основана на крупных, репрезентативных европейских данных (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/CC3-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>). Вместе с тем, согласно Европейским [3] и национальным рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [4] большинство пациентов с СД 2 типа относятся к категории высокого или очень высокого риска даже без перенесенных ССЗ. Умеренный риск могут иметь пациенты с СД 1 типа, молодого возраста, с коротким анамнезом заболевания. Включение в традиционные системы стратификации риска СД в виде бинарной переменной (да/нет) не отражает влияние тяжести или продолжительности заболевания на общий сердечно-сосудистый риск. В связи с чем пациентам с СД стратификация риска с помощью моделей, рассчитанных для общей популяции, не рекомендована.

С 2019 г. у пациентов с СД для выбора тактики сахароснижающей терапии предложено ориентироваться на степень СС риска, а не на уровень гликемии, для чего в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с диабетом, предиабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (2019) была предложена модифицированная система стратификации СС риска

(табл. 1), основанная на шкале SCORE [5]. В 2020 году Национальное общество атеросклероза внутри категории очень высокого риска предложило выделить категорию лиц с экстремально высоким риском [8]. Аналогичная градация риска используется в рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020 г. В целях унификации подхода к оценке суммарного (общего) сердечно-сосудистого риска нами предложена именно эта система стратификации.

Таблица 1. Стратификация сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом
Table 1. Stratification of cardiovascular risk in patients with diabetes

Экстремальный	Сочетание клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, вызванного атеросклерозом ¹ , с СД 2 типа и/или СГХС или два сердечно-сосудистых события (осложнения) в течение 2-х лет ² у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием, вызванным атеросклерозом, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию ³ и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,5$ ммоль/л
Очень высокий	<ul style="list-style-type: none"> • Документированное атеросклеротическое ССЗ¹ • Атеросклеротическое ССЗ по данным обследований – значимая АСБ (стеноз >50%) • СД + поражение органов-мишеней, ≥ 3 ФР, а также раннее начало СД 1 типа с длительностью >20 лет • Выраженная ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² • SCORE $\geq 10\%$ • СГХС в сочетании с атеросклеротическим ССЗ или с ФР
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> • Значимо выраженный ФР – ХС >8 ммоль/л и/или ХС ЛНП >4,9 ммоль/л и/или АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. • СГХС без факторов риска • СД без поражения органов-мишеней, СД ≥ 10 лет или с фактораи риска • Умеренная ХБП с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² • SCORE $\geq 5\%$ и <10% • Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(-ы) >25-49%)
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> • Молодые пациенты (СД 1 типа моложе 35 лет, СД 2 типа моложе 50 лет) с длительностью СД <10 лет без поражения органов-мишеней и ФР • SCORE $\geq 1\%$ и <5%
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> • SCORE <1%

¹ИБС: стенокардия напряжения 3-4 ФК, нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ЧКВ, операция КШ, ангиопластика сонных артерий или артерий нижних конечностей, каротидная эндартерэктомия, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование.

² Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, перемежающаяся хромота, транзиторная ишемическая атака/ишемический инсульт.

³ Назначение статинов в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом.

¹Coronary heart disease: exertional angina 3-4 grade, unstable angina, ischaemic stroke, PCI, CABG, carotid angioplasty, lower extremity angioplasty, carotid endarterectomy, ileo-femoral bypass, femoral-popliteal bypass

²Miocardial infarction, unstable angina, intermittent claudication, transient ischemic attack/stroke.

³Prescribing statins at maximum tolerated doses in combination with ezetimibe

Для выбора тактики антигипертензивной терапии у больных АГ, в том числе и с СД, традиционно используется система стратификации риска, представленная в таблице 2 [6], где величина АД является важнейшим, но не единственным фактором, определяющим тяжесть АГ, ее прогноз и тактику лечения. Степень сердечно-сосудистого риска (ССР) зависит от величины АД, наличия или отсутствия сопутствующих ФР, субклинического поражения органов-мишеней и наличия сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний (табл. 3). Повышенный уровень АД и ФР взаимно усиливают влияние друг на друга, что приводит к увеличению степени ССР, превышающего сумму его отдельных компонентов. Пациенты с АГ и документированным ССЗ, СД или хроническим заболеванием почек (ХБП 3-5 стадии), а также с очень высоким уровнем отдельных ФР автоматически рассматриваются в рамках очень высокого ($\geq 10\%$ риск смертности от ССЗ) или высокого (5-10% риск смертности от ССЗ) 10-летнего ССР вне зависимости от степени АГ. Для определения необходимости антигипертензивной терапии (АГТ) и её тактики у таких пациентов не нужна формальная оценка ССР по шкале SCORE.

Таблица 2. Стратификация риска у больных артериальной гипертонией*

Table 2. Stratification of cardiovascular risk in hypertension patient*

Стадия гипертонической болезни	ФР, заболеваний	ПОМ,	Артериальное давление (мм рт.ст.)			
			АГ 1 степени САД 140-159 или ДАД 90-99	АГ 2 степени САД 160-179 или ДАД 100-109	АГ 3 степени САД ≥ 180 или ДАД ≥ 110	
Стадия 1 (неосложненная)	Других факторов риска нет		Низкий риск	Средний риск	Высокий риск	
			1-2 фактора риска	Средний риск	Высокий риск	Высокий риск
			3 и более факторов риска	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Стадия 2 (бессимптомная)	Субклиническое ПОМ, ХБП 3 ст. или СД без ПОМ		Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск	
Стадия 3 (осложненная)	ССЗ, ЦВБ, ХБП ≥ 4 ст. или СД с ПОМ или факторами риска		Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	

*Точность определения общего сердечно-сосудистого риска напрямую зависит от того, насколько полно проведено

клинико-инструментальное и биохимическое обследование больного. Без данных УЗИ сердца и сосудов до 50% больных АГ могут быть ошибочно отнесены к категории низкого или среднего риска, вместо высокого или очень высокого.

*The accuracy of assesment the general cardiovascular risk directly depends on how complete the clinical, instrumental and biochemical examination of the patient is. Without ultrasound data of the heart and blood vessels, up to 50% of hypertensive patients may be mistakenly classified as low or medium risk, instead of high or very high.

Таблица 3. Факторы, влияющие на прогноз, применяемые для стратификации сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертонией

Table 3. Factors influencing cardiovascular risk in patients with hypertension

Факторы риска	Характеристика
Пол	Мужской>женский
Возраст	≥55 лет у мужчин, ≥65 лет у женщин
Курение (текущее или в прошлом)	ДА
Липидный обмен	дислипидемии (принимается во внимание каждый из представленных показателей липидного обмена)
Общий холестерин >4,9 ммоль/л (190 мг/дл) и/или	>4,9 ммоль/л (190 мг/дл) и/или
Холестерин липопротеинов низкой плотности >3,0 ммоль/л (115 мг/дл)	>3,0 ммоль/л (115 мг/дл) и/или
Холестерин липопротеинов высокой плотности	у мужчин <1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у женщин <1,2 ммоль/л (46 мг/дл)
Триглицериды	>1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
ХС неЛВП	ХС неЛВП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) желательны для лиц с высоким риском. ХС неЛВП <2,2 ммоль/л (<85 мг/дл) у лиц с очень высоким риском. ХС неЛВП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) для лиц с очень высоким риском и с рецидивирующими ССЗ
АпоВ	апоВ <80 мг/дл желательны для лиц с высоким риском. апоВ <65 мг/дл у лиц с очень высоким риском. апоВ <55 мг/дл для лиц с очень высоким риском и с рецидивирующими ССЗ.
Мочевая кислота	у мужчин >400 мкмоль/л у женщин >360 мкмоль/л
Глюкоза плазмы натощак	5,6-6,9 ммоль/л (101-125 мг/дл)
Нарушение толерантности к глюкозе (через 2 часа после ПГТТ)	7,8-11,0 ммоль/л

Ожирение	индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²
Абдоминальное ожирение	окружность талии: у мужчин ≥ 102 см у женщин ≥ 88 см (для лиц европеоидной расы) у мужчин ≥ 90 см у женщин ≥ 80 см (для лиц монголоидной расы)
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний	у мужчин <55 лет у женщин <65 лет
Ранняя менопауза (<45 лет)	ДА
ЧСС >80 уд. в мин в покое	ДА
Субклиническое поражение органов-мишеней	
Пульсовое давление (у лиц пожилого и старческого возраста)	≥ 60 мм рт.ст.
Электрокардиографические признаки ГЛЖ	индекс Соколова-Лайона $SV_1+RV_{5-6} > 35$ мм; Корнельский показатель ($R_{AVL}+SV_3$) для мужчин ≥ 28 мм; для женщин ≥ 20 мм, ($R_{AVL}+SV_3$), Корнельское произведение ($R_{AVL}+SV_3$) мм x QRS мс >2440 мм x мс
Эхокардиографические признаки ГЛЖ	индекс ММЛЖ (формула ASE): индексация на рост в м ^{2,7} мужчины >50 г/м ^{2,7} ; женщины >47 г/м ^{2,7} ; индексация на ППТ может использоваться у пациентов с нормальным весом у мужчин >115 г/м ² , у женщин >95 г/м ²
Скорость пульсовой волны («каротидно-фemorальной»)	>10 м/сек
Лодыжечно-плечевой индекс систолического давления	<0,9 *
Хроническая болезнь почек	3 стадии с рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м ² (MDRD-формула) ** или низкий клиренс креатинина <60 мл/мин (формула Кокрофта-Гаулта)*** или рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м ² (формула СКД-ЕPI)****
Микроальбуминурия	(30-300 мг/л) или отношение альбумина к креатинину (30-300 мг/г; 3,4-34 мг/ммоль) (предпочтительно в утренней порции мочи)

Тяжелая ретинопатия	кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва
Сахарный диабет	
Глюкоза плазмы натощак и/или HbA1c и/или Глюкоза плазмы после нагрузки	$\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) в двух измерениях подряд и/или $> 6,5\%$ (48 ммоль/моль) $\geq 11,1$ ммоль/л (198 мг/дл)
Сердечно-сосудистые, цереброваскулярные или почечные заболевания	
Цереброваскулярная болезнь:	ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, транзиторная ишемическая атака
Ишемическая болезнь сердца	инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация методом чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования
Сердечная недостаточность	2-3 стадии по Василенко-Стражеско
Клинически значимое поражение периферических артерий	Симптомы перемежающейся хромоты
Атеросклеротическая бляшка	$> 50\%$ по данным визуализирующих методов
Хроническая болезнь почек	4 стадии с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² ; протеинурия (> 300 мг в сутки)
Фибрилляция предсердий	

Примечание:

*определяется как методом ультразвуковой доплерографии, так и с помощью осциллометрических измерителей АД.

** $186 \times (\text{креатинин}/88, \text{ мкмоль/л})^{-1,154} \times (\text{возраст, лет})^{-0,203}$, для женщин результат умножают на 0,742

*** $88 \times (140 - \text{возраст, лет}) \times \text{масса тела, кг}$

72 x креатинин, мкмоль/л

для женщин результат умножают на 0,85

****	женщины	$\leq 62/$	СКФ = $144 \times (\text{креатинин}/0,7)^{-0,329} \times (\text{возраст})^{0,993}$
	(возраст/креатинин)	$\leq 0,7$	
		$> 62/ > 0,7$	СКФ = $144 \times (\text{креатинин}/0,7)^{-1,209} \times (\text{возраст})^{0,993}$
	мужчины	≤ 80	СКФ = $141 \times (\text{креатинин}/0,9)^{-0,411} \times (\text{возраст})^{0,993}$
	(возраст/креатинин)	$/ \leq 0,9$	
		$> 80 / > 0,9$	СКФ = $141 \times (\text{креатинин}/0,9)^{-1,209} \times (\text{возраст})^{0,993}$

Comment:

* is determined both by the method of ultrasound Doppler, and with the help of oscillometric blood pressure meters

** $186 \times (\text{creatinine}/88, \mu\text{mol/l})^{-1,154} \times (\text{age, years})^{-0,203}$, for women the result is multiplied by 0,742

*** $88 \times (140 - \text{возраст, лет}) \times \text{масса тела, кг}$

72 x creatinine, $\mu\text{mol/l}$

for women the result is multiplied by 0,85

****	women	≤62/	GFR = 144 x (creatinine/0,7) ^{-0,329} x (0,993) ^{age}
	(age/creatinine)	≤0,7	
		>62/ >0,7	GFR = 144 x (creatinine/0,7) ^{-1,209} x (0,993) ^{age}
	men	≤80	GFR = 141 x (creatinine/0,9) ^{-0,411} x (0,993) ^{age}
	(age/creatinine)	/≤0,9	
		>80 />0,9	GFR = 141 x (creatinine/0,9) ^{-1,209} x (0,993) ^{age}

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Пациентам с АГ не относящимся к категории высокого или очень высокого риска (вследствие установленного ССЗ, ХБП или СД) может быть рекомендована стратификация риска с помощью модели SCORE	I	B	3,7
Пациентам с СД стратификация риска с помощью моделей рассчитанных для общей популяции не рекомендована	III	C	5

Литература

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th edition. IDF; 2019; 168p.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. Сахарный диабет. 2019;22(2S):4-61.
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochan ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Heart Journal 2016; 37: 2315–2381
4. С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова, О.М. Драпкина, и соавт. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2018; 23 (6): 7–122
5. Francesco Cosentino, Peter J. Grant, Victor Aboyans, Clifford J. Bailey, Antonio Ceriello et al. 2019 ESC 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) European Heart Journal 2019; 1-69
6. И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии 2019; 16 (1): 6-31
7. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. JAMA 2004;292: 1462–1468.
8. Кухарчук. В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020;1(38):7-42.

4. Диагностика сахарного диабета и предиабета (ранних нарушений углеводного обмена)

Для СД 2 типа характерно длительное бессимптомное течение, следствием чего является несвоевременная инициация лечения заболевания и быстрое развитие его сосудистых осложнений. Риск развития ССЗ при СД повышен в несколько раз, а распространенность терминальных стадий хронической болезни почек у пациентов с СД почти в 10 раз выше по сравнению с недиабетической популяцией.

Абдоминальное ожирение служит основным предрасполагающим фактором развития СД 2 типа и во многом причиной наблюдаемой инсулинорезистентности. Однако клиническая манифестация СД 2 типа возникает тогда, когда к существующей инсулинорезистентности присоединяется дисфункция β -клеток. Регулярный скрининг СД 2 типа предусмотрен в следующих основных группах риска [1]:

- У взрослых с ИМТ ≥ 25 кг/м² – в любом возрасте при наличии дополнительных факторов риска (см. ниже);
- У взрослых с высоким риском при проведении анкетирования (результат опросника FINDRISC ≥ 12);
- У всех взрослых в возрасте старше 45 лет (вне зависимости от наличия факторов риска).

Скрининг проводится с частотой не реже 1 раз в 3 года – при нормальном результате, у лиц с предиабетом – 1 раз в год.

Факторы риска развития СД 2 типа:

- Возраст ≥ 45 лет;
- Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м² для европеоидной расы (23 кг/м² для азиатской популяции);
- Семейный анамнез СД (родители или сибсы с СД 2);
- Привычно низкая физическая активность;
- Нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе;
- Гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе;
- Артериальная гипертензия ($\geq 140/90$ мм рт. ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия);
- Холестерин ЛВП $\leq 0,9$ ммоль/л и/или уровень триглицеридов $\geq 2,82$ ммоль/л;
- Синдром поликистозных яичников;
- Наличие сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время в России используется классификация СД Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1999 г. с дополнениями (табл. 4).

Таблица 4. Классификация сахарного диабета (Всемирная Организация Здравоохранения, 1999 с дополнениями) [1-3]

Table 4. The classification of diabetes mellitus (World Health Organization, 1999 with addition) [1-3]

СД 1 типа • Иммуноопосредованный • Идиопатический	Деструкция β-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД 2 типа	<ul style="list-style-type: none"> • С преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или • С преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее
Другие специфические типы СД	<ul style="list-style-type: none"> • Генетические дефекты функции β-клеток • Генетические дефекты действия инсулина • Заболевания экзокринной части поджелудочной железы • Эндокринопатии • СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами • Инфекции • Необычные формы иммунологически опосредованного СД • Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
Гестационный СД	Возникает во время беременности

Комментарии: в отличие от классификации МКБ 10 в отечественной и зарубежной практике используются термины СД 1 типа (вместо инсулинзависимый СД) и СД 2 типа (вместо инсулиннезависимый СД).

Comments: in contrast to the ICD 10 classification, in domestic and foreign practice, the terms type 1 diabetes (instead of insulin-dependent diabetes mellitus) and type 2 diabetes (instead of non-insulin-dependent diabetes mellitus) are used.

Диагностические критерии СД, утвержденные ВОЗ, представлены в таблице 5.

Таблица 5. Диагностические критерии сахарного диабета (Всемирная Организация Здравоохранения, 1999–2013) [1-3]

Table 4. Diagnostic criteria for diabetes mellitus (World Health Organization, 1999-2013) [1-3]

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л ¹	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма ²
НОРМА		
Натощак и Через 2 часа после ПГТТ*	<5,6	<6,1
	<7,8	<7,8
Сахарный диабет³		
Натощак или через 2 часа после ПГТТ или случайное определение ⁴	≥6,1	≥7,0
	≥11,1	≥11,1
	≥11,1	≥11,1
Норма у беременных		
Натощак и Через 1 час после ПГТТ и		<5,1
		<10,0

Через 2 часа после ПГТТ		<8,5
Гестационный сахарный диабет		
Натощак или Через 1 час после ПГТТ или Через 2 часа после ПГТТ		≥5,1 <7,0
		≥10,0
		≥8,5 <11,1

*ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

¹ Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня гликемии.

² Возможно использование сыворотки.

³ Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами. Диагноз гестационного СД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии.

⁴ При наличии классических симптомов гипергликемии.

*OGTT – oral glucose tolerance test

¹ Diagnostics is carried out on the basis of the laboratory level of glycemia.

² Serum may be used.

³ The diagnosis of diabetes should always be confirmed by re-determination of glycemia in the following days, except in cases of undoubted hyperglycemia with acute metabolic decompensation or with obvious symptoms. Diagnosis of gestational diabetes mellitus can be made on the basis of a single blood glucose test.

⁴ In the presence of classic symptoms of hyperglycemia.

С 2011 г. ВОЗ одобрена возможность использования показателя гликированного гемоглобина HbA1c для диагностики СД (табл. 6). Основным условием использования HbA1c является его определение при помощи методов, сертифицированных в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Главными преимуществами использования HbA1c являются удобство (не требует состояния натощак) и меньшая вариабельность результатов в разные дни. К основным недостаткам можно отнести относительно высокую стоимость исследования и возможное искажение результатов в ситуациях, влияющих на обмен эритроцитов (анемии различного генеза, гемоглобинопатии, недавнее переливание крови, использование препаратов, стимулирующих эритропоэз, терминальная почечная недостаточность, беременность) [1].

В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз СД должен быть поставлен на основании двух значений, находящихся в диабетическом диапазоне, например, дважды определенный HbA1c или однократное определение HbA1c + однократное определение уровня глюкозы крови.

Таблица 6. Использование показателя HbA1c в диагностике СД [4]

Table 6. HbA1c for diagnosis of diabetes mellitus [4]

Норма	<6,0 %
Повышенный риск СД	6,0-6,4%

СД	$\geq 6,5\%$
----	--------------

Диагностическим критерием СД установлен уровень $HbA1c \geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль).

Нормальным считается уровень $HbA1c$ до 6,0% (42 ммоль/моль). Согласно рекомендациям ВОЗ, уровень $HbA1c$ 6,0-6,4% (42-47 ммоль/моль) сам по себе не позволяет устанавливать какие-либо диагнозы, но не исключает возможности диагностики СД по уровню глюкозы крови.

Диагностика ранних нарушений углеводного обмена (предиабет)

НГН и НТГ представляют собой ранние нарушения углеводного обмена со снижением утилизации глюкозы в тканях, не имеющие клинических проявлений, которые определяются только при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Предиабет характеризуется показателями глюкозы крови, превышающими нормальные значения, но не достигающими критериев СД.

Традиционно диагностика нарушений углеводного обмена основывалась на определении уровня глюкозы плазмы натощак, или при случайном измерении, или по результатам ПГТТ [3].

Гликемия натощак – это уровень глюкозы крови утром после предварительного голодания в течение не менее 8 часов, но не более 14 часов. Прием воды в это время возможен.

Случайная гликемия – это уровень глюкозы в любое время суток, вне зависимости от времени последнего приема пищи.

Стандартный ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест, который проводится в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза.

Правила проведения ПГТТ

Тест следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (без соблюдения диеты), содержащего достаточное количество углеводов (не менее 150 г/сутки) и обычной физической нагрузки. Последний вечерний прием пищи накануне теста должен содержать 30-50 г углеводов. После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин. выпить 75 г безводной глюкозы (или 82,5 г моногидрата глюкозы), растворенных в 250-300 мл воды. В процессе теста запрещается курение и физическая активность. Через 2 часа осуществляется повторный забор крови.

ПГТТ не проводится на фоне острого заболевания и на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, тиазидных диуретиков, бета-адреноблокаторов и др.).

Абсолютно необходимым требованием является исследование уровня гликемии на лабораторном оборудовании. Использование глюкометров для диагностики СД и других нарушений недопустимо, и может применяться только для самоконтроля уровня глюкозы пациентом. Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение гликемии

должно проводиться сразу после взятия анализа, или кровь должна быть сразу центрифугирована, или храниться при температуре 0-4°C, или взята в пробирку с консервантом (флуорид натрия).

Скрининг на выявление нарушений углеводного обмена.

К скрининговым тестам на выявление нарушений углеводного обмена в настоящее время относят определение:

- глюкоза плазмы натощак (целесообразно проведение ПГТТ)
- ПГТТ
- гликированный гемоглобин 6,0-6,4% (с последующим выполнением ПГТТ, при не возможности – определение гликемии натощак)

НТГ определяется как повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л и уровень гликированного гемоглобина менее 6,5%.

НГН определяется как повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л и уровень гликированного гемоглобина менее 6,5%.

НТГ может включать лиц с НГН, а также данные нарушения углеводного обмена могут сочетаться. Комбинированное нарушение НГН/НТГ определяется как повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л, при условии, что уровень гликированного гемоглобина менее 6,5%.

Дифференцировать статус предиабетических нарушений углеводного обмена – наличие НГН, НТГ или их комбинации, можно только после проведения ПГТТ.

Для выявления ранних нарушений углеводного обмена используются диагностические критерии Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) (табл. 7). Позиции Американской Диабетической Ассоциации (ADA, American Diabetes Association) в отношении диагностики предиабетических нарушений отличаются от рекомендаций ВОЗ, с 2003 года ADA снизила порог диагностики НГН до 5,6 ммоль/л, что неизбежно повлекло за собой увеличение распространенности НГН приблизительно в 3-4 раза.

Таблица 7. Диагностические критерии ранних нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999-2013)

Table 7. Diagnostic criteria for early glyceic disorders (WHO, 1999-2013)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
НОРМА		
	$< 5,6$	$< 6,1$

Натошак и через 2 часа после ПГТТ	<7,8	<7,8
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натошак (если определяется) и через 2 часа после ПГТТ	<6,1	<7,0
	≥7,8 и <11,1	≥7,8 и <11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натошак и через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	≥5,6 и <6,1	≥6,1 и <7,0
	<7,8	<7,8

Частота обследования для выявления ранних нарушений углеводного обмена

При получении нормальных результатов скрининга последующие обследования рекомендовано проводить минимум **1 раз в 3 года**, с учетом более частого тестирования в зависимости от исходных результатов и совокупности факторов риска. Пациентам с предиабетом (НГН, НТГ или гликированный гемоглобин $\geq 6,0$ и $< 6,4\%$) необходимо повторять обследование не менее **1 раза в год** [5].

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Обследование для выявления ранних нарушений углеводного обмена показано всем пациентам с АГ для оценки СС риска	I	B	5-8
Обследование для выявления ранних нарушений углеводного обмена необходимо рекомендовать лицам с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ > 25 кг/м ²) вне зависимости от возраста при наличии одного или нескольких факторов риска	IIa	B	5-8
Обследование для выявления ранних нарушений углеводного обмена необходимо рекомендовать всем лицам в возрасте 45 лет и старше	IIa	B	5-8
Повторное обследование при отсутствии нарушений углеводного обмена показано всем не реже одного раза в три года	I	B	9
Пациентам с предиабетом (НГН, НТГ или гликированный гемоглобин $\geq 6,0$ и $< 6,4\%$) показано повторять обследование каждый год	IIa	B	9
ПГТТ и оценка гликированного гемоглобина необходимы для верификации метаболических нарушений	I	B	3,11

Для скрининга пациентов на наличие СД должны быть использованы уровень гликированного гемоглобина или тощаковой глюкозы, ПГТТ проводится в случае неубедительности данных первых двух тестов	I	A	11-15
Диагноз СД должен быть основан на уровне гликированного гемоглобина и/или тощаковой глюкозы, либо также на основании ПГТТ, если необходимо	I	B	1-4,6,14-16, 19-22

Литература

1. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva; 1999.
2. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. Geneva; 2006.
3. World Health Organization. Use of Glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf (June 14 2019).
4. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, и соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(1S).
5. Francesco Cosentino, Peter J. Grant, Victor Aboyans, Clifford J. Bailey, Antonio Ceriello et al. 2019 ESC 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) European Heart Journal 2019; 1-69
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2019. Diabetes Care 2019; 42; Suppl 1:S1-193
7. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. Lancet 2011;378:156–167
8. Herman WH, Ye W, Griffin SJ, et al. Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality: a simulation of the results of the Anglo-DanishDutch Study of Intensive Treatment in People with Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Europe). Diabetes Care 2015;38: 1449–1455
9. Johnson SL, Tabaei BP, Herman WH. The efficacy and cost of alternative strategies for systematic screening for type 2 diabetes in the U.S. population 45–74 years of age. Diabetes Care 2005;28:307–311
10. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate and hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/ (June 14 2019).
11. Opie LH. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. Circulation 2008;117:2172-2177.
12. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, Hamsten A, Nilsson G, Ryden L, Malmberg K. Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. Diabetes Care 2003;26:2770-2776.
13. Chatterton H, Younger T, Fischer A, Khunti K; Programme Development Group. Risk identification and interventions to prevent type 2 diabetes in adults at high risk: summary of NICE guidance. BMJ 2012;345:e4624.
14. Ritsinger V, Tanoglidi E, Malmberg K, Nasman P, Ryden L, Tenerz A, Norhammar A. Sustained prognostic implications of newly detected glucose abnormalities in patients with acute myocardial

- infarction: long-term follow-up of the Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction cohort. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:23-32.
15. Roberts S, Barry E, Craig D, Airoidi M, Bevan G, Greenhalgh T. Preventing type 2 diabetes: systematic review of studies of cost-effectiveness of lifestyle programmes and metformin, with and without screening, for pre-diabetes. *BMJ Open* 2017;7:e017184.
 16. Shahim B, De Bacquer D, De Backer G, Gyberg V, Kotseva K, Mellbin L, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Ryden L. The prognostic value of fasting plasma glucose, two-hour postload glucose, and HbA1c in patients with coronary artery disease: a report from EUROASPIRE IV: a survey from the European Society of Cardiology. *Diabetes Care* 2017;40:1233-1240.
 17. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140-2144.
 18. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E, Ferrari R, Simoons M, Soler-Soler J; Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007;93:72-77.
 19. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, Bebu I, Lachin JM, Molitch ME, Orchard T, Paterson AD, Perkins BA, Steffes MW, Zinman B, Diabetes C; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1969-1977.
 20. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, Adlbrecht C, Prager R, Luger A, Pacher R, Clodi M. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1365-1372.
 21. Price AH, Weir CJ, Welsh P, McLachlan S, Strachan MWJ, Sattar N, Price JF. Comparison of non-traditional biomarkers, and combinations of biomarkers, for vascular risk prediction in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes study. *Atherosclerosis* 2017;264:67-73.
 22. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-2222.

5. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диабетом и предиабетом

5.1. Изменение образа жизни

Пациенты с предиабетом и СД 2 типа относятся к категории пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. По данным ЭССЕ РФ ожирение и избыточную массу тела имеют 90% больных данной категории. Изменение образа жизни является основной мерой снижения СС риска, составляя по данным экспертов ВОЗ до 60%. К основным рекомендациям, направленным на достижение этой цели, относятся: снижение и поддержание массы тела, рациональное питание, физическая активность, отказ от курения и не более чем умеренное потребление алкоголя.

Всем лицам с ожирением, а также пациентам с избыточной массой тела и наличием одного и более факторов риска ССЗ или наличием сопутствующих заболеваний, течение которых

ассоциировано с ожирением, показано снижение массы тела. Положительное влияние снижения массы тела на уровень СС риска подтверждено многочисленными исследованиями [1-4].

Лечение ожирения базируется на немедикаментозных методах, медикаментозной терапии и бариатрической хирургии. В настоящее время оптимальным считают постепенное снижение массы тела (не более чем на 0,5-1 кг в неделю, 5-10% за 3-6 месяцев), направленное не столько на улучшение антропометрических показателей, сколько на компенсацию сопутствующих метаболических и гормональных нарушений. Важным аспектом эффективности лечения ожирения является удержание эффекта в течение длительного времени (не менее одного года).

Немедикаментозное лечение ожирения включает в себя диетотерапию (гипокалорийное питание с ограничением употребления быстроусвояемых углеводов и насыщенных жиров), аэробные физические нагрузки и поведенческую терапию (терапевтическое обучение пациентов по структурированной программе и, при необходимости, консультацию психолога или психотерапевта).

Для составления сбалансированной диеты необходимо рассчитать количество калорий, которое допустимо употребить за сутки с учетом индивидуальных энергозатрат. И из расчета суточной нормы калорий можно составить меню на весь день. Эффективность так называемых односторонних диет с ограничением преимущественно углеводов или жиров не подтверждена широкой доказательной базой, а в ряде случаев, особенно при резком ограничении углеводов такие диеты могут быть просто опасными.

Расчет суточной калорийности выполняется индивидуально для каждого пациента и включает несколько этапов.

1. Определяется величина основного обмена с учетом возраста, пола и массы тела в ккал/сут*
для женщин
18-30 лет ($14,818 \times \text{фактическая масса в кг} + 873,1$)
31-60 лет ($8,126 \times \text{фактическая масса в кг} + 845,6$)
старше 60 лет ($9,082 \times \text{фактическая масса в кг} + 658,5$)
для мужчин
18-30 лет ($15,057 \times \text{фактическая масса в кг} + 692,2$)
31-60 лет ($11,427 \times \text{масса в кг} + 873,1$)
старше 60 лет ($11,711 \times \text{фактическая масса в кг} + 486,6$)
*Обновленные уравнения ВОЗ (по данным FAO/WHO/UNU 2004)
2. Полученный результат увеличивается на величину суточного расхода энергии в зависимости от уровня физической нагрузки: при среднем уровне физической активности – умножается на коэффициент 1,3; при высоком уровне – на 1,5.
3. Далее надо уменьшить рассчитанную суточную калорийность на 15-20%. Для женщин она должна в итоге составить не менее 1500 ккал/сут, для мужчин – 1700 ккал/сут.

Все применяющиеся на сегодняшний день модели питания (Средиземноморская диета, Скандинавская диета, диета DASH и др.) соответствуют основным принципам рационального питания.

Общие принципы построения рационального питания [5]:

- частота приемов пищи – не менее трех раз в день (у пациентов с СД 2 типа до 6 раз);
- соотношение БЖУ должно составлять 20-30%, 30% и 40-50%, соответственно;
- потребление жиров должно составлять не менее 1 г на 1 кг массы тела, желательно, чтобы основная часть потребляемых жиров приходилась на растительные и рыбные жиры;
- потребление белков должно составлять не менее 1 г на 1 кг массы тела, в белковом компоненте питания желательно преобладание нежирных сортов птицы, рыбы, молока, кисломолочных продуктов, допускается употребление красного необработанного мяса 2 раза в неделю;
- желательно преобладание сложных углеводов, с низким гликемическим индексом над простыми (сахара), у пациентов с СД 2 типа обязательно;
- желательно потребление клетчатки не менее чем 40 г в день за счет более широкого включения в диету отрубных и зерновых сортов хлеба, а также овощей и фруктов у пациентов с нарушениями липидного, углеводного обменов, СД;
- при наличии АГ желательно снижение потребления натрия до 4-5 г в сутки (в одной чайной ложке содержится 2-2,4 г натрия);
- желателен прием 30 мл жидкости (чистой негазированной воды) на каждый килограмм массы тела, при отсутствии противопоказаний.

Снижение массы тела, как правило, продолжается в течение нескольких месяцев, с наиболее интенсивной потерей веса в первые 3 месяца лечения. и сменяется периодом стабилизации веса (6-12 месяцев). Этот период важен для получения устойчивых положительных результатов лечения. После этапа стабилизации массы тела в каждом отдельном случае решается вопрос о необходимости дальнейшего её снижения либо удержания достигнутого веса.

Изменить пищевое поведение пациенту помогает ведение дневника питания (наиболее удобной формой являются электронные дневники питания с автоматическим расчетом КБЖУ). Это дисциплинирует пациента, способствует упорядочению рациона, формируя осознанное отношение к изменению режима и качества питания. Кроме того, ведение дневника помогает врачу оценить пищевые привычки и количество реально съедаемой пищи, что позволяет корректировать диету.

Физические нагрузки являются важным компонентом рекомендаций по изменению образа жизни. На этапе снижения массы тела они дополняют редуцированную по калорийности диету и позволяют создать отрицательный энергетический баланс. Под влиянием нагрузок умеренной интенсивности улучшается чувствительность к действию инсулина, снижается уровень

ТГ и возрастает ХС ЛПВП, повышаются функциональные резервы сердечно-сосудистой и дыхательной систем. На этапе поддержания результатов физическая активность приобретает еще большее значение, являясь одним из главных прогностических факторов сохранения желаемого веса.

Перед началом занятий необходимо оценить толерантность пациента к физической нагрузке с помощью велоэргометрии или тредмил-теста. Особенно важно проведение нагрузочного теста при наличии ИБС у всех больных после 40 лет, а также в возрасте после 30 лет при наличии таких факторов риска, как ИБС, АГ, СД, курение и дислипидемия.

Для снижения массы тела (максимального расходования энергии) показаны аэробные упражнения, которые представляют собой непрерывную ритмическую тренировку с вовлечением больших групп мышц на протяжении достаточно продолжительного времени, благодаря чему учащается сердечный ритм. Интенсивность аэробной нагрузки контролируется путем подсчета частоты сердечных сокращений, достигнутой в ходе выполнения упражнений, по отношению к максимальной частоте сердечных сокращений (МЧСС), рекомендуемой для данного возраста, по формуле: $МЧСС = 220 - (\text{возраст пациента})$. В зависимости от этого показателя интенсивность нагрузка может быть низкой (30-50% МЧСС), умеренной (50-70% МЧСС), интенсивной (>70% МЧСС). Если скорость упражнений позволяет участникам комфортно беседовать, нагрузка является умеренной.

Чтобы избежать нежелательных реакций, больным, которые вели неактивный образ жизни, а также больным с СД 2 типа следует начинать с непродолжительной (10-15 минут) нагрузки низкой интенсивности (например, ходьба) с постепенным увеличением ее интенсивности и продолжительности до 40-60 минут в день. Предпочтительны ежедневные, но не менее 3 раз в неделю физические нагрузки, общей продолжительностью не менее 150 минут в неделю [5-8].

Временным противопоказанием к нагрузкам у больных СД 2 типа является гипергликемия более 13 ммоль/л в сочетании с кетонурией или более 16 ммоль/л, даже без кетонурии, поскольку в условиях дефицита инсулина нагрузка может способствовать повышению уровня гликемии.

Обязательным является обучение пациентов правильному поведению во время гипогликемии, а также мерам по ее профилактике (уменьшение перед нагрузкой дозы инсулина короткого действия или дополнительный прием углеводов).

Необходимо помнить, что пациентам с АГ противопоказаны статические силовые нагрузки, увеличивающие риск развития осложнений, в то же время современные исследования свидетельствуют о более низкой доле заболевших АГ среди лиц, занимающихся силовыми нагрузками [9].

Назначение **медикаментозной терапии ожирения** рекомендовано при ИМТ ≥ 30 кг/м² или при ИМТ ≥ 27 кг/м² и наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний [10].

В качестве лекарственных средств для фармакотерапии ожирения у пациентов с ССЗ разрешены к применению ингибитор желудочно-кишечных липаз – орлистат и аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – лираглутид. Не рекомендуется назначение пищевых добавок или биологически активных добавок в связи с отсутствием данных об их эффективности и безопасности в лечении ожирения [11].

Орлистат – препарат периферического действия (в пределах ЖКТ), ингибитор желудочной и панкреатической липазы, уменьшает всасывание пищевых жиров приблизительно на 30%. Доказано, что снижение массы тела при лечении орлистатом у больных ожирением, в том числе с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД, сопровождается улучшением метаболического профиля, снижением АД и кардиоваскулярных рисков [12-14].

Лираглутид регулирует аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи. Эффективность и безопасность лираглутида в лечении пациентов с ожирением оценивалась в исследованиях SCALE и LEADER: препарат положительно влияет на динамику метаболических факторов риска на фоне снижения массы тела. Назначение лираглутида больным ожирением способствует устойчивому снижению массы тела в течение трех лет терапии, снижению сердечно-сосудистого риска, уменьшению степени тяжести ночного апноэ, снижению риска развития СД 2 типа наряду с благоприятным профилем безопасности и переносимости [15-20].

Все шире в клиническую практику внедряется **метаболическая хирургия** – метод хирургического вмешательства, направленный на восстановление функции или нормализацию работы системы метаболизма. В настоящее время этот термин используется главным образом в отношении таких состояний, как метаболический синдром при наличии морбидного ожирения, СД 2 типа, а также нарушений липидного профиля у пациентов с гиперхолестеринемией [21].

В настоящее время применяют рестриктивные операции, связанные с уменьшением объема желудка (продольная резекция желудка) и шунтирующие операции (желудочное шунтирование, билиопанкреатическое шунтирование). Большинство исследований и результаты мета-анализов свидетельствуют о значимом улучшении течения АГ после бариатрических операций: в 48-68% случаев отмечается нормализация уровня АД, в 62-87% случаев всех наблюдений – нормализация АД и/или существенное улучшение течения АГ [22-27]. В исследовании Swedish Obese Subjects (SOS) сравнивали пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству, с пациентами, находящимися на хорошо подобранном консервативном лечении. После почти 11 лет наблюдения пациенты в группе бариатрической хирургии показали устойчивое снижение массы тела в пределах от 14 до 25% в зависимости от вида оперативного вмешательства. При последующем анализе данных было отмечено, что значительное устойчивое снижение массы тела приводило к умеренному снижению АД [28]. Кроме того, у пациентов в группе бариатрической хирургии скорректированный коэффициент риска сердечно-сосудистой смертности был значительно ниже

по сравнению с контрольной группой [28]. Интенсивные исследования проводятся в отношении механизма действия метаболической хирургии у больных СД 2 типа. Вначале предполагалось, что снижение массы тела является ведущим механизмом в нормализации гликемии. Однако оказалось, что нормализация гликемии и гликированного гемоглобина происходит почти сразу после выполнения желудочного или билиопанкреатического шунтирования, ещё до того, как начинает снижаться масса тела. В настоящее время считается, что главным механизмом действия операции является выключение двенадцатиперстной кишки из пассажа пищи. При операции желудочного шунтирования пища направляется прямо в подвздошную кишку. Прямое воздействие пищи на слизистую подвздошной кишки приводит к секреции глюкагоноподобного пептида-1. В работе Ballanthyne GH et al. уровень инсулинорезистентности у пациентов до и после желудочного шунтирования изучался методом НОМА-IR. Было показано, что уровень индекса инсулинорезистентности НОМА до операции составлял в среднем 4,4 и после желудочного шунтирования он снизился в среднем до 1,4, что находится в пределах нормы [29].

Таким образом, рекомендуется поддерживать значение ИМТ в диапазоне от 20 до 25 кг/м² для лиц младше 60 лет (несколько выше для пожилых пациентов) и окружность талии <94 см для мужчин и <80 см для женщин (европеоиды), <90 см для мужчин и <80 см для женщин (монголоиды) для предотвращения развития АГ и для снижения АД у лиц с АГ [30], а также для улучшения метаболического профиля.

Всем пациентам с диабетом и предиабетом рекомендован **отказ от курения**. Курение, включая пассивное [31], увеличивает риск развития сахарного диабета [32], ССЗ и преждевременной смерти [33,34]. Курение вызывает острое повышение АД и увеличение частоты сердечных сокращений, которые сохраняются более 15 минут после выкуривания каждой сигареты. При каждом визите пациента следует оценивать статус курения и давать пациентам рекомендации по отказу от него. При необходимости следует рекомендовать препараты, облегчающие отказ от курения.

Всем пациентам с диабетом и предиабетом рекомендуется **ограничить потребление алкоголя** до 14 ед/нед. у мужчин и до 8 ед/нед. у женщин (1 единица равна 125 мл вина или 250 мл пива) [35]. Существует тесная связь между значительным употреблением алкоголя и АД, распространенностью гипертонии и риском сердечно-сосудистых заболеваний. Употребление алкоголя может иметь сильный прессорный эффект [35]. Также рекомендуются безалкогольные дни в течение недели. Потребление умеренного количества алкоголя не должно рассматриваться в качестве превентивной меры снижения риска ССЗ и других заболеваний.

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
--------------	-------	---------	--------

Изменение образа жизни рекомендовано всем пациентам с ранними нарушениями углеводного обмена для предотвращения перехода предиабета в СД	I	A	36,37
Отказ от курения рекомендован всем пациентам с диабетом и предиабетом	I	A	5,34
Ограничение калорийности рациона рекомендовано пациентам с избыточной массой тела и ожирением для предотвращения перехода предиабета в СД	I	A	38-41
Лицам с АГ и ожирением рекомендуется снижение массы тела на 5-10% от исходной	I	A	42-45
Физическая нагрузка умеренной или высокой интенсивности (аэробная и/или силовая) продолжительностью не менее 150 мин. в неделю рекомендована всем пациентам для профилактики развития и контроля за течением СД при отсутствии противопоказаний	I	A	6-8
Для фармакотерапии ожирения у пациентов с АГ могут использоваться лираглутид и орлистат в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препаратов	I	A	12-18
Хирургическое лечение рекомендуется пациентам с морбидным ожирением в возрасте 18-60 лет и при неэффективности ранее проводимых консервативных мероприятий при ИМТ >40 кг/м ² (независимо от наличия сопутствующих заболеваний) и при ИМТ >35 кг/м ² и наличии тяжелых заболеваний (СД 2 типа, АГ, заболевания суставов, СОАС), на течение которых можно воздействовать путем снижения массы тела	I	A	13, 19-21, 44-45

Литература

1. Stamler J. Epidemic Obesity in the United States. Arch Intern Med. 1993. 153, 9: 1040-4.
2. Chandra A, Neeland IJ, Berry JD, et al. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: Observations from the dallas heart study. J. Am. Coll. Cardiol. 2014. 64, 10: 997-1002.
3. Booth HP, Prevost AT, Gulliford MC. Severity of obesity and management of hypertension, hypercholesterolaemia and smoking in primary care: population-based cohort study. J. Hum. Hypertens. 2016. 30: 40-5.
4. Lim K, Jackson KL, Sata Y, et al. Factors Responsible for Obesity-Related Hypertension. Curr. Hypertens. Rep. Current Hypertension Reports, 2017. 19, 7: 53.
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochan ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease. Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37:2315–2381.

6. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e004473.
7. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2453-2460. 279.
8. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens* 2012; 30: 1277–1288.
9. López-Valenciano, Alejandro; Ruiz-Pérez, Iñaki; Ayala, Francisco; Sánchez-Meca, Julio; Vera-García, Francisco José Updated systematic review and meta-analysis on the role of isometric resistance training for resting blood pressure management in adults, *Journal of Hypertension* 2019; 37 (7):1320-1333.
10. Rucker D., Padwal R., Li S. et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight updated meta-analysis. *British Medical Journal* 2007; 335: 1194-1199.
11. Avenell A., Broom J., Brown T. et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004; 8: III-IV, 1-182.
12. Sjostrom L., Rissanen A., Andersen T. et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients // *Lancet*. 1998. Vol. 352. P. 167–172.
13. Torgeson J.S., Hauptman J. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 155-161.
14. Rossner S., Sjostrom L., Noack R. et al. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *European Orlistat Obesity Study Group. Obes. Res.* 2000. Vol. 8, N 1. P. 49-61.
15. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*.2015;373(1):11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>.
16. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017; 389(10077):1399-1409. doi:10.1016/s0140-6736(17)30069-7.
17. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(8):1310-1319. doi:10.1038/ij o.2016.52
18. Wadden TA, Hollander P, Klein S et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *International Journal of Obesity* (2013) 37, 1443-1451; doi:10.1038/ijo.2013.120
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4):311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
20. TA Wadden, P Hollander, S Klein et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *International Journal of Obesity* (2013) 37, 1443-1451; doi:10.1038/ijo.2013.120].
21. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, Schmieder RE, Engeli S, Finer N. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012;30:1047-1055.
22. Owen J., Yazdi F., Reisin E. Bariatric surgery and hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2018; 31(1): 11-17.
23. Ricci C, Gaeta M, Rausa E, Asti E, Bandera F, Bonavina L. Long-term effects of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a meta-analysis and meta-regression study with 5-year follow-up. *Obes Surg* 2015; 25:397–405.
24. Wilhelm SM, Young J, Kale-Pradhan PB. Effect of bariatric surgery on hypertension: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2014; 48:674–682.
25. Heneghan HM, Meron-Eldar S, Brethauer SA, Schauer PR, Young JB. Effect of bariatric surgery on cardiovascular risk profile. *Am J Cardiol* 2011; 108:1499–1507.

26. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, Schauer PR, Young JB. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart* 2012; 98:1763–1777.
27. Sarkhosh K, Birch DW, Shi X, Gill RS, Karmali S. The impact of sleeve gastrectomy on hypertension: a systematic review. *Obes Surg* 2012; 22:832–837.
28. Hallersund P, Sj Ström L, Olbers T, Lonnroth H, Jacobson P, Wallenius V, Naslund I, Carlsson LM, Hendriks L. Gastric bypass surgery is followed by lowered blood pressure and increased diuresis - long term results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *PLoS One* 2012; 7:e49696.
29. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-154.
30. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Stefanetti R, Trenell M, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Sattar N, Taylor R. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018;391:541-551.
31. Cao S, Yang C, Gan Y, Lu Z. The health effects of passive smoking: an overview of systematic reviews based on observational epidemiological evidence. *PLoS One* 2015;10:e0139907.
32. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:2654-2664.
33. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2017;389:1885-1906.
34. Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, Hoes A, de Velasco J, Brusaferrero S, Mead A, Jones J, Tonstad S, Wood D; EUROACTION PLUS Study Group. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. *Eur Heart J* 2014;35:1411-1420.
35. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, et al. Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513-1523.
36. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
37. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, Yang W, Zhang B, Shuai Y, Hong J, Engelgau MM, Li H, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:474-480.
38. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;163:437-451.
39. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, Reppert A, Robinson M. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: nutrition intervention evidence reviews and recommendations. *J Acad Nutr Diet* 2017;117:1637-1658.
40. Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, El-Sayed N, Goebel-Fabbri A, Arathuzik G, Shahar J, Kirpich A, Zrebiec J. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients

- with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000259.
41. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1447-1463.
 42. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-884.
 43. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083-1096.
 44. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:71–82.
 45. Global BMI Mortality Collaboration. Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016;388:776–786.

5.2. Контроль гликемии

В связи с появлением новых классов сахароснижающих препаратов, значимо влияющих на СС риск, контроль гликемии наравне с контролем АД и липидов крови рассматривается в качестве одного из основных инструментов влияния на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с диабетом и предиабетом. Многие десятилетия основой терапии диабета была борьба с гипергликемией как таковой. Однако достижение нормогликемии не приводило к снижению числа сердечно-сосудистых событий и даже наоборот приводило к ухудшению прогноза у некоторых категорий больных. На основании анализа исследований UKPDS, ACCORD, ADVANCE и VADT был сформирован принцип индивидуализированного подхода к выбору оптимальной гликемической цели, что позволило сделать лечение СД безопасным в отношении тяжелой гипогликемии, но в отношении снижения сердечно-сосудистого риска эффективность так и не была достигнута.

Результаты многочисленных исследований (EMPA-REG, OUTCOME, LEADER, CANVAS), проведенных в последнее десятилетие и инициированных с целью оценки влияния современных сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистый риск, привели к дальнейшему кардинальному изменению рекомендаций по лечению СД 2 типа. Стало очевидным, что выбор сахароснижающего препарата оказывает значимое влияние на прогноз, причем без учета вклада препарата в достижение оптимального гликемического контроля как такового. Как следствие, сахароснижающие препараты в современных рекомендациях ранжированы по их влиянию на сердечно-сосудистый риск [1,2]. Стратификация сердечно-сосудистого риска у пациентов с предиабетом и СД подробно описана в соответствующей главе.

Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия функциональной зависимости, коморбидностей (прежде

всего АССЗ и ХБП) и риска тяжелой гипогликемии. Для большинства взрослых пациентов с СД адекватным является целевой уровень HbA_{1c} менее 7,0%.

Алгоритм выбора индивидуальных целей терапии представлен в таблице 8 (не относится к детям, подросткам и беременным женщинам).

Таблица 8. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c} [3]

Table 8. Algorithm for individualized selection of therapy goals according to HbA_{1c} [3]

Категории пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			Функционально независимые	Функционально зависимые		
				Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Клинические характеристики/ риски						
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ³ и/или риска тяжелой гипогликемии ⁴	<6,5%	<7,0%	7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%			
При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими						

¹ Данные целевые значения не относятся к беременным женщинам.

² Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.

³ ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

⁴ Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3-5, деменция.

Примечание: Следует учитывать, что биологический и паспортный возраст часто не совпадают, поэтому определения молодого, среднего и пожилого возраста относительно условны. В то же время существует понятие «ожидаемой продолжительности жизни» (ОПЖ), которая в большей степени, чем возраст, позволяет определить общее состояние пациента и клиническую значимость развития у него осложнений. Даже в пожилом возрасте ОПЖ может быть достаточно высокой и в этих случаях не следует допускать завышения индивидуальных целей лечения.

¹These target values do not apply to pregnant women.

²Normal level according to DCCT standards: up to 6%.

³CHD (history of myocardial infarction, coronary artery bypass/stenting, angina); a history of cerebrovascular accident; diseases of the arteries of the lower extremities (with symptoms).

⁴The main criteria for the risk of severe hypoglycemia are: history of severe hypoglycemia, asymptomatic hypoglycemia, long duration of diabetes mellitus, CKD C3-5, dementia.

Comment: It should be borne in mind that biological and passport ages often do not coincide, therefore, the definitions of young, middle and old age are relatively conditional. At the same time, there is the concept of "life expectancy" (LE), which, to a greater extent than age, allows one to determine the general condition of the patient and the clinical significance of the development of complications in him. Even in old age, LE can be quite high, and in these cases, individual treatment goals should not be overestimated.

Стратификация лечебной тактики и выбор сахароснижающей терапии.

Характеристики классов сахароснижающих препаратов:

По основному механизму действия сахароснижающие препараты разделяются следующим образом:

- 1) препараты, снижающие инсулинорезистентность (бигуаниды и тиазолидиндионы (ТЗД));
- 2) средства, стимулирующие секрецию инсулина – секретогоги (препараты сульфонилмочевины (ПСМ) и глиниды);
- 3) препараты, блокирующие всасывание глюкозы в кишечнике (акарбоза);
- 4) препараты, действие которых основано на инкретиновом эффекте – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4);
- 5) препараты, снижающие реабсорбцию глюкозы в почках – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2);
- 6) инсулины.

Таблица 9. Персонализация выбора сахароснижающих препаратов [3]

Table 9. Personalization of the choice of antihyperglycemic drugs [3]

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Наличие сердечно-сосудистых факторов риска	Возможно эффективны в качестве первичной профилактики: • иНГЛТ-2 • арГПП-1	• метформин • ПСМ • иДПП-4 • ТЗД • акарбоза • инсулины	
Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза¹ (кроме хронической сердечной недостаточности)	• иНГЛТ-2 • арГПП-1	• метформин • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1 • ТЗД • акарбоза • инсулины	• ПСМ (глибенкламид)
Хроническая сердечная недостаточность	• иНГЛТ-2	• метформин • ПСМ (осторожность при выраженной декомпенсации) • иДПП-4 • арГПП-1 • акарбоза • инсулины (осторожность на старте)	• ПСМ (глибенкламид) • иДПП-4 (саксаглиптин) • ТЗД
ХБП С 1-3а (СКФ \geq45 мл/мин/1,73 м²)	• иНГЛТ-2 • арГПП-1 • ПСМ (гликлазид с модифицированным	• метформин • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1	• ПСМ (глибенкламид при СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²)

	высвобождением)	<ul style="list-style-type: none"> • ТЗД • акарбоза • инсулины 	
ХБП С 3б-5 (СКФ <45 мл/мин/1,73 м ²)		<ul style="list-style-type: none"> • метформин (до ХБП С3б) • ПСМ (до ХБП С4) • иДПП-4 • арГПП-1 • инсулины 	<ul style="list-style-type: none"> • метформин (при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) • ПСМ (глибенкламид) • иДПП-4 (гозоглиптин) • иНГЛТ-2 (ипраглифлозин при СКФ <30 мл/мин/1,73м²) • арГПП-1 (при СКФ <30 мл/мин/1,73м²) • ТЗД • Акарбоза
Ожирение	<ul style="list-style-type: none"> • метформин • арГПП-1 • иНГЛТ-2 	<ul style="list-style-type: none"> • иДПП-4 • акарбоза 	<p>Вызывают прибавку массы тела (но при клинической необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ПСМ • ТЗД • Инсулины
Гипогликемии	<p>Препараты с низким риском:</p> <ul style="list-style-type: none"> • метформин • иДПП-4 • арГПП-1 • иНГЛТ-2 • ТЗД • Акарбоза 		<p>Препараты с высоким риском:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ПСМ/глиниды • инсулины

¹ ИБС (ИМ в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой)

¹ ИИД (history of myocardial infarction, coronary artery bypass grafting / stenting, angina pectoris), cerebrovascular accident, lower limb artery disease (with symptoms)

Также следует учитывать следующие характеристики сахароснижающих препаратов.

Бигуаниды – класс препаратов, основными свойствами которого является способность снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать ИР и улучшать секрецию инсулина. В настоящее время применяется единственный препарат этого класса – метформин, так как было доказано, что он обладает минимальным риском развития лактатацидоза. **Метформин** – основной препарат (наряду с акарбозой), который может применяться у пациентов с предиабетом в отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и при наличии высокой степени риска развития СД 2 типа и/или атеросклероза.

Метформин не вызывает гипогликемии, это относится не только к больным СД, но и к пациентам с нормогликемией. Наряду с подавлением глюконеогенеза в печени метформин повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, в основном клеток печени и мышц, уменьшает ГИ, что способствует нормализации гликемии, снижению массы тела, уровня АД и улучшению функции эндотелия сосудов у больных ожирением и АГ. На сегодня доказано, что метформин способствует высвобождению активных форм ГПП-1, которые, в свою очередь, обладают глюкозозависимым механизмом регулирования секреции инсулина и глюкагона. Наряду с действием метформина на углеводный обмен, он оказывает и благоприятное влияние на липидный обмен. Восстановление чувствительности гепатоцитов к инсулину приводит к снижению продукции в печени ХС ЛПОНП, следствием чего является снижение уровня ТГ.

Результаты исследования DPP (Diabetes Prevention Program) с участием 3234 пациентов с высоким риском развития СД типа 2 установили, что прием метформина снижал частоту развития СД типа 2 на 31% по сравнению с плацебо [4]. Исследование DPPOS стало продолжением DPP, целью которого явилась оценка долгосрочных эффектов по применению методов профилактики развития СД, инициированных в DPP. Было показано, что в период 2002-2008 гг. риск развития СД в группе изменения образа жизни снизился на 34%, а в группе терапии метформином – на 18% по сравнению с плацебо. При анализе последующих шести лет наблюдения (2008-2014) риск развития СД в группе изменения образа жизни снизился на 27% и на 18% – в группе метформина. Данные исследования продемонстрировали снижение приверженности пациентов к немедикаментозным мероприятиям, но при этом сохранялось стабильное снижение риска на фоне терапии метформином.

Необходимо учитывать все противопоказания к назначению метформина. Среди побочных эффектов метформина, таких как диарея и другие диспепсические расстройства, самым опасным является развитие лактатацидоза, но при применении метформина риск развития лактатацидоза минимален – в 20 раз меньше по сравнению с другими бигуанидами, применяемыми ранее. Кроме того, при длительном приеме метформина следует учитывать возможность развития дефицита витамина В12.

- Применение метформина можно инициировать у лиц с предиабетом, в особенности у лиц моложе 60 лет с ИМТ более 30 кг/м².
- Метформин принимают по 500-1000 мг 2 раза в день в зависимости от переносимости.

Тиазолидиндионы (глитазоны) – класс препаратов, очень редко применяющийся в настоящее время. Представители класса: пиоглитазон, росиглитазон. Механизм действия заключается в снижении инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани посредством активации рецепторов PPAR γ в ядрах клеток, в результате чего повышается экспрессия генов, ответственных за метаболизм глюкозы и липидов. Начало действия медленное. Глитазоны

снижают HbA1c на 0,5-1,4%, а также улучшают липидный профиль. Обладают потенциальным протективным эффектом в отношении β -клеток.

С 2010 г. использование *роsigлитазона* было резко ограничено в связи с данными о повышении риска инфаркта миокарда, однако впоследствии это предупреждение было отозвано [5]. Пиоглитазон не увеличивает сердечно-сосудистый риск, более того, в ряде исследований отмечаются его кардиопротективные эффекты (IRIS, PROactive) [6,7], однако терапия глитазонами ассоциируется с достоверным повышением риска сердечной недостаточности. Побочными эффектами глитазонов являются задержка жидкости, отеки, увеличение массы тела. Серьезным осложнением, особенно у женщин в постменопаузе, является повышение риска остеопороза и переломов. В комбинации с инсулином могут использоваться только в подтвержденных случаях выраженной инсулинорезистентности.

Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) – *представители: глибенкламид, глимепирид, гликлазид, гликлазид с модифицированным высвобождением, гликвидон*. ПСМ стимулируют секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Этот класс препаратов применяется, начиная с 1950-х гг., и продолжает весьма широко использоваться в настоящее время, прежде всего вследствие низкой стоимости. ПСМ оказывают мощный сахароснижающий эффект, снижая HbA1c на 1,0-2,0%, однако приводят к более быстрому истощению β -клеток по сравнению с более современными сахароснижающими средствами (например, ингибиторами ДПП-4).

ПСМ изучались в исследованиях по оценке влияния гликемического контроля на развитие осложнений СД, таких как UKPDS и ADVANCE (с использованием гликлазида модифицированного высвобождения), где было показано снижение риска микрососудистых осложнений [8, 9].

Негативными эффектами терапии ПСМ являются высокий риск гипогликемий и увеличение массы тела. Вместе с тем выраженность побочных эффектов внутри класса существенно различается. Наибольшим риском гипогликемий характеризуется терапия глибенкламидом, при этом наиболее уязвимыми группами пациентов являются пожилые, пациенты с ИБС и другой тяжелой сердечно-сосудистой патологией, автономной нейропатией (снижением или отсутствием распознавания гипогликемий), нарушением функции почек (при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² глибенкламид противопоказан, тогда как гликлазид, глимепирид и гликвидон можно применять при СКФ >15 мл/мин/1,73 м² с коррекцией дозы).

В отношении сердечно-сосудистой безопасности ПСМ нет однозначных данных, особенно в комбинации с метформином, однако недавнее исследование CAROLINA показало, что у лиц с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском ПСМ глимепирид по влиянию на сердечно-сосудистые исходы был сопоставим с ингибитором ДПП-4 линаглиптином (т.е. с препаратом с ранее доказанным нейтральным воздействием).

В целом в последние несколько лет позиции ПСМ в рекомендациях смещаются к использованию в клинических ситуациях, характеризующихся более выраженной декомпенсацией углеводного обмена.

Меглитиниды. Представители – *репаглинид* и *натеглинид*. Стимулируют секрецию инсулина β -клетками, но действуют на рецепторы, отличные от сульфонилмочевинных. Достаточно выраженное, но короткое (3-4 ч) сахароснижающее действие. Кратность приема соответствует количеству приемов пищи. Практически не влияют на гликемию натощак. Уступают по эффективности метформину и ПСМ – снижают уровень HbA1c на 0,5-1,5%. Спектр побочных эффектов и место в терапии аналогичны ПСМ.

Препараты, блокирующие всасывание глюкозы. Одним из самых безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальный уровень глюкозы и ИР, является **акарбоза** – представитель класса ингибиторов альфа-глюкозидаз. Исследование STOP-NIDDM наглядно продемонстрировало высокую эффективность акарбозы в предотвращении СД типа 2 у больных с НТГ. Главным итогом исследования STOP – NIDDM явилось то, что у больных, находившихся на активном лечении акарбозой, относительный риск развития СД типа 2 был на 36% меньше, чем в группе плацебо. Относительный риск развития новых случаев АГ на фоне активного лечения снизился на 34%, инфаркта миокарда – на 91%, а любого зафиксированного сердечно-сосудистого события – на 49%. Исследование ACE (Acarbose Cardiovascular Evaluation) у китайских пациентов с ИБС и НТГ показало, что акарбоза не снижала риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но снижала заболеваемость СД 2 типа до 18% [10].

Механизм действия акарбозы – обратимая блокада альфа-глюкозидаз (глюкомилазы, сахаразы, мальтазы) в верхнем отделе тонкой кишки. Это приводит к нарушению ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасыванию моносахаридов, вследствие чего предотвращается развитие постпрандиальной гипергликемии и снижается уровень инсулина.

Обычно первые 10-15 дней акарбозу принимают по 50 мг 3 раза в день непосредственно перед или вовремя еды, затем дозу постепенно увеличивают до 100 мг 3 раза в день с учетом переносимости. Подобная тактика назначения акарбозы позволяет предотвратить или уменьшить желудочно-кишечные симптомы, такие как метеоризм и диарея. При расстройствах кишечника, вызванных приемом препарата, необходимо строго соблюдать диету с ограничением углеводов и уменьшить его дозу. Противопоказаниями к назначению акарбозы являются заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания, язвы, дивертикулы, трещины, стенозы. Акарбозу не следует назначать лицам моложе 18 лет, при беременности и лактации.

Ингибиторы ДПП-4 – *ситаглиптин*, *вилдаглиптин*, *саксаглиптин*, *линаглиптин*, *алоглиптин*, *гозоглиптин*, *гемиглиптин*, *эвоглиптин*. Препараты для перорального применения. Сахароснижающий эффект связан с повышением в крови до физиологических концентраций уровня глюкагоно-подобного пептида-1 (ГПП-1) – гормона желудочно-кишечного тракта,

который является стимулятором секреции инсулина при приеме пищи (посредством ингибирования расщепляющего его фермента дипептидилпептидазы 4 типа). Влияют на дисфункцию α -клеток поджелудочной железы и уменьшают гиперглюкагонию. Потенциал снижения HbA1c составляет 0,5-1,0%.

Ингибиторы ДПП-4 не влияют на массу тела и обладают очень хорошим профилем переносимости и безопасности. Имеются данные о риске панкреатитов, которые требуют подтверждения. Могут применяться на всех стадиях ХБП, включая терминальную с соответствующим снижением дозы (линаглиптин без снижения дозы).

Для большинства ингибиторов ДПП-4 проведены исследования, продемонстрировавшие их нейтральное влияние на сердечно-сосудистый риск: саксаглиптина (SAVOR) [11], алоглиптина (EXAMINE) [12], ситаглиптина (TECOS) [13], линаглиптина (CARMELINA) [14], однако саксаглиптин не рекомендуется к применению при сердечной недостаточности.

Агонисты рецепторов и аналоги ГПП-1 – *эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид*. Один из двух новых классов сахароснижающих препаратов, показавших значимое снижение сердечно-сосудистого риска. Механизм действия обусловлен активацией рецепторов ГПП-1 – инкретинового гормона, вызывающего стимуляцию глюкозозависимой секреции инсулина в бета-клетках поджелудочной железы. Препараты обладают комплексным механизмом действия: 1) стимуляция секреции инсулина (в норме за счет инкретинового эффекта обеспечивается до 70% постпрандиальной секреции инсулина), 2) подавление секреции глюкагона, 3) замедление эвакуации пищи из желудка и 4) центральное действие, связанное с ускорением насыщения и уменьшением аппетита. Действие этих препаратов является глюкозозависимым и проявляется только при повышенном уровне глюкозы крови. При нормализации гликемии стимуляция секреции инсулина и подавление секреции глюкагона прекращаются, поэтому риск развития гипогликемий очень низкий.

Зарегистрированные в РФ препараты имеют инъекционный путь введения, создавая фармакологические концентрации ГПП-1, что обеспечивает выраженность эффектов (потенциал снижения HbA1c составляет 0,8-1,8%). Наиболее частые нежелательные эффекты – тошнота и рвота, как правило, легкой или умеренной степени выраженности и могут быть существенно снижены за счет уменьшения объема порций пищи. Снижение массы тела при применении аГПП-1 является самым выраженным по сравнению с другими сахароснижающими средствами. На фоне терапии аГПП-1 отмечается улучшение показателей ряда сердечно-сосудистых факторов риска – уровня АД и атерогенных фракций липидов.

Общие противопоказания связаны с крайне осторожным назначением у пациентов с острым панкреатитом в анамнезе. При снижении функции почек аГПП-1 могут применяться при СКФ >30 мл/мин/1,73 м² (лираглутид, дулаглутид, семаглутид при СКФ >15 мл/мин/1,73 м²).

Как иДПП-4, так и арГПП-1 могут применяться на любых этапах лечения СД 2 типа, как в монотерапии, так и в комбинации с любыми пероральными сахароснижающими препаратами, а также с базальным инсулином, однако одновременная комбинация арГПП-1 и иДПП-4 является нерациональной.

Результаты исследований по оценке влияния арГПП-1 на сердечно-сосудистый риск показали неоднородные результаты. Препараты ликсисенатид и пролонгированный эксенатид в исследованиях EXCEL и ELIXA показали нейтральный эффект, тогда как другие арГПП-1 в исследованиях, выполненных на различающихся популяциях пациентов с СД 2 типа, продемонстрировали снижение сердечно-сосудистого риска:

- применение лираглутида в исследовании LEADER (у 85% участников имелись АССЗ) было связано со снижением событий первичной конечной точки на 13%, риска смерти от сердечно-сосудистых причин – на 22%, общей смертности – на 15% [15], единственный препарат из класса аГПП, показавший влияние на показатель общей смертности;
- семаглутид в исследовании SUSTAIN-6 (в популяции, сходной с исследованием LEADER) показал снижение на 26% событий комбинированной первичной конечной точки по сравнению с плацебо преимущественно за счет значимого (на 39%) снижения частоты нефатального инсульта и незначимого (на 26%) снижения нефатального ИМ. Различий в смерти от сердечно-сосудистых причин выявлено не было [16].
- дулаглутид в популяции, в которой преобладали участники с факторами риска (только 31% участников с АССЗ) в исследовании REWIND показал снижение числа событий первичной конечной точки на 12 % по сравнению с плацебо [17].

В этих же исследованиях в качестве вторичных точек анализировались и почечные исходы. Лираглутид снижал риск развития или прогрессирования нефропатии (развитие стойкой макроальбуминурии, удвоение креатинина, развитие терминальной почечной недостаточности, ренальной смерти) на 22% в сравнении с плацебо (преимущественно за счет уменьшения развития макроальбуминурии) [18]. Терапия семаглутидом уменьшала риск развития и прогрессирования нефропатии (определялось как появление стойкой альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин мочи >300 мг/г), удвоение креатинина, развитие терминальной почечной недостаточности) на 36% [16]. В исследовании REWIND анализ ренального компонентного вторичной комбинированной конечной точки микрососудистых осложнений показал, что применение дулаглутида сопровождалось снижением развития стойкой макроальбуминурии, стойкого снижения СКФ на 30% и более и инициации заместительной почечной терапии на 15% [19].

Таким образом, лираглутид должен быть назначен пациентам с АССЗ или высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском для снижения смертности. Лираглутид, семаглутид или дулаглутид рекомендованы пациентам с СД и АССЗ или высоким/очень высоким риском АССЗ

для снижения риска кардиоваскулярных событий без учета уровня HbA1c.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины). Представители класса: *дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин*. Глифлозины снижают реабсорбцию глюкозы в проксимальных отделах почечных канальцев и вызывают лекарственно-индуцированную глюкозурию, что опосредованно приводит к снижению уровня глюкозы в крови. Потенциал снижения HbA1c – 0,8-0,9%. Потеря глюкозы с мочой сопровождается увеличением диуреза и натрийуреза, что в свою очередь приводит к умеренному снижению массы тела и АД.

Механизм сахароснижающего действия является инсулиннезависимым, поэтому сахароснижающий эффект глифлозинов не зависит от длительности заболевания, выраженности инсулинорезистентности, а применение возможно в комбинации с любыми другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин.

В исследованиях по оценке сердечно-сосудистой безопасности глифлозинов, выполненных на различающихся популяциях пациентов с СД 2, препараты группы иНГЛТ-2 показали следующие результаты:

- эмпаглифлозин в EMPA-REG Outcome (98% участников с АССЗ): снижение комбинированной первичной конечной точки на 14% (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт), снижение общей смертности на 32%, сердечно-сосудистой смертности – на 38%, снижение частоты госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН) – на 38% [20], единственный препарат в классе глифлозинов, показавший влияние на общую смертность;
- канаглифлозин в программе CANVAS (65% участников с АССЗ и 35% с факторами риска): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки, снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 13% [21];
- дапаглифлозин в DECLARE-TIMI 58 (40% участников с АССЗ и 60% с факторами риска): снижение на 17% частоты развития событий комбинированной первичной конечной точки (госпитализация по поводу ХСН и/или сердечно-сосудистая смерть) [22]. В субанализе у пациентов с ИМ в анамнезе также было показано снижение комбинированной конечной точки на 16% [23].

Многие эффекты глифлозинов (снижают АД, снижают внутриклубочковое давление, уменьшают выраженность альбуминурии, снижают уровень мочевой кислоты в крови, замедляют темпы снижения СКФ) можно отнести к нефропротективным, хотя механизмы ренальных воздействий иНГЛТ-2 продолжают изучаться.

Инструкционные ограничения по СКФ для иНГЛТ-2 составляют 45 мл/мин/1,73 м² для дапаглифлозина, эмпаглифлозина, канаглифлозина и 30 мл/мин/1,73 м² для ипраглифлозина.

Основным побочным эффектом является повышение риска урогенитальных инфекций. Следует соблюдать осторожность у лиц пожилого возраста, при приёме мочегонных средств. В

редких случаях, как правило, связанных с резким увеличением потребности в инсулине (либо чрезмерной редукцией его дозы), возможно развитие кетоацидоза. В связи с этим препараты следует временно отменить при больших оперативных вмешательствах, инфекциях, тяжелых заболеваниях, требующих госпитализации.

Канаглифлозин в исследовании CANVAS был ассоциирован с увеличением риска ампутаций нижних конечностей, в связи с чем, необходима осторожность и у других представителей класса.

Таким образом, эмпаглифлозин рекомендован пациентам с СД и АССЗ или высоким/очень высоким риском АССЗ для снижения риска смертности. Эмпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин должны быть назначены пациентам с СД и АССЗ или высоким/очень высоким риском АССЗ для снижения риска сердечно-сосудистых событий. Назначение этих препаратов для указанных целей должно быть рассмотрено, не зависимо от уровня HbA_{1c}.

Инсулинотерапия. Назначение инсулина у пациентов с СД 2 является эффективным методом интенсификации терапии и достижения целевых показателей гликемии. Абсолютным показанием для назначения инсулинотерапии является развитие кетоацидоза, как клинического проявления выраженной декомпенсации углеводного обмена. Перевод на инсулинотерапию может быть временным – при окончании воздействия острого фактора, повлекшего декомпенсацию, и устранения явлений глюкозотоксичности, возможно возвращение к другим схемам сахароснижающей терапии при условии сохранения целевых параметров углеводного обмена.

Показания для перевода на инсулинотерапию:

- у лиц с впервые выявленным СД 2 – при уровне HbA_{1c}, превышающем индивидуальный целевой уровень более чем на 2,5%, и наличии выраженной клинической симптоматики метаболической декомпенсации (назначение инсулинотерапии может быть временным);
- у лиц с анамнезом СД 2 – при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне лечения оптимальными дозами других сахароснижающих препаратов или их комбинаций;
- при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов;
- при кетоацидозе;
- при оперативных вмешательствах, острых интеркуррентных и обострении хронических заболеваний, сопровождающихся нецелевыми уровнями гликемического контроля (возможен временный перевод на инсулинотерапию).

В последнее время много внимания уделяется вариабельности тощачковой глюкозы крови. Сообщалось, что вариабельность тощачковой глюкозы является сильным предиктором как смерти от всех причин, так и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД, контроль

вариабельности глюкозы может стать новой терапевтической целью [24]. В группе интенсивного лечения исследования ADVANCE увеличение уровня HbA1c вкуже с высокой вариабельностью глюкозы натощак было связано с риском макрососудистых событий [25]. У пациентов с СД, получавших лечение инсулином в исследовании DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of cardiovascular Events) [26] также была найдена связь между высокой вариабельностью тощачковой глюкозы и общей смертностью. Патологическая вариабельность глюкозы натощак может присутствовать и у пациентов с предиабетом [27]. У пациентов с СД средний уровень глюкозы крови и HbA1c более тесно связаны с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем значения глюкозы натощак, после приема пищи или значения глюкозы, полученные с использованием непрерывного мониторинга [28]. Применение препаратов, которые уменьшают уровень глюкозы после приема пищи, включая арГПП, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и иНГЛТ2, кажется привлекательным способом снизить вариабельность глюкозы [29].

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Строгий контроль глюкозы с целевыми уровнями близкими к нормогликемии HbA1c <7,0% (<53 ммоль/л) рекомендован пациентам с СД для снижения риска микроваскулярных осложнений	I	A	8, 30-32
Целевой уровень HbA1c <7,0% (<53 ммоль/л) может быть рекомендован пациентам с СД для снижения риска макроваскулярный осложнений	IIa	C	33,34
Рекомендуется выбор индивидуальных целей гликемического контроля у лиц с СД 2 типа в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, функциональной зависимости, наличия АССЗ и риска тяжелой гипогликемии	I	C	35-38
Терапия метформином показана пациентам с предиабетом, в особенности у лиц моложе 60 лет с ИМТ более 30 кг/м ²	I	A	39
Рекомендуется использовать метформин в составе любой комбинации 2-х и более сахароснижающих препаратов у пациентов с СД 2 типа при отсутствии противопоказаний и хорошей переносимости для достижения целевых показателей гликемического контроля	I	A	8
Рекомендуется использование иНГЛТ-2 или арГПП-1, обладающих доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами, у больных СД 2 типа с АССЗ для снижения сердечно-сосудистых и почечных рисков	I	A	15-23,40-45
Рекомендуется использовать в составе сахароснижающей терапии иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа с ХСН для снижения риска госпитализации по поводу ХСН	I	A	20, 22, 45

Рекомендуется применение у пациентов с СД 2 типа и ХБП иНГЛТ-2 или арГПП-1, обладающих доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами, для снижения риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий	I	B	20, 22, 40-43
У пациентов с СД 2 типа с сердечно-сосудистыми факторами риска целесообразно включение в состав терапии иНГЛТ-2 или арГПП-1 с целью получения дополнительных преимуществ	IIa	B	19, 22
Строгий самоконтроль или непрерывный мониторинг глюкозы крови могут быть рекомендованы для достижения оптимального контроля гликемии (вариабельности) с целью снижения риска микро- и макроваскулярных осложнений	IIa	C	29

Литература

1. Francesco Cosentino, Peter J. Grant, Victor Aboyans, Clifford J. Bailey, Antonio Ceriello et al. 2019 ESC 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) European Heart Journal 2019; 1-69
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2019. Diabetes Care 2019; 42; Suppl 1:S1-193
3. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva; 1999.
4. The Diabetes Prevention Program Research Group: The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. Diabetes Care 25:2165–2171, 2002
5. FDA Drug Safety Communication: FDA requires removal of some prescribing and dispensing restrictions for rosiglitazone-containing diabetes medicines. Доступно на <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm376389.htm>
6. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005 Oct 8; 366(9493):1279-89.
7. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med. 2016 Apr 7;374(14):1321-31.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352(9131):837–53.
9. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358:2560–2572.
10. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson JL, Feng H, Ge J, Gerstein HC, Gray R, Huo Y, Lang Z, McMurray JJ, Ryden L, Schroder S, Sun Y, Theodorakis MJ, Tendera M, Tucker L, Tuomilehto J, Wei Y, Yang W, Wang D, Hu D, Pan C; ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:877-886.
11. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2013;369(14):1317–1326.
12. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369(14):1327-35.
13. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in

- Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–242.
14. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. 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. *JAMA.* 2019;321(1):69–79.
 15. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–322.
 16. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–1844.
 17. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-130.
 18. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(9):839-848.
 19. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):131-138.
 20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–2128.
 21. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657.
 22. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–357.
 23. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation.* 2019 May 28;139(22):2516-2527.
 24. Lin CC, Li CI, Yang SY, Liu CS, Chen CC, Fuh MM, Chen W, Li TC. Variation of fasting plasma glucose: a predictor of mortality in patients with type 2 diabetes. *Am J Med* 2012;125:416 e9e18.
 25. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, Mancina G, Poulter N, Harrap S, Woodward M, Chalmers J. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2014;37:2359-2365.
 26. Zinman B, Marso SP, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Ocampo Francisco AM, Barner Lekdorf J, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia* 2018;61:48-57.
 27. Fysekidis M, Cosson E, Banu I, Duteil R, Cyrille C, Valensi P. Increased glycemic variability and decrease of the postprandial glucose contribution to HbA1c in obese subjects across the glycemic continuum from normal glycemia to first time diagnosed diabetes. *Metabolism* 2014;63:1553-1561.
 28. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, Nerup J, Borch-Johnsen K, Witte DR; ADAG Study Group. HbA(1)(c) and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia* 2011;54:6972.
 29. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:221-230.
 30. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group, Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes* 2015;64:631-642.
 31. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.

32. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
33. Doucet J, Verny C, Balkau B, Scheen AJ, Bauduceau B. Haemoglobin A1c and 5-year all-cause mortality in French type 2 diabetic patients aged 70 years and older: the GERODIAB observational cohort. *Diabetes Metab* 2018;44:465-472.
34. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. <http://www.sign.ac.uk/sign-149-risk-estimation-and-the-prevention-of-cardiovascular-disease.html> (July 3 2018).
35. Bosi E, Scavini M, Ceriello A, Cucinotta D, Tiengo A, Marino R, Bonizzoni E, Giorgino F; PRISMA Study Group. Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: the PRISMA randomized trial. *Diabetes Care* 2013;36:2887-2894.
36. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham B, Cobelli C, Dassau E, Doyle FJ III, Heller S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Norgaard K, Parkin CG, Renard E, Saboo B, Scharf M, Tamborlane WV, Weinzimer SA, Phillip M. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631-1640.
37. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:2254-2263.
38. Haak T, Hanair H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther* 2017;8:55-73.
39. Moin T, Schmittiel JA, Flory JH, et al. Review of metformin use for type 2 diabetes prevention. *Am J Prev Med* 2018;55:565-574
40. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34.
41. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306.
42. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-39.
43. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-39.
44. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Fabbrini E, Sun T, Li Q, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018;137:323-334.
45. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008

5.3. Контроль артериального давления

Известно, что СД и артериальная гипертензия (АГ) взаимно отягощают течение друг друга. Согласно национальным и зарубежным рекомендациям, суммарный сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ и СД признается высоким или очень высоким, а более 50% смертей у больных СД связаны с сердечно-сосудистой патологией. Артериальная гипертензия является самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы и вместе с тем, самым мощным ФР развития сердечно-сосудистых осложнений, а в сочетании с СД этот риск существенно увеличивается. У пациентов с АГ и СД 2 типа общая смертность в 4–7 раз выше, чем у пациентов

с нормальным артериальным давлением без СД. Контроль АД наряду с контролем липидов и глюкозы крови составляет основу комплексного подхода к лечению пациентов с диабетом и предиабетом. У пациентов с СД достижение и поддержание оптимального контроля АД предотвращает развитие макро- и микроваскулярных осложнений, при этом достижение целевых уровней АД у пациентов с СД имеет большую пользу в отношении снижения сердечно-сосудистого риска и терминальной стадии почечной недостаточности, чем у пациентов без СД [1].

Необходимость назначения антигипертензивной терапии подтверждена результатами наибольшего в клинической медицине количества РКИ. Что касается целевых диапазонов у пациентов с СД, большинство исследований показало пользу снижения САД <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст. (снижение риска инсульта, коронарных событий и заболевания почек). В мета-анализе 13 РКИ с участием пациентов с диабетом и предиабетом снижение САД до 131-135 мм рт.ст. снижало риск смерти от всех причин на 13%, в то время как более интенсивный контроль АД (САД <130 мм рт.ст.) был связан с меньшим риском инсульта, но не других сердечно-сосудистых событий [2]. В другом мета-анализе АГТ значительно снижала риск смерти от ИБС, сердечной недостаточности и инсульта при достигнутом среднем САД 138 мм рт.ст., тогда как при достижении среднего САД 122 мм рт. ст. польза сохранялась также только в отношении инсульта [3]. Таким образом, в мета-анализах большинства исследований пришли к заключению, что польза от снижения АД у пациентов с СД 2 типа (в отличие от пациентов без СД) минимальна или вовсе отсутствует, когда САД <130/80 мм рт.ст., за исключением возрастающего влияния на риск инсульта [1]. В связи с этим, целевой диапазон САД у большинства пациентов с АГ и предиабетом или СД должен составлять 130-139 мм рт.ст., при хорошей переносимости значения САД могут быть ниже 130 мм рт.ст., но не ниже 120 мм рт.ст. ДАД необходимо поддерживать в диапазоне 80-90 мм рт. ст. при хорошей переносимости значения ДАД могут быть ниже 80 мм рт.ст., но не ниже 70 мм рт.ст. Важно отметить, что задается целевой диапазон, а не конкретные цифры АД, в связи с тем, что стремление к более низким уровням АД снижает безопасность лечения. Кроме того, в целом, когда САД снижается <120 мм рт.ст., особенно у пожилых пациентов, пациентов с высоким и очень высоким риском, часто с сопутствующими и сердечно-сосудистыми заболеваниями, риск причинения вреда увеличивается и перевешивает пользу лечения.

Наблюдение за пациентами, включенными в исследование UKPDS, показало, что достигнутые в ходе активной фазы исследования преимущества в отношении снижения риска макрососудистых событий и смерти от них не сохраняются при последующем нивелировании различий по АД между группами интенсивного и традиционного контроля в течение последующих 10 лет [4]. В исследовании ADVANCE достигнутая на фоне лечения комбинацией периндоприла и индапамида польза в отношении снижения смертности от всех причин через 6 лет все еще сохранялась, но была значительно меньше [5]. Таким образом, оптимальный контроль АД крайне

важен для снижения риска микро- и макрососудистых осложнений СД, при этом он должен быть постоянным для сохранения эффективности.

Решение о тактике лечения рекомендуется принимать в зависимости от степени АГ и исходного уровня общего сердечно-сосудистого риска [6-8]. Пациентам с АГ 2-3 степени, а также с высоким и очень высоким СС риском АГТ должна быть назначена незамедлительно.

Медикаментозная АГТ рекомендуется пациентам с АГ 1 степени при низком и умеренном риске без доказанного ПОМ, если АГ сохраняется после периода изменения образа жизни [9,10].

Полезность лечения лиц с высоким нормальным уровнем АД представляется неочевидной. Метаанализ 10 РКИ, которые включали лиц с высоким или очень высоким риском ССЗ, в основном с ССЗ в анамнезе и высоким нормальным АД (n = 26 863) показал снижение САД на 4 мм рт.ст. и уменьшение риска инсульта, но не других СС событий [11]. В другом исследовании, включавшем лиц с ИБС в анамнезе и средним исходным САД 138 мм рт.ст., зарегистрировано уменьшение риска серьезных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,90, ДИ 0,84-0,97) на фоне медикаментозной АГТ, но не увеличение выживаемости (ОР 0,98, ДИ 0,89-1,07). Однако согласно современным рекомендациям снижение высокого нормального уровня АД может быть рассмотрено у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и установленным ССЗ, особенно ИБС [11].

Достижение целевых значений должно быть осуществлено в течение трех месяцев с момента постановки диагноза (рис. 1). Необходимо учитывать, что именно у этой категории пациентов достичь целевых значений АД бывает особенно трудно. Внимание нужно также уделять постоянству контроля АД.

Рисунок 1. Тактика ведения пациентов с артериальной гипертензией
Figure 1. Management of patients with arterial hypertension

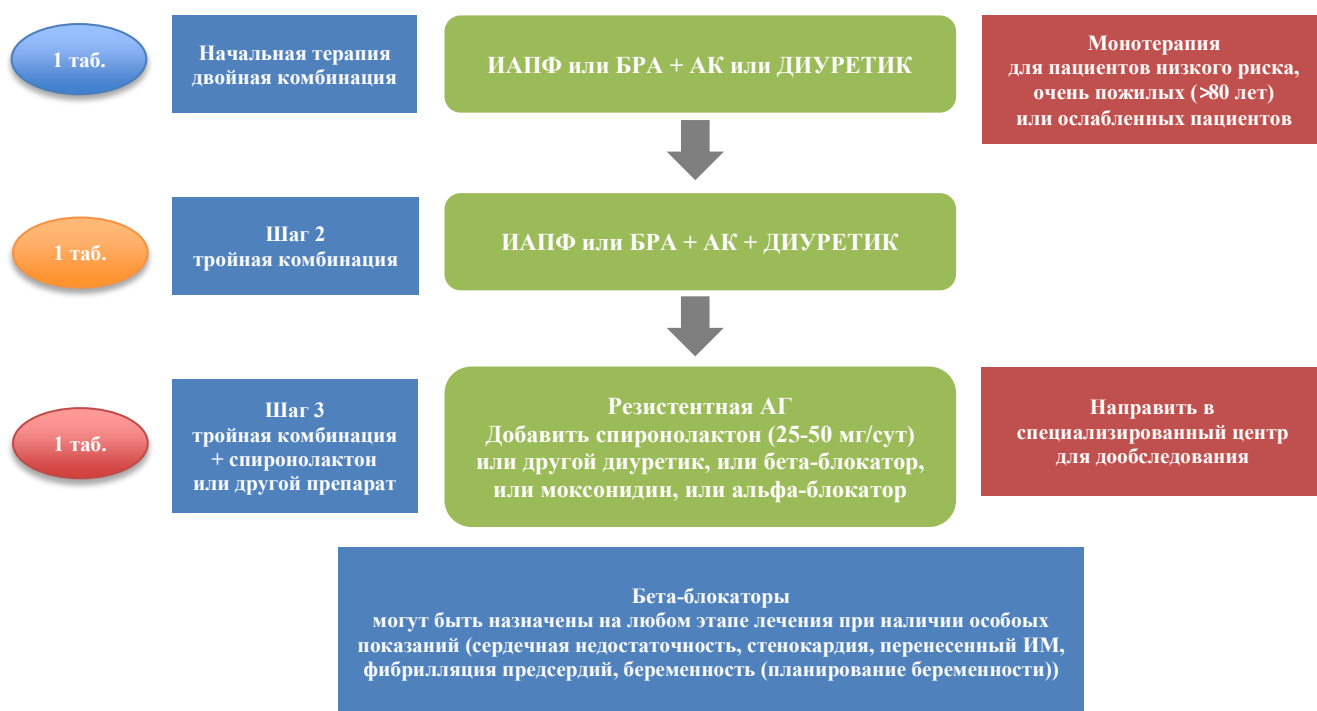


Согласно современным рекомендациям, пациентам с АГ и метаболическими нарушениями или СД показана комбинированная антигипертензивная терапия. Предпочтительные комбинации должны включать блокатор РАС (либо ИАПФ, либо БРА) с БКК или диуретиком (рис. 2). Монотерапия может быть назначена только пациентам низкого риска и АГ 1 степени (особенно если САД <150 мм рт.ст.), пациентам очень высокого риска с высоким нормальным уровнем АД, ослабленным или очень пожилым пациентам.

Стартовая комбинированная терапия неизменно более эффективно снижает АД, чем монотерапия, комбинированная терапия в низких дозах обычно более эффективна, чем монотерапия в максимальной дозе [12]. Кроме того, сочетание лекарственных средств, направленных на несколько механизмов повышения АД, таких как блокирование РАС, вазоконстрикции, стимуляция диуреза, позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения АД [13]. Мета-анализ более 40 исследований показал [14], что комбинация двух препаратов из любых двух классов антигипертензивных средств увеличивает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы одного препарата. Наконец, было показано, что комбинации двух препаратов в качестве начальной терапии являются безопасными и хорошо переносятся, без какого-либо риска эпизодов гипотонии, даже когда они назначаются пациентам с гипертонической болезнью 1 степени [15], неблагоприятные события, ведущие к прекращению лечения, у этой категории пациентов являются нечастыми [16].

Рисунок 2. Стратегия медикаментозной терапии артериальной гипертензии

Figure 2. Strategy of drug therapy of arterial hypertension



Использование препаратов в фиксированных дозах в одной таблетке рекомендуется всем пациентам с АГ, так как уменьшение числа ежедневно принимаемых таблеток улучшает приверженность лечению [13,16,17]. Исследования убедительно показали обратную зависимость между количеством принимаемых таблеток и приверженностью лечению. Применение фиксированных комбинаций (ФК) в одной таблетке потенциально позволяет удвоить показатель «эффективность лечения», который в настоящее время составляет около 40%. Наличие на рынке ФК с различными дозировками препаратов устраняет их частый недостаток – невозможность увеличить дозу одного препарата независимо от другого. Наиболее доступные ФК содержат комбинации основных классов препаратов.

Рекомендуется при отсутствии контроля АД комбинацией из двух препаратов перейти на комбинацию из трех лекарственных средств, обычно блокатора РАС с БКК и тиазидным/тиазидоподобным диуретиком, предпочтительно в виде ФК [18,19].

Рекомендуется при отсутствии контроля АД комбинацией из трех препаратов, усилить терапию путем добавления спиронолактона или, если не допускается применение других диуретиков, добавить бета-блокатор или моксонидин или альфа-блокатор [20, 38]. При рассмотрении персонализированного подхода к комбинированной антигипертензивной терапии для пациентов с метаболическими нарушениями, ожирением, а также сахарным диабетом, следует учесть, что агонист центральных имидазолиновых рецепторов моксонидин оказывает максимальное влияние на снижение инсулинорезистентности среди антигипертензивных препаратов [39]. Моксонидин имеет благоприятное действие сразу на несколько терапевтических мишеней: артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, масса тела, углеводный и липидный обмен [40-47].

Комбинация двух блокаторов РАС не рекомендуется. К комбинациям, при использовании которых усиливаются побочные эффекты, также относятся: сочетание разных лекарственных средств, относящихся к одному классу препаратов, бета-блокатор в сочетании с недигидропиридиновым БКК, сочетание ингибиторов АПФ с калийсберегающим диуретиком, бета-блокатора с препаратом центрального действия (нерациональные комбинации).

Выбор антигипертензивного препарата

К антигипертензивным препаратам (АГП), применяемым для лечения больных с АГ и метаболическими нарушениями, предъявляются особые требования: они должны эффективно снижать АД на протяжении суток, не оказывать неблагоприятного влияния на углеводный, липидный, пуриновый обмен, обладать органопротективным действием, снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Для лечения АГ рекомендованы пять основных классов АГП: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов

ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов, диуретики и бета-адреноблокаторы (ББ) [21,22]. ББ могут быть назначены на любом этапе лечения в комбинации с блокаторами РАС, в определенных клинических ситуациях, например, стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, сердечная недостаточность или если необходим контроль частоты сердечных сокращений, даже у пациентов с неосложненной АГ [22,12]. Все классы антигипертензивных препаратов в сравнении с плацебо снижают риск сердечно-сосудистых событий, в том числе и у пациентов с СД, что обусловлено в основном непосредственным снижением АД.

В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР), альфа-адреноблокаторы. Для этих классов препаратов не проводились крупные РКИ с целью изучения их влияния на жесткие конечные точки, они были изучены в обсервационных исследованиях, где были установлены показания для их предпочтительного назначения.

В таблице 10 представлены абсолютные и относительные противопоказания к назначению различных групп АГП.

Таблица 10. Абсолютные и относительные противопоказания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов

Table 10. Absolute and relative contraindications to the prescription of specific antihypertensive drugs

Препарат	Противопоказания	
	Абсолютные	Относительные
Диуретики (тиазиды/тиазидоподобны, например хлорталидон и индапамид)	Подагра	Метаболический синдром НТГ Беременность Гиперкалиемия Гипокалиемия
Бета-блокаторы	Бронхиальная астма Любая значимая синоатриальная или атриовентрикулярная блокада Брадикардия (частота сердечных сокращений <60 ударов в минуту)	Метаболический синдром НТГ Спортсмены и физически активные пациенты
Антагонисты кальция (дигидропиридины)		Тахикардия ХСН Острые отеки нижних конечностей в анамнезе
Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)	Любая значимая синоатриальная или атриовентрикулярная блокада Тяжелая дисфункция ЛЖ (фракция выброса ЛЖ <40%) Брадикардия (частота сердечных сокращений <60 ударов в минуту)	Запор

Ингибиторы АПФ	Беременность Отек Квинке в анамнезе Гиперкалиемия (калий >5,5 ммоль/л) Двусторонний стеноз почечной артерии	Женщины детородного возраста без надежной контрацепции
БРА	Беременность Гиперкалиемия (калий >5,5 ммоль/л) Двусторонний стеноз почечной артерии	Женщины детородного возраста без надежной контрацепции

Примечание. МС – метаболический синдром, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность
Note. MS – metabolic syndrome, IGT – impaired glucose tolerance, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, CHF – chronic heart failure

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы: ИАПФ и БРА

В лечении АГ у больных с метаболическими нарушениями основное место принадлежит блокаторам РААС – ИАПФ или БРА – ввиду их положительного влияния на ключевые звенья патогенеза заболевания. Представители данных групп лекарственных средств снижают активность РААС и уменьшают активность симпатической нервной системы. Обладают высокой антигипертензивной активностью и выраженными органопротективными свойствами, кроме того метаболически нейтральны и способны предупреждать развитие новых случаев СД. В мета-анализе, опубликованном Thomoroulos С. и соавт. в 2017 г., продемонстрировано преимущество блокаторов РААС перед другими классами антигипертензивных препаратов у больных СД (в отличие от пациентов без СД) в отношении снижения относительного риска основных сердечно-сосудистых событий (комбинированная конечная точка, включающая инсульт и ИБС) и смерти от всех причин [1]. Кроме того, оба класса препаратов (ИАПФ и БРА) приводили к достоверному снижению риска развития терминальной стадии почечной недостаточности у больных СД [1].

ИАПФ. Несомненное достоинство препаратов этих групп – отсутствие негативного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмены, а также доказанные органопротективные свойства.

В крупных многоцентровых исследованиях SOLVD, ASCOT, HOPE выявлено значимое снижение числа новых случаев СД среди больных, длительно получавших ИАПФ. Указанные препараты уменьшают гипертрофию миокарда левого желудочка, замедляют ремоделирование и фиброз миокарда, снижают МАУ, протеинурию, предотвращают нефроангиосклероз и ХПН. Высокая эффективность ИАПФ в замедлении прогрессирования заболевания почек и снижении риска сердечно-сосудистых осложнений показана в исследованиях AIRE, REIN, PROGRESS, ADVANCE. Ангиопротективный эффект ИАПФ заключается в улучшении функции эндотелия сосудистой стенки, антипролиферативном и антиатерогенном действии. В крупных клинических

исследованиях (PHYLLIS, SECURE) установлено, что терапия ИАПФ может уменьшить толщину комплекса интима-медиа сонной артерии у пациентов с бессимптомным или манифестированным атеросклерозом.

Важное преимущество ИАПФ – способность предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого и очень высокого риска, в том числе у больных АГ с МС или СД 2 типа. В исследованиях SOLVD, EUROPA, PROGRESS, FACET, ADVANCE показано, что лечение ИАПФ снижает риск развития повторного мозгового инсульта, ишемических событий, госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН и др. сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них.

Выделяют 3 группы ИАПФ в зависимости от химической структуры: содержащие SH – группу (каптоприл, зофеноприл), карбоксильную группу (эналаприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл, трандолаприл, спираприл, цилазаприл, лизиноприл), фосфинильную группу (фозиноприл). Поскольку при АГ и метаболических нарушениях часто имеет место увеличение объема жировой ткани, то выбор конкретного ИАПФ должен учитывать его липофильность, потому как более высокий уровень липофильности определяет более значительную тканевую аффинность препарата (т.е. способность оказывать влияние на активность АПФ не только в плазме крови, но и непосредственно в тканях). Высокой липофильностью обладают активные метаболиты фозиноприла, квинаприла, трандолаприла, рамиприла и периндоприла; умеренной – эналаприла, моэксиприла и каптоприл; лизиноприл относится к гидрофильным соединениям. Большинство ИАПФ элиминируется почками, только 5 препаратов (рамиприл, зофеноприл, фозиноприл, трандолаприл, спираприл) имеют двойной путь выведения – через печень и почки.

Среди побочных эффектов ИАПФ наиболее часто встречается сухой кашель, ангионевротический отек. Другое негативное свойство ИАПФ, регистрируемое у части больных – «ускользание» гипотензивного эффекта при длительном лечении.

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II. Эффект блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) – сартанов также связан с подавлением активности РААС, но при этом они не влияют на систему брадикинина. По антигипертензивной эффективности ИАПФ и БРА равнозначны, но последние имеют лучший профиль переносимости, т.к. не вызывают кашель, ангионевротический отек. БРА обеспечивают более высокую приверженность к терапии среди больных АГ из-за лучшего профиля переносимости, отсутствия «ускользания» гипотензивного эффекта.

БРА не оказывают влияние на липидный и пуриновый обмены, за исключением лозартана и рамиприла, для которых доказана возможность снижения уровня мочевой кислоты, кроме того липофильные БРА улучшают чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмены благодаря взаимодействию с PPAR γ -рецепторами (телмисартан, азилсартан). Значимое

снижение риска развития СД 2 типа при терапии сартанами установлено также в исследованиях LIVE, VALUE, CHARM.

БРА также, как и ИАПФ, обладают выраженным кардио- и нефропротективным действием: предотвращают ГЛЖ, увеличивают продолжительность периода удержания синусового ритма при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий, уменьшают степень МАУ и протеинурии, замедляют прогрессирование сердечной и почечной недостаточности. При длительном приеме БРА (телмисартан) уменьшают толщину комплекса интима-медиа сонных артерий и объем крупных атеросклеротических бляшек (MORE).

Длительное лечение сартанами (телмисартан, кандесартан, ирбесартан) приводит к уменьшению риска развития неблагоприятных исходов, таких как терминальная почечная недостаточность, частота госпитализаций по поводу ХСН, смерть (IRMA-7, IDNT-8, CHARM-9, VALUE, ONTARGET). В исследовании ONTARGET, самом крупном исследовании по изучению эффективности препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, телмисартан у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, 38% которых имели сахарный диабет 2 типа, не уступал по эффективности рамиприлу в плане снижения риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. Результат исследования ONTARGET явился основанием для получения дополнительного уникального показания телмисартана – снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Также зарегистрировано значимое снижение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений при лечении БРА больных АГ с СД 2 типа (LIFE, IDNT, RENAAL). Проведенные исследования показали примерно равнозначную эффективность БРА и ИАПФ в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений, но лучшую переносимость сартанов.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК). БКК обладают выраженным вазодилатирующим действием в результате инактивации потенциал-зависимых кальциевых каналов и блокирования поступления потоков кальция в гладкомышечные клетки сосудов. В зависимости от химической структуры выделяют 3 группы блокаторов кальциевых каналов: дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.), фенилалкиламины (верапамил) и бензодиазепины (дилтиазем). Недигидропиридиновые БКК обладают отрицательным ино- и дромotropным действием. Дигидропиридиновые БКК оказывают выраженное вазодилатирующее действие на периферические артерии, не влияют на проводящую систему сердца, практически не снижают сократительную способность миокарда.

Для лечения АГ у больных с МС, а также с СД 2 типа применяют как недигидропиридиновые (верапамил, дилтиазем), так и дигидропиридиновые БКК пролонгированного действия. БКК не оказывают отрицательного влияния на липидный, углеводный и пуриновый обмены. Снижение числа новых случаев СД 2 типа при длительной

терапии БКК в сочетании с ИАПФ установлено в исследованиях ASCOT (амлодипин + периндоприл), INVEST (верапамил и трандолаприл). В плане предупреждения развития новых случаев СД 2 типа они занимают промежуточное положение между ИАПФ (БРА) и селективными ББ.

БКК обладают антиангинальным действием: снижают частоту, продолжительность и выраженность эпизодов ишемии миокарда (CAPE), а потому применяются у больных, имеющих сочетание АГ и ИБС.

БКК вызывают регрессию гипертрофии миокарда ЛЖ, обладают антиатерогенным действием, уменьшают экскрецию альбумина с мочой, причем нефропротективный эффект БКК у больных АГ с диабетической нефропатией столь же выражен, как и ИАПФ.

Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности при длительной терапии БКК показано в исследованиях INVEST, INSIGHT, HOT, STOP-2, NORDIL.

Диуретики. Диуретики воздействуют на основные механизмы повышения АД у больных с ожирением – задержку натрия и жидкости, поэтому терапию диуретиками у этой категории больных считают патогенетически обоснованной. В настоящее время использование тиазидных диуретиков в режиме монотерапии при АГ с метаболическими нарушениями считается нецелесообразным, поскольку они оказывают целый ряд неблагоприятных воздействий: гипокалиемию, гипергликемию, при длительном применении в больших дозах могут индуцировать СД, негативно влияют на липидный и пуриновый обмены. Длительная терапия гидрохлортиазидом сопровождается повышением содержания в крови атерогенных фракций липидов и мочевой кислоты. На степень выраженности нарушений углеводного и липидного обменов при применении данного класса мочегонных препаратов влияют также дозировка и возраст больных. Безопасным считается применение метаболически нейтральных доз – 12,5-25 мг в комбинации с блокаторами РААС.

Петлевые диуретики (фуросемид, торасемид, этакриновая кислота и т.д.) также могут вызывать нарушение толерантности к глюкозе, глюкозурию и развитие некетонемической комы.

Для лечения АГ у больных с метаболическими нарушениями и СД 2 типа предпочтение отдается тиазидоподным диуретикам: метаболически нейтральному диуретику пролонгированного действия – индапамиду-ретард и хлорталидону. Особенности индапамида-ретард заключаются в том, что этот препарат обладает двойным действием. С одной стороны, он обеспечивает некоторое увеличение диуреза, устраняя избыточное содержание натрия в сосудистой стенке, с другой стороны, у него имеется первичный вазодилатирующий эффект, обусловленный регуляцией входа кальция в гладкомышечные клетки и влиянием на синтез простагландинов. Степень антигипертензивного эффекта хлорталидона практически не зависит от дозы, при этом использование невысоких доз сопровождается меньшими метаболическими эффектами.

Исследования, проведенные в последнее время, свидетельствуют об эффективности калийсберегающих диуретиков (спиронолактона и эплеренона) в лечении АГ у больных с метаболическими нарушениями, особенно при развитии рефрактерной АГ. В двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании ASPIRANT (Addition of Spironolactone in Patients with resistant arterial hypertension) 25 мг спиронолактона добавляли к трехкомпонентной антигипертензивной терапии, включающей диуретик (в среднем больные получали 4,5 препарата). Исследование было досрочно остановлено после оценки предварительных результатов 8-недельной терапии, так как в группе спиронолактона наблюдалось значительное достоверное снижение систолического АД по сравнению с плацебо. На диастолическое АД спиронолактон влиял не значительно. Добавление спиронолактона к терапии сопровождалось небольшим, но достоверным увеличением калия и креатинина сыворотки крови без неблагоприятных клинических последствий, при хорошей переносимости число побочных эффектов было сопоставимо с плацебо. Примечательно, что чем больше была выраженность абдоминального ожирения (окружность талии), тем лучше был ответ на терапию, включающую спиронолактон. Эти результаты указывают на особую роль альдостерона в генезе АГ у больных с ожирением и МС. Однако известны неблагоприятные побочные эффекты, связанные с блокадой спиронолактоном андрогенных рецепторов. Появившиеся в последнее время новые селективные антагонисты альдостерона, в частности эплеренон, лишены таких побочных эффектов, но вместе с этим уступают спиронолактону по антигипертензивной эффективности и длительности действия.

Бета-блокаторы. Применение ББ для лечения АГ у больных с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией патогенетически обосновано, т.к. эти препараты ингибируют повышенную активность СНС и уменьшают тахикардию, которая имеется у трети пациентов. ББ урежают ЧСС, уменьшают выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка, обладают антиаритмическим действием. Препараты этой группы не влияют на электролитный состав крови. По предотвращению риска развития сердечно-сосудистых осложнений ББ не уступают ИАПФ и БКК (Stop-Hypertension-2; UKPDS; MAPHY).

Современные высокоселективные β_1 -адреноблокаторы – бисопролол, небиволол, метопролола сукцинат и др. в отличие от неселективных представителей этой группы не оказывают выраженного негативного влияния на углеводный, липидный, пуриновый обмены, не вызывают прибавку веса и не усиливают инсулинорезистентность. ББ со свойствами вазодилататоров (небиволол) способны снижать содержание в крови глюкозы и атерогенных фракций липидов, повышать чувствительность тканей к инсулину.

Установлена высокая эффективность и безопасность высокоселективных ББ (бисопролол, метопролола сукцинат) в лечении АГ у больных с СД 2 типа (UKPDS, VIP). Применение этих

препаратов сопровождалось значимым снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности, при отсутствии неблагоприятного влияния на метаболизм глюкозы и липидов.

Однако согласно современным рекомендациям у пациентов с АГ и СД 2 типа или НТГ ББ могут быть назначены только в комбинации с блокаторами РААС.

Дополнительные классы антигипертензивных препаратов

Агонисты имидазолиновых рецепторов – моксонидин и рилменидин стимулируют имидазолиновые рецепторы, расположенные в вентролатеральном отделе продолговатого мозга.

Моксонидин уменьшает активность СНС и тем самым приводит к снижению АД. Монотерапия моксонидином в дозе 0,2-0,4 мг в сутки позволяет достичь целевых значений АД у 52% больных. Высокая гипотензивная эффективность моксонидина в виде монотерапии и в составе комбинированной антигипертензивной терапии у больных АГ с метаболическим синдромом или СД 2 типа показана в исследовании CAMUS. Однако в настоящее время препарат может быть преимущественно рекомендован только в составе комбинированной терапии.

Важным достоинством моксонидина является положительное влияние на углеводный и липидный обмены. Моксонидин повышает чувствительность тканей к инсулину за счет улучшения инсулинзависимого механизма транспорта глюкозы в клетки, снижает уровень инсулина, лептина и глюкозы в крови, уменьшает содержание триглицеридов и свободных жирных кислот, показатели воспаления, повышает уровень ХС ЛПВП. У пациентов с избыточной массой тела прием моксонидина приводил к снижению веса (CAMUS, MERSY, Abellán J). У пациентов с артериальной гипертонией, избыточным весом, ожирением и инсулинорезистентностью терапия моксонидином в дозе 0,4 мг/сут в течение 8 недель приводила к увеличению скорости инфузии глюкозы и повышению чувствительности тканей к инсулину на 21%, что было показано в двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном исследовании [40]. В исследовании ALMAZ у пациентов с артериальной гипертензией, избыточной массой тела, инсулинорезистентностью и нарушением толерантности к глюкозе либо бессимптомным сахарным диабетом, моксонидин повышал чувствительность тканей к инсулину так же эффективно, как и метформин. У пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом комбинированная терапия моксонидином и периндоприлом на фоне приема метформина была более эффективна, чем комбинированная терапия периндоприлом и индапамидом замедленного высвобождения на фоне приема метформина, и сопоставима с комбинированной терапией периндоприлом и индапамидом замедленного высвобождения и амлодипином [41].

Моксонидин обладает органопротективным действием: уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка, улучшает диастолическую функцию сердца, когнитивные функции мозга, снижает МАУ, уменьшает толщину комплекса интима-медиа сонных артерий, улучшает эластичность сосудистой стенки, что косвенно подтверждается уменьшением скорости пульсовой волны на фоне терапии препаратом. В рандомизированном открытом исследовании у пациенток с

артериальной гипертензией в постменопаузе применение моксонидина приводило к уменьшению процессов остеопороза за счет увеличения остеокальцина и остеопротегерина, а также регистрировалось статистически значимое повышение активности теломеразы, что свидетельствует о замедлении процессов репликативного клеточного старения [42].

Альфа-адреноблокаторы. Альфа-адреноблокаторы (доксазозин, празозин) применяют в лечении АГ у больных с МС, как правило, в составе комбинированной терапии четвертым препаратом. Альфа-адреноблокаторы улучшают углеводный и липидный обмены, повышают чувствительность тканей к инсулину, улучшают почечную гемодинамику. Ввиду того, что эти препараты вызывают постуральную гипотензию, их с осторожностью применяют у пациентов с диабетической нейропатией.

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Антигипертензивная терапия рекомендована всем пациентам с СД и АД \geq 140/90 мм.рт.ст.	I	A	1,23-25
Пациентам с СД рекомендован индивидуализированный подход к лечению АГ, целевой диапазон САД при этом составляет 130-139 мм рт.ст., при хорошей переносимости значения САД могут быть ниже 130 мм рт.ст., но не ниже 120 мм рт.ст.	I	A	3-5, 23-27
Целевой диапазон для ДАД составляет 80-89 мм рт.ст, при хорошей переносимости ДАД может быть снижено менее 80 мм рт.ст, но не ниже 70 мм рт.ст.	I	C	25
Изменение образа жизни должно быть рекомендовано всем пациентам с метаболическими нарушениями и СД	I	A	28-30
Пациентам с СД и АГ, рекомендован прием блокаторов РААС (ИАПФ или БРА), особенно при наличии микроальбуминурии, альбуминурии, протеинурии или гипертрофии ЛЖ	I	A	31-34
Пациентам с СД и АГ начинать терапию рекомендовано с комбинации блокатора РААС с БКК или диуретиком	I	A	31-34
У пациентов с НТГ или НГН прием блокаторов РААС (ИАПФ или БРА) должен иметь предпочтение перед ББ и диуретиками для снижения риска развития СД	Па	A	35-37
У пациентов с АГ и НТГ либо СД при отсутствии контроля АД рассмотреть возможность комбинированной терапии блокатором РААС (ИАПФ или БРА), моксонидином и БКК или диуретиком	Пб	C	41, 43, 45-46

1. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:922–944.
2. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-2810, 9 p following 810.
3. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-615.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
5. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hiraoka Y, Arima H, Monaghan H, Joshi R, Colagiuri S, Cooper ME, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Lisheng L, Mancia G, Marre M, Matthews DR, Mogensen CE, Perkovic V, Poulter N, Rodgers A, Williams B, MacMahon S, Patel A, Woodward M; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1392-1406.
6. D’Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743–753.
7. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33:1635–1701.
8. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, Woodward M, Neal B, Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists’ Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:184–191.
9. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, Diaz R, Xavier D, Sliwa K, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Keltai K, Keltai M, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Parkhomenko A, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Leiter LA, Molina DI, McKelvie R, Pogue J, Wilkinson J, Jung H, Dagenais G, Yusuf S, HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2009–2020.
10. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923–934.
11. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;178:28–36.
12. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300.
13. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, Ford I, Sever P, Mackenzie IS, Padmanabhan S, McCann GP, Salsbury J, McInnes G, Brown MJ, British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006-986.

14. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34:1921–1932.
15. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Xavier D, Avezum A, Leiter LA, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai M, Keltai K, Sliwa K, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusoff K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Accini JL, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Liu L, Diaz R, Dans A, Dagenais G, HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374: 2032–2043.
16. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008;26:819–824.
17. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399–407.
18. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, Littlejohn TJ III, Graff A, Shojaee A, Wawerczak WF, Qian C, Jones CJ, Neutel JM. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:404–412.
19. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig* 2012;32:649 – 664.
20. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ, British Hypertension Society’s PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059–2068.
21. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967.
22. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:1321–1341.
23. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34:613-622.
24. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2296-2304.
25. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
26. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Leiter LA, Klarenbach SW, Manns BJ. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:1296-1303.

27. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, Woodward M, MacMahon S, Turnbull F, Hillis GS, Chalmers J, Mant J, Salam A, Rahimi K, Perkovic V, Rodgers A. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435-443.
28. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER III, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
29. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1299-1313.
30. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvado J, Covas MI, Aros F, Gomez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Pinto X, Lamuela-Raventos RM, Saez G, Bullo M, Ruiz-Gutierrez V, Ros E, Sorli JV, Martinez-Gonzalez MA. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med* 2013;11:207.
31. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-1010.
32. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A; CAPPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/ beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;24:2091-2096.
33. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristiansson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E; ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008;26:2103-2111.
34. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlof B, Kelly RY, Hua TA, Hester A, Pitt B; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:77-85.
35. Tocci G, Paneni F, Palano F, Sciarretta S, Ferrucci A, Kurtz T, Mancia G, Volpe M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and diabetes: a meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Am J Hypertens* 2011;24:582_590.
36. DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanas F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006;355: 1551-1562.
37. NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamas G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozar J, Califf RM. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1477-1490.
38. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020. http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/62_2.

39. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика; 2008.
40. Naenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens* 1999;17(Suppl 3):S29-S35.
41. Скибицкий В.В. и др. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. *Кардиология*, 2020;60(4). doi: 10.18087/cardio.2020.4.n1112
42. Дудинская Е. Н., Ткачёва О. Н., Базаева Е. В., Шарашкина Н. В., Стражеско И. Д., Котовская Ю. В. и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациенток с остеопенией. *Кардиология*. 2018;58(S7):36–45
43. Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(4):456-465. doi:10.1111/j.1463-1326.2006.00606.x
44. Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *nt J Hypertens*. 2013;2013:541689. doi: 10.1155/2013/541689.
45. Abellán J et al. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney Int Suppl*. 2005, Jan;(93):S20-4.
46. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens* 2004 Sep; 18 (9): 669-75.
47. Чубенко Е.А, и соавт. Плейотропные эффекты моксонидина. *Артериальная гипертензия*, 2010. Том 16№4: 351-355.

5.4. Контроль липидов крови

Контроль липидов крови, так же как контроль АД и гликемии, является краеугольным камнем улучшения сердечно-сосудистого прогноза у больных диабетом и предиабетом. В таблице 11 представлены целевые уровни липидов ХС ЛНП и других липидных показателей для лиц с разной категорией риска, адаптированные в соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению дислипидемий. В отличие от них, нами введена категория экстремального сердечно-сосудистого риска.

Таблица 11. Целевые уровни ХС ЛНП в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска

Table 11. Target levels of LDL cholesterol according to cardiovascular risk category

Риск	Целевой уровень ХС ЛНП (ммоль/л)
Экстремальный	<1,4 оптимально <1,0

Очень высокий	<1,4 и снижение $\geq 50\%$ от исходного
Высокий	<1,8 и снижение $\geq 50\%$ от исходного
Умеренный	<2,6
Низкий	<3,0

В таблице 12 представлены целевые значения для всех параметров липидного профиля. Следует отметить, что ХС ЛВП не является мишенью для липотропной терапии.

Таблица 12. Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска

Table 12. Optimal values of lipid parameters according to risk category

Параметр	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ОХС	Рекомендовано измерение для расчета риска по SCORE			
ХС ЛНП, ммоль/л	<3,0	<2,6	<1,8	<1,4
ХС неЛВП, ммоль/л	-	-	<2,6	<2,2
ХС ЛВП, ммоль/л	мужчины >1,0; женщины >1,2			
ТГ, ммоль/л	<1,7			
Лп(а), мг/дл	<50		<30	

Примечание: ОХС – общий холестерин; SCORE – системная оценка коронарного риска (Systemic Coronary Risk Evaluation); ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; Лп(а) – липопротеид(а).

Note: TC – total cholesterol; SCORE – Systemic Coronary Risk Evaluation; HDL cholesterol – high density lipoprotein cholesterol; LDL cholesterol – low density lipoprotein cholesterol; TG – triglycerides; Lp (a) – lipoprotein (a).

Немедикаментозное лечение липидных нарушений – первый и обязательный шаг как первичной, так вторичной профилактики инфаркта миокарда и инсульта. Изменения по образу жизни для коррекции дислипидемии представлены в таблице 13.

Таблица 13. Влияние изменения образа жизни на уровень липидов (адаптировано из Европейских рекомендаций 2019 года ESC/EAS) [Mach et al, 2020]

Tabl 13. Effect of lifestyle changes on lipid levels (adapted from the 2019 ESC/EAS guidelines) [Mach et al, 2020]

Рекомендация	Значимость	Уровень
Изменения образа жизни для снижения уровня ОХС и ХС ЛНП		
Исключение транс-жиров	++	A
Снижение потребления насыщенных жиров	++	A
Увеличение потребления пищевых волокон	++	A
Употребление продуктов, богатых фитостеролами	++	A
Красный дрожжевой рис	++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение количества употребления холестерина с пищей	+	B
Повышение уровня регулярной физической активности	+	B
Изменения образа жизни для снижения уровня ТГ		
Снижение избыточной массы тела	+	A
Исключение алкоголя	+++	A
Повышение уровня регулярной физической активности	++	A
Снижение общего количества углеводов, поступающих с пищей	++	A
Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в качестве дополнения к диете	++	A
Снижение потребления моно- и дисахаридов	++	B
Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами	+	B
Изменения образа жизни для повышения уровня ХС ЛВП		
Снижение потребления трансжиров	++	A
Повышение уровня регулярной физической активности	+++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение количества углеводов, поступающих с пищей, и замена их на ненасыщенные жиры	++	A
Умеренное употребление алкоголя	++	B
Прекращение курения	+	B

Примечание: +++ Общее соглашение об эффективности влияния на уровень липидов. ++ Менее выраженное влияние на уровень липидов; имеющиеся свидетельства/мнения специалистов указывают на эффективность мероприятий. + Противоречивые сведения. ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

Note: +++ General agreement on the efficacy of influencing lipid levels. ++ Less pronounced effect on lipid levels; the available evidence / expert opinion indicates the efficacy of the intervention. + Conflicting information. TC, total cholesterol; LDL cholesterol – low density lipoprotein cholesterol; TG – triglycerides; HDL cholesterol – high density lipoprotein cholesterol.

Для профилактики ССЗ доказали свое преимущество DASH-диета (диета для профилактики и лечения гипертонии), а также диета с преимущественным употреблением фруктов, овощей, цельнозерновых злаков и клетчатки, бобовых культур, орехов, рыбы, птицы и молочных продуктов с низким содержанием жира и ограниченным потреблением сладостей, сладких напитков и красного мяса. Наблюдательные исследования подтверждают рекомендации о том, что потребление рыбы, по крайней мере, дважды в неделю и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в низких дозах в качестве дополнения к диете могут снижать риск сердечно-сосудистой смерти и инсульта в первичной профилактике без влияния на метаболизм липопротеидов плазмы. Следует реально представлять возможности коррекции образа жизни в улучшении показателей липидного обмена. Так уменьшение потребления насыщенных жиров <7% от суточного калоража, холестерина пищи <200 мг/дл и общего калоража сопровождается снижением ХС ЛНП на 5-10%, 1-3% и 5-20%, соответственно. Уменьшение потребления алкоголя и увеличение физической активности приводят к снижению уровня ТГ на 50% и 10-40%, соответственно.

Медикаментозное лечение дислипидемий у больных диабетом и предиабетом

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины). Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что статины значительно снижают заболеваемость и смертность от ССЗ при назначении их с целью первичной и вторичной профилактики во всех возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин. В клинических исследованиях статины замедляли прогрессирование и даже вызывали регрессию атеросклеротических бляшек. Крупнейший мета-анализ 26 исследований с участием 170000 пациентов показал снижение риска инфаркта миокарда, смерти от ИБС, инсульта на 20-25% при снижении уровня ХС ЛНП на 1,0 ммоль/л [1]. Метаанализ исследований, включивший 18 686 пациентов с СД, показал, что снижение на статинах уровня ХС ЛНП на 1,0 ммоль/л ассоциируется со снижением смертности от всех причин на 9% и сердечно-сосудистых событий на 21% [2]. Подобные преимущества были отмечены для СД 1 и 2 типов.

Основная тактика гиполипидемической терапии у больных очень высокого и высокого риска заключается в назначении статина в максимально рекомендуемой или максимально переносимой дозе для достижения целевых уровней ХС ЛНП. Терапия статинами не только улучшает качество жизни, но и увеличивает ее продолжительность, снижая общую смертность. Статины – единственный класс гиполипидемических препаратов, который по данным проспективных контролируемых исследований снижает риск инсультов.

Максимальное снижение ХС ЛНП на 50-55% возможно при применении высоких доз розувастатина и аторвастатина. Статины различаются по своим свойствам всасывания, биодоступности, связывания с белками плазмы, выведения и растворимости. Многие статины в

значительной степени подвергаются метаболизму в печени с участием изоферментов цитохрома P450, за исключением правастатина и питавастатина.

В таблице 14 представлены дозы статинов и процент достигаемого снижения ХС ЛНП

Таблица 14. Интенсивность терапии статинами

Table 14. Intensity of statin therapy

Суточная доза статинов высокой интенсивности для снижения ХС ЛНП $\geq 50\%$	Суточная доза статинов умеренной интенсивности для снижения ХС ЛНП от 30% до $< 50\%$
Аторвастатин, 40–80 мг	Аторвастатин, 10–20 мг
Розувастатин, 20–40 мг	Флувастатин XL, 80 мг
	Питавастатин, 2–4 мг
	Розувастатин, 5–10 мг
	Симвастатин, 20–40 мг

Особую осторожность необходимо соблюдать, если у больного на фоне лечения статинами развивается острая инфекция с необходимостью приема антибиотиков, либо получена тяжелая травма с большим поражением мышц, необходима полостная операция, либо есть эндокринные или электролитные нарушения. На фоне приема статинов могут возникать побочные эффекты со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, неприятные ощущения в области печени, запоры) и нервной системы (бессонница, головные боли и т.д.). Как правило, эти явления исчезают в течение первых 2-3 недель лечения или после снижения дозы. Перед тем как назначить статины, целесообразно взять анализ крови на липиды, аланинаминотрансферазу (АЛТ) и аспартатаминотрансферазу (АСТ), креатининфосфокиназу (КК). Через 4-8 недель лечения следует оценить его переносимость и безопасность (повторный анализ крови на липиды, АЛТ). При титровании дозы в первую очередь надо ориентироваться на переносимость и безопасность лечения, во вторую — на достижение целевых уровней липидов.

Статины противопоказаны при заболеваниях печени в активной фазе, гиперферментемии любой этиологии (повышении активности АСТ и АЛТ более трех верхних пределов нормы). Статины противопоказаны беременным, кормящим женщинам и женщинам репродуктивного возраста, которые не используют адекватные методы контрацепции.

Ответ пациента на терапию рекомендуется оценивать через 6-8 недель после начала приема статинов или при изменении дозы препарата. Стандартная практика последующего мониторинга предполагает проведение повторного анализа через 6-12 мес. Минимальный объем исследований включает определение ОХС, ХС ЛВП, ТГ, расчет ХС ЛНП. Целесообразно, наряду с определением

липидного профиля, оценивать отношение пациентов к соблюдению рекомендаций, касающихся изменения образа жизни и приема лекарственных препаратов.

Миалгия и миопатия – наиболее часто встречающиеся побочные явления терапии статинами, в рамках наблюдательных исследований их частота в пределах от 10 до 15%. Активность КК следует определить перед началом терапии и, если уровень превышает 4 верхних границы нормы (ВГН), не инициировать терапию статинами. Рутинный контроль уровня КК не требуется. При развитии у пациента миалгии или миопатии, если уровень КК >10 верхней границы нормы, прекратить лечение, повторить исследование функции почек и контролировать КК каждые 2 недели. Если уровень КК повышен до 10 ВГН, то при отсутствии симптомов, рекомендовано продолжать липидснижающую терапию, контроль уровня КК проводить через 2 и 6 недель. При наличии симптомов прекратить прием статинов, проводить контроль за нормализацией уровня КК, затем назначить низкие дозы статинов, рассмотреть назначение комбинированной терапии или альтернативного препарата. Если повышение КК до 4 ВГН, то продолжить прием статинов при отсутствии мышечных симптомов, при наличии симптомов прекратить прием статинов и повторно оценить симптомы через 6 недель; повторно оценить показания к лечению статинами.

Рутинное повторное определение уровня КК не обладает прогностической ценностью для выявления рабдомиолиза, так как уровень данного фермента может повышаться при ином повреждении мышц или чрезмерной мышечной нагрузке.

Активность в плазме крови АЛТ и АСТ определяется для оценки функционального состояния печени. При заболеваниях печени по АЛТ судят об активности поражения: минимальная активность – повышение в 1,5-4 раза, умеренная активность – повышение в 5-10 раз, высокая активность – ≥ 10 раз. Рутинный контроль АЛТ не рекомендуется во время лечения статинами, за исключением наличия симптомов со стороны гепатобилиарной системы. Если АЛТ <3 ВГН, продолжать терапию, контроль АЛТ через 4-6 недель. Если АЛТ >3 ВГН, прекратить гиполипидемическую терапию или уменьшить дозу и повторить анализ в течение 4-6 недель. С осторожностью повторно начать терапию возможно после нормализации уровня АЛТ. Если АЛТ остается повышенным, необходимо провести поиск других причин. Следует помнить, что вирусные гепатиты, алкогольный гепатит, цирроз печени, токсическое повреждение печени лекарствами и при отравлениях, длительный прием хлорпромазина, инфекционный мононуклеоз, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, холестаз сопровождаются повышением АЛТ. При остром инфаркте миокарда отмечается повышение уровня АСТ через 4-8 часов после болевого приступа и сохраняется в течение 3-6 дней. АСТ так же может повышаться при застойной сердечной недостаточности, после операций на сердце, после реанимационных мероприятий. К другим состояниям, приводящим к увеличению уровня АСТ, относятся мышечная дистрофия, повреждения мышц, панкреатит, миокардит, перикардит, гемолитическая анемия, инфаркт легкого, гипотиреоз, синдром Рея.

Еще одно важное побочное явление, связанное с приемом статинов – развитие в некоторых случаях СД. Все эти нежелательные явления требуют тщательного контроля в процессе терапии статинами. Следует регулярно проверять уровень HbA1c (1 раз в 3 месяца) или глюкозы у пациентов с высоким риском развития диабета и при лечении статинами в высоких дозах. Группы для контроля уровня глюкозы: пожилые и пациенты с метаболическим синдромом, ожирением или другими признаками резистентности к инсулину.

Ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике Эзетимиб. Эзетимиб является лекарственным средством, которое ингибирует всасывание в кишечнике ХС, поступающего с пищей и из желчи, не влияя на всасывание других жирорастворимых пищевых веществ. Ингибируя всасывание ХС на уровне ворсинок слизистой тонкого кишечника, эзетимиб снижает количество ХС, поступающего в печень. В ответ на снижение поступления ХС, гепатоциты экспрессируют на своей поверхности большее количество рецепторов ЛНП, что сопровождается увеличением клиренса ХС-ЛНП из крови. В клинических исследованиях монотерапия эзетимибом сопровождалась снижением уровня ХС-ЛНП на 15-22%. Комбинация эзетимиба со статинами обеспечивает дополнительное снижение уровня ХС-ЛНП на 15-20%, а также приводит к умеренному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. Дополнительный анализ исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) среди больных ОКС и СД доказал более существенное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (-15% в сравнении -6,5% в общей группе) при сравнении комбинации симвастатина с эзетимибом с монотерапией симвастатином [3]. Таким образом, эзетимиб может назначаться в комбинации со статинами, когда монотерапия статинами не позволяет достичь целевого уровня ХС ЛНП, а также при непереносимости статинов или наличии противопоказаний к их применению.

Ингибиторы PCSK9 – эволокумаб и алирокумаб. Ингибиторы PCSK9 – белка, контролирующего экспрессию рецепторов к ХС-ЛНП на гепатоцитах. Повышенные уровень/функция PCSK9 снижают число рецепторов ЛНП и увеличивают концентрацию ХС-ЛНП в плазме, в то время как снижение уровня/функции PCSK9 вызывает уменьшение ХС-ЛНП в плазме крови. Ингибиторы PCSK9 в клинических исследованиях существенно снижали уровень ХС ЛНП и риск сердечно-сосудистых событий у больных с АССЗ. В Российской Федерации одобрены к применению эволокумаб в дозировке 140 мг и алирокумаб в дозировках 75 и 150 мг в одном шприце-ручке. Оба препарата вводятся подкожно 2 раза в месяц.

Фибраты. Фенофибрат. У пациентов с высоким уровнем ТГ [$>2,3$ ммоль/л (200 мг/дл)] рекомендации по образу жизни (с упором на снижение веса и исключение алкоголя) и улучшение контроля глюкозы являются основными целями. При высоком сердечно-сосудистом риске и уровне триглицеридов более 2,3 ммоль/л рекомендуется назначение статинов, а при недостижении целевого уровня ТГ – присоединение к терапии фибратов или омега-3-ПНЖК. Механизм действия

фибратов заключается в активации ядерных альфа-рецепторов пероксисом (PPAR α). Основная роль PPAR α -рецепторов заключается в регуляции метаболизма липидов и липопротеидов, воспаления, функции эндотелия. Активированные PPAR α -рецепторы связываются со специфическими участками ДНК, стимулируя или угнетая гены, кодирующие метаболические процессы.

Одним из основных представителей этого класса является фенофибрат. Назначение фенофибрата снижает уровень ТГ на 50% и повышает уровень ХС ЛВП на 10-30%. Исследования FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) и ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) показали, что назначение фенофибрата в дополнение к статинам снижает частоту сердечно-сосудистых событий на 31%, но только у пациентов с повышенным уровнем ТГ и сниженным уровнем ХС ЛВП.

Омега-3 жирные кислоты. Омега-3 жирные кислоты снижают концентрацию триглицеридов в плазме крови. Рекомендованная доза применения 2-4 грамма в сутки. Омега-3 жирные кислоты снижают уровень ТГ, однако их влияние на другие липопротеины незначительно. По данным исследований у лиц с высоким уровнем ТГ применение омега-3 ПНЖК приводило к снижению уровня ТГ в сыворотке на 45%, эффект был дозозависимый [15].

В недавнем исследовании была показана эффективность омега-3 ПНЖК в отношении исходов ССЗ атеросклеротического генеза у лиц с повышенным уровнем ТГ; в исследование были включены ~8 тыс. пациентов, получающих терапию статинами, с уровнем ХС ЛНП 1,0-2,6 ммоль/л (41-100 мг/дл) и различными факторами ССР, включая устойчивое повышение ТГ 1,7-5,6 ммоль/л (150-499 мг/дл), а также имевших либо диагностированное ССЗ, либо СД и хотя бы один дополнительный ФР. Назначение высоких доз омега-3 ПНЖК (2 г 2 раза/сут.) по сравнению с плацебо (минеральное масло) привело к снижению относительного риска основных нежелательных ССС (МАСЕ) на ~25% (p<0,001). Назначение омега-3 жирных кислот, по данным исследований, безопасно и лишено клинически значимых взаимодействий [16].

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Больным СД с высоким (нецелевым) уровнем ХС ЛНП рекомендована терапия статинами в качестве препаратов первой линии в максимально переносимых дозах	I	A	2
Если на фоне максимально переносимых доз статинов у пациентов с СД целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, рекомендовано добавить эзетимиб	I	B	3,4
Для вторичной профилактики пациентам с СД и очень высоким СС риском, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба – рекомендовано добавить ингибитор PCSK9*	I	A	5-8

Для первичной профилактики пациентам с СД и очень высоким СС риском, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба – рекомендовано добавить ингибитор PCSK9*	I	C	9
При непереносимости статинов в любой дозе пациентам с СД и высоким (нецелевым) уровнем ХС ЛНП следует рассмотреть назначение эзетимиба	IIa	C	15-17
У больных высокого/очень высокого риска не достигших оптимального уровня ТГ, несмотря на терапию статинами, добавить фенофибрат и при недостаточном эффекте или при непереносимости фенофибрата добавить n-3-ПНЖК 2 г × 2 раза в день	IIa	B	13-14
При непереносимости статинов пациентам с СД и высоким (нецелевым) уровнем ХС ЛНП можно рассмотреть добавление ингибитора PCSK9* к эзетимибу	IIb	C	10-12
Изменение образа жизни, направленное на снижение веса за счет ограничения потребления легкоусваиваемых углеводов, алкоголя и увеличения потребления клетчатки рекомендовано пациентам с СД и низким уровнем ХС ЛВП и/или высоким уровнем триглицеридов	IIa	B	9

Примечание: *эволокумаб или алирокумаб, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; PCSK9 – пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин типа 9

Note: *evolocumab, alirocumab, LDL cholesterol— low density lipoprotein; PCSK9 — proprotein-convertase subtilisin/kexin 9

Литература

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration¹, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376(9753):1670–1681.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-590.
3. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT Investigators. 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). *Circulation* 2018;137:1571-1582.
4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387_2397.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; Fourier Steering Committee and Investigators.

- Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.
6. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, Murphy SA, Kuder JF, Gouni-Berthold I, Lewis BS, Handelsman Y, Pineda AL, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:941-950.
 7. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; Odyssey Outcomes Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107.
 8. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, Budaj AJ, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Lopes RD, Moryusef A, Murin J, Pordy R, Ristic AD, Roe MT, Tunon J, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG, Committees OO, Investigators. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:618-628.
 9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi/10.1093/eurheartj/ehz455
 10. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9:758769
 11. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA; Gauss-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:15801590
 12. Schreml J, Gouni-Berthold I. Role of anti-PCSK9 antibodies in the treatment of patients with statin intolerance. *Curr Med Chem* 2018;25:15381548.
 13. Kim N.H., Han K.H., Choi J., Choi J., Lee J., Kim S.G. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *BMJ*. 2019; 366: 15125. doi: 10.1136/bmj.15125.
 14. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020;1(38):7-42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
 15. Harris WS, Ginsberg H, Arunakul N, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk*. 1997;4:385-391
 16. Deepak L. Bhatt et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia *N Engl J Med*. 2018 Nov 10.

5.5. Антитромботическая терапия

Патофизиологические процессы, участвующие в нарушении обмена глюкозы, напрямую связаны с развитием и прогрессированием атеротромбоза. Наличие СД ассоциируется с 2-4 кратным увеличением риска тромботических осложнений в коронарном, церебральном и периферическом сосудистых бассейнах. Частота развития данных событий у лиц с СД, не

имеющих сопутствующего атеротромботического поражения, может быть сопоставима с таковой у больных с верифицированной ИБС.

Тромбоциты играют ключевую роль в патогенезе атеротромботического процесса и развитии сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД. Исследования, выполненные у больных СД, свидетельствуют о многочисленных структурных изменениях и избыточной активации кровяных пластинок, причиной которых принято считать гипергликемию, повреждение эндотелия и связанные с данными состояниями избыточную экспрессию медиаторов воспаления, адгезивных молекул, а также тромбинемии. Показано, что для СД характерно ускорение обмена пула тромбоцитов с активацией мегакариопоэза и избыточной представленностью в кровотоке крупных высокоактивных юных форм. Полагают, что все вышеназванные факторы могут быть ответственны не только за развитие сосудистых осложнений, но и за нарушение чувствительности к антитромбоцитарным препаратам, используемым для первичной и вторичной профилактики атеротромбоза у больных СД.

Наиболее широко с этой целью применяется ацетилсалициловая кислота (АСК). Механизм действия АСК заключается в необратимом ингибировании циклооксигеназы тромбоцитов и торможении пути активации, связанном с действием тромбоксана А₂. Нельзя исключить, что у больных СД однократный прием АСК недостаточен для адекватного подавления функции тромбоцитов в связи с более активным обновлением их пула в кровотоке. В этой связи могут обсуждаться альтернативные режимы приема низких доз АСК (например, два раза в день). Также, есть основания полагать, что дозы АСК (75-100 мг), традиционно используемые для профилактики ишемических событий, не достаточны при ожирении, часто встречающемся у больных СД 2 типа. Однако модификация приема АСК в связи с СД и/или ожирением не изучена в рандомизированных исследованиях.

Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом

На сегодняшний день препаратом, наиболее изученным в отношении первичной профилактики, является АСК.

Целесообразность назначения АСК с целью первичной профилактики явилась предметом многочисленных исследований. Метаанализ ранних исследований, выполненный группой экспертов Antithrombotic Trialists' Collaboration в 2009 г. [1], продемонстрировал относительно небольшое, хотя и достоверное снижение суммарной частоты ишемических событий (в первую очередь, ИМ и, возможно, инсульта) на 12%. Одновременно было отмечено двукратное увеличение риска крупных кровотечений, источником которых в подавляющем большинстве случаев были верхние отделы ЖКТ. Частота развития кровотечений нарастала пропорционально увеличению «бремени» факторов риска атеротромбоза. Исследования первичной профилактики, специально включавшие лиц с СД, не выявили достоверного снижения сосудистых осложнений при использовании АСК у данной категории больных.

Исследования первичной профилактики, выполненные в последние годы и включавшие различные категории лиц среднего риска как с СД, так и без такового, также не смогли однозначно подтвердить целесообразность назначения АСК.

Исследование ASCEND (n= 15 480) [2], опубликованное в 2018 г., было специально организовано для оценки эффективности и безопасности терапии АСК у больных СД любого типа в возрасте старше 40 лет без сосудистых заболеваний или любых других показаний к назначению данного препарата. Суммарная частота сосудистых осложнений (сосудистой смерти и нефатальных ИМ, ишемического инсульта/ транзиторной ишемической атаки) за 7,4 года проспективного наблюдения была на 12% ниже на фоне приема покрытой формы АСК 100 мг в сравнении с плацебо: 8,5% против 9,6%: ОР = 0.88; 95% ДИ 0.79-0.97; p = 0.01. Как видно, снижение частоты ССО полностью соответствовало таковой в ранних исследованиях первичной профилактики. Однако в исследовании ASCEND оно было достигнуто в условиях назначения статинов и препаратов для контроля АД подавляющему большинству больных.

Частота крупных кровотечений на фоне приема АСК оказалась ожидаемо выше в сравнении с плацебо: 4,1% против 3,2%, ОР = 1,29, 95% ДИ 1,09-1,52; p=0,003. Смертельных и внутричерепных кровотечений было относительно немного, и разницы между сравниваемыми группами по данным событиям не было. Около четверти всех геморрагических осложнений имело источником верхние отделы желудочно-кишечного тракта. Известно, что ингибиторы протонного насоса (ИПН) обеспечивают оптимальную защиту слизистой верхних отделов ЖКТ, снижая риск кровотечений почти на 80% [3]. Однако в обсуждаемом исследовании доля больных, получавших соответствующее лечение, не превышала 25%.

В целом, количество больных, которых было необходимо лечить для предотвращения одного ишемического события, оказалось меньше, чем количество больных, у которых прием АСК провоцировал эпизод крупного кровотечения (соотношение польза/риск = 0,8). Однако значимого влияния на смертность (от сердечно-сосудистых либо других причин, в том числе связанных с онкологией желудочно-кишечного тракта) обнаружено не было.

Таким образом, вопрос о целесообразности приема АСК с целью первичной профилактики у больных СД остается открытым. Очевидно, что назначение АСК не оправдано при среднем риске сердечно-сосудистых осложнений. При отсутствии явных противопоказаний, связанных, прежде всего, с высоким риском кровотечений, можно рассмотреть прием низких доз АСК (75-100 мг) больным СД высокого и очень высокого риска, например, при длительном течении СД, сопутствующем поражении органов-мишеней либо наличии не менее трех из нижеперечисленных дополнительных факторов риска (пожилого возраста, гипертонии, дислипидемии, курения и ожирения).

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД с поражением коронарных или периферических артерий

На сегодняшний день нет доказательств необходимости специальной модификации антитромботической терапии у больных ИБС или поражением периферических артерий исключительно в зависимости от сопутствующего СД.

Ацетилсалициловая кислота. Эффективность АСК при вторичной профилактике сосудистых заболеваний не вызывает сомнения и продемонстрирована в многочисленных рандомизированных исследованиях [4]. В этой связи АСК (75-160 мг) изолировано или в комбинации с другими антитромботическими препаратами остается стандартом лечения больных ИБС, в том числе, при наличии сопутствующего СД.

Блокаторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. У больных стабильной ИБС при непереносимости АСК в качестве альтернативы может использоваться клопидогрел 75 мг в сутки [5].

В течение ближайшего года после ОКС при отсутствии противопоказаний должна использоваться двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), включающая АСК и один из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Данное положение не зависит от тактики лечения и типа установленного стента, если нет высокого риска кровотечений.

В исследованиях, выполненных у больных ОКС, TRITON TIMI 38 [6] и PLATO [7], терапия более эффективными блокаторами P2Y₁₂-рецепторов (prasugrelom и ticagrelorom) имела преимущества перед клопидогрелом, как в подгруппах с СД, так и в целом у всех больных, включенных в исследования. При анализе больных СД в сравнении с остальными пациентами в исследовании TRITON TIMI 38 имелась тенденция к большему снижению ишемических событий на фоне терапии prasugrelom при отсутствии увеличения риска крупных кровотечений [8].

В ряде клинических ситуаций у пациентов, которым инициирована ДАТТ, включающая тикагрелор или prasugrel, может рассматриваться возможность или необходимость перехода на ДАТТ с использованием клопидогрела в течение 12 месяцев после острого коронарного события [9]. Возможные основания для перехода: появление или повторение клинически значимых кровотечений; небольшие повторяющиеся («надоедливые») кровотечения, источник которых устранить не удастся, сказывающиеся на приверженности к лечению; побочные эффекты тикагрелора (клинически значимая одышка, клинические проявления гиперурикемии); появление показаний к длительному лечению антикоагулянтами (ФП, ТГВ/ТЭЛА, тромб в полости левого желудочка, имплантация искусственного клапана сердца); возникновение ишемического инсульта или ТИА у получающих prasugrel; стремление уменьшить стоимость лечения; желание пациента уменьшить кратность приема препарата (переход с тикагрелора на клопидогрел) и число принимаемых таблеток (переход с тикагрелора**/prasugrela на фиксированную комбинацию АСК с клопидогрелом) с целью улучшения приверженности лечению; ограниченная доступность prasugrela или тикагрелора, не позволяющая обеспечить их регулярный прием [9].

Продление ДАТТ свыше 12 месяцев после ОКС может рассматриваться при хорошей переносимости лечения (отсутствии заметных кровотечений) и низком риске кровотечений. При этом соотношение риска и пользы должно регулярно пересматриваться. Опции ДАТТ для продленного лечения могут, по всей видимости, включать любой блокатор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, однако наибольшая доказательная база накоплена для тикагрелора и клопидогрела.

Вариант с использованием тикагрелора был изучен в исследовании PEGASUS [10]. В этом исследовании тикагрелор (90 мг либо 60 мг два раза в сутки) назначался в дополнение к АСК на протяжении трех лет у больных старше 50 лет, перенесших ИМ более года назад и имеющих хотя бы один дополнительный фактор риска (возраст ≥ 65 лет, сахарный диабет, второй ИМ в анамнезе, многососудистое поражение или хроническая болезнь почек). В целом, снижение риска ишемических событий (смерти, ИМ и инсульта) при назначении тикагрелора было одинаковым в когортах с СД и без такового: ОР= 0,84, 95% ДИ 0,72-0,99 и ОР = 0,84, 95% ДИ 0,74-0,96, соответственно. Увеличение риска больших кровотечений, во многом нивелировавшее положительные эффекты лечения, также было сходным у лиц с диабетом и без диабета: ОР= 2,56, 95% ДИ 1,52-4,33 и ОР = 2,47, 95% ДИ 1,73-3,53. Соотношение пользы и риска оказалось более благоприятным при приеме низкой дозы тикагрелора (60 мг) у молодых (<75 лет), при давности ИМ менее 2 лет, при перерыве ДАТТ <30 дней (т.е., когда терапия тикагрелором была начата сразу по окончании 12-месячного курса ДАТТ), при сопутствующем атеросклерозе артерий нижних конечностей.

Пероральные антикоагулянты прямого действия. Ривароксабан – единственный антикоагулянт, назначение которого оправдано для дополнительного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих АСК или сочетание АСК с клопидогрелом. С этой целью следует использовать низкую – «сосудистую» дозу ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки.

Исследование ATLAS ACS 2 TIMI 51 (n = 15 526, 32% имело СД) [11] показало целесообразность назначения ривароксабана у больных ОКС с высоким риском ишемических и низким риском геморрагических осложнений, не переносивших в прошлом инсульт или ТИА и не имеющих показаний к длительному использованию более высоких доз антикоагулянтов. Препарат назначался вместе с АСК или комбинацией АСК с клопидогрелом. Использовать ривароксабан с ДАТТ, включающей более мощные ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов, не следует.

У больных стабильной ИБС применение ривароксабана может быть рассмотрено в комбинации с АСК. Данная схема лечения нашла подтверждение в исследовании COMPASS [12], в котором участвовали больные ИБС высокого риска (с перенесенным ИМ, многососудистым поражением коронарного русла, диабетом, нарушением функции почек, недостаточностью кровообращения, сопутствующим поражением любого периферического бассейна), а также больные с гемодинамически значимым периферическим атеросклерозом. За два года наблюдения частота всех ишемических событий снизилась на 24%. Крупных кровотечений было больше при

сочетании АСК с ривароксабаном по сравнению с монотерапией АСК, однако случаев наиболее тяжелых кровотечений (внутричерепных и фатальных) было мало во всех группах лечения и достоверного их прироста на фоне добавления ривароксабана не было. Соотношение эффективности и безопасности указывало на очевидные преимущества комбинированной терапии, назначение которой реализовалось значимым снижением смертности от любых причин на 18%. Эффекты ривароксабана не зависели от сопутствующего СД, частота которого среди всех больных, включенных в исследование, составила 38%.

Резюмируя изложенное выше, представляется разумным добавление к АСК второго антитромботического препарата для длительной вторичной профилактики у больных стабильной ИБС (особенно при многососудистом поражении или перенесенном ИМ) при наличии сопутствующего СД, учитывая высокий риск ишемических событий, связанный с данной патологией. В качестве возможных опций предлагается один из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки, клопидогрел 75 мг/сут и, возможно, прасугрел 10 мг в сут), либо прямой пероральный антикоагулянт – ривароксабан, назначаемый в «сосудистой» дозе – 2,5 мг 2 раза в сутки. Такое лечение может быть назначено при отсутствии высокого риска кровотечений, критериями которого, по мнению экспертов Европейского общества кардиологов, являются внутричерепное кровоизлияние или ишемический инсульт в анамнезе, другая в/черепная патология; ЖКТ патология, повышающая риск кровотечения; печёночная недостаточность; геморрагический диатез или коагулопатии; возраст ≥ 85 -90 лет; масса тела ≤ 50 кг; ХБП, требующая диализа или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² [13].

Для защиты желудка у больных, получающих антитромботическое лечение, в первую очередь, ДАТТ или пероральный антикоагулянт, рекомендуется применение ингибиторов протонного насоса. Назначение этих препаратов наиболее целесообразно при повышенном риском желудочно-кишечных кровотечений (язвенная болезнь или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, хроническое использование нестероидных противовоспалительных средств или кортикостероидов, как минимум 2 из следующих признаков – возраст более 65 лет, диспепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, инфицирование *Helicobacter Pylori*, хроническое употребление алкоголя) [14].

Подходы к антитромботической терапии больных с периферическим атеросклерозом, как и у больных ИБС, не зависят от сопутствующего СД.

Назначение антитромбоцитарных препаратов (АСК или клопидогрела) для длительной вторичной профилактики показано больным с периферическим атеросклерозом, в частности, с поражением артерий нижних конечностей при наличии перемежающейся хромоты или процедур реваскуляризации в анамнезе, а также со значимыми стенозами сонных артерий независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений болезни [1]. Бессимптомное снижение лодыжечно-плечевого индекса само по себе не является основанием для подобного лечения.

Как и в случае стабильной ИБС, у больных с периферическим атеросклерозом может быть использовано сочетание АСК с сосудистой дозой ривароксабана. Основанием для этого является анализ исходов в группе больных с периферическим атеросклерозом, выполненный в рамках исследования COMPASS (n=7240, частота СД – 44%). Снижение ишемических событий и положительное влияние на смертность было аналогично основному исследованию. Дополнительно было зарегистрировано почти двукратное снижение риска неблагоприятных исходов со стороны нижних конечностей (ОР = 0,54; p=0,0037), подавляющее большинство которых было обусловлено атеротромбозом (включая острую ишемию и крупную ампутацию).

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
У больных СД, имеющих высокий / очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, при отсутствии противопоказаний* с целью первичной профилактики может быть рассмотрено назначение АСК (75-100 мг\сут)	IIb	A	2
У больных СД, имеющих средний риск сердечно-сосудистых осложнений, назначение антиагрегантов с целью первичной профилактики не рекомендовано	III	B	2
У больных СД назначение 75-160 мг АСК рекомендовано для вторичной профилактики	I	A	4
Для профилактики желудочно-кишечных кровотечений у больных, получающих низкие дозы АСК, можно рассмотреть назначение ингибиторов протонного насоса	I	A	1, 21, 22
Добавление к АСК второго антитромботического препарата** рекомендуется больным стабильной ИБС и сопутствующим СД для длительной вторичной профилактики в случае отсутствия высокого риска кровотечений***	IIa	A	11, 12, 18-20
Больным с клиническими проявлениями атеросклероза сонных артерий рекомендуется назначение антиагрегантной терапии	I	A	23
Больным с наличием бессимптомного атеросклеротического поражения сонных артерий >50% можно рассмотреть назначение антиагрегантной терапии при условии низкого риска кровотечений	IIa	C	15
Больным с клиническими проявлениями атеросклероза артерий нижних конечностей рекомендуется назначение антиагрегантной терапии	I	A	15
Для пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза артерий нижних конечностей, нуждающихся в антитромбоцитарной терапии, клопидогрел может быть предпочтительнее АСК	IIb	B	5, 15, 24
Больным с клиническими проявлениями атеросклероза артерий нижних конечностей рекомендуется использование комбинации АСК 100 мг/сут и ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки, в случае отсутствия высокого риска кровотечений****	IIa	B	15

*Желудочно-кишечное кровотечение, обострение язвенной болезни в последние 6 мес., активное заболевание печени, аллергия к АС

**Один из блокаторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов (тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки, клопидогрел 75 мг/сут и, возможно, прасугрел 10 мг в сут), либо прямой пероральный антикоагулянт – ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки

***Критерии высокого риска кровотечений: внутричерепное кровоизлияние или ишемический инсульт в анамнезе, другая в/черепная патология; ЖКТ патология, повышающая риск кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез или коагулопатии; возраст $\geq 85-90$ лет; масса тела ≤ 50 кг; ХБП, требующая диализа или рСКФ < 15 мл/мин/1,73м².

****Критерии высокого риска кровотечений: внутричерепное кровоизлияние или ИИ в анамнезе, другая в/черепная патология; ЖКТ патология, повышающая риск кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез или коагулопатии; возраст $\geq 85-90$ лет; масса тела ≤ 50 кг; ХБП, требующая диализа или рСКФ < 15 мл/мин/1,73м².

* Gastrointestinal bleeding, exacerbation of peptic ulcer disease in the last 6 months, active liver disease, allergy to AS

** One of the P2Y₁₂ platelet receptor blockers (ticagrelor 60 mg twice daily, clopidogrel 75 mg/day and possibly prasugrel 10 mg daily), or a direct oral anticoagulant rivaroxaban 2,5 mg twice daily

*** Criteria for high risk of bleeding: history of intracranial hemorrhage or ischemic stroke, other intracranial pathology; Gastrointestinal tract pathology that increases the risk of bleeding; liver failure; hemorrhagic diathesis or coagulopathy; age $\geq 85-90$ years; body weight ≤ 50 kg; CKD requiring dialysis or eGFR < 15 ml/min/1,73m².

**** Criteria for high risk of bleeding: history of intracranial hemorrhage or IS, other intracranial pathology; Gastrointestinal tract pathology that increases the risk of bleeding; liver failure; hemorrhagic diathesis or coagulopathy; age $\geq 85-90$ years; body weight ≤ 50 kg; CKD requiring dialysis or eGFR < 15 ml/min/1,73m².

Литература

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373: 1849-1860.
2. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379:1529-1539.
3. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, Holland L, Wilson K, Bhala N, Hawkey C, Hochberg M, Hunt R, Laine L, Lanos A, Patrono C, Baigent C. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:231-241
4. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106
5. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339
6. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
7. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO

- Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
8. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-1636.
 9. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество при участии ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, 2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/157-4>
 10. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, Im K, Murphy SA, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Steg PG. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2732-2740.
 11. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Brunns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19
 12. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf S, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-1330
 13. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2019) 00, 1-71. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
 14. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2016) 37, 267–315, doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
 15. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal* (2017) 00, 1–60 doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
 16. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Stork S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford

- PJ, Vinereanu D, Pogossova N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigos JD, Vanassche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219-229.
17. Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. *Circulation* 2012;125:375-380.
 18. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, Cornel JH, Himmelmann A, Giannitsis E, Harrington RA, Held C, Husted S, Katus HA, Mahaffey KW, Steg PG, Storey RF, James SK; PLATO study group. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2014;129:293-303.
 19. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Jr., Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-2166.
 20. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-1800.
 21. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
 22. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-260.

23. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, Acosta S, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD000535.
24. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Jones WS, Blomster J, Millegard M, Reist C, Patel MR. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *NEngl J Med* 2017;376:32-40.

6. Ведение больных диабетом и предиабетом с ИБС

Нарушения углеводного обмена часто сопутствуют различным формам ИБС и ухудшают прогноз у этой группы больных [1-4]. Так, примерно треть пациентов с ИБС страдают СД, а у 70% из оставшихся СД или ранние нарушения углеводного обмена впервые выявляются при проведении перорального глюкозотолерантного теста [5, 6].

Важной особенностью исследований по вторичной профилактике ИБС у пациентов с СД является то, что данные в подавляющем большинстве случаев были получены после проведения субанализа подгрупп пациентов с СД [7, 8].

Установлено, что четкий контроль уровня гликемии позволяет предотвратить развитие и прогрессирование СД. Для предотвращения развития гипергликемии и повышения уровня гликированного гемоглобина эксперты рекомендуют ранний, эффективный и строгий контроль уровня глюкозы крови пациентам с ИБС.

Контроль гликемии у пациентов с ИБС

Ранее изученные сахароснижающие препараты

Стоит привести данные ряда исследований, посвященных оценке контроля уровня гликемии у больных с СД. В исследовании UKPDS несмотря на четкое снижение частоты развития микрососудистых осложнений, снижение риска развития инфаркта миокарда (ИМ) было статистически незначимым ($p=0,052$) [9]. При этом, такие компоненты многофакторной профилактики, как контроль уровня АД и липидов крови, учтены в исследовании не были. В исследованиях ACCORD, ADVANCE и VADT оценивались интенсивный и стандартный подход к контролю уровня гликемии в отношении влияния на сердечно-сосудистые осложнения [10-12]. В группе интенсивного контроля уровня гликемии преимуществ в отношении сердечно-сосудистых осложнений выявлено не было. А исследование ACCORD было завершено досрочно в связи с более высокой смертностью в группе более строгого контроля уровня гликемии. DIGAMI 1 и DIGAMI 2 были посвящены изучению группы пациентов с ИМ. Однако данные оказались противоречивыми. Исследование DIGAMI 1 четко продемонстрировало снижение смертности в группе интенсивного контроля уровня гликемии [13]. В DIGAMI 2 повторить полученные результаты не удалось [14]. Важным выводом исследования стал вывод о неэффективности глюкозо-инсулиновой смеси в терапии ИМ у больных СД.

Важно отметить, что в отношении влияния на сердечно-сосудистые события традиционных и давно используемых гипогликемических препаратов РКИ не проводились. Более современные препараты лучше изучены в этом отношении.

При проведении дополнительного анализа результатов исследования UKPDS было установлено, что применение метформина снижает риск развития ИМ на 39%, смертность вследствие коронарных событий – на 50% и инсульта – на 41% [9]. Результаты других ученых подтверждают благоприятное влияние метформина на сердечно-сосудистый прогноз [15, 16].

Препараты сульфонилмочевины уступают метформину по эффективности [9, 17-19]. Использование этих лекарственных средств может провоцировать развитие гипогликемии. Многие годы исследователи продолжают изучать профиль безопасности препаратов сульфонилмочевины в отношении риска сердечно-сосудистых событий [20-23].

Ингибитор альфа-глюкозидазы акарбоза не оказала влияния на комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт) у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сердечно-сосудистыми заболеваниями в исследовании ACE [24].

Ряд исследований с тиазолидиндионами не продемонстрировал значимого благоприятного влияния на сердечно-сосудистые исходы. Так, в исследованиях PROactive и TOSCA.IT преимуществ пиоглитазона по комбинированным конечным точкам выявлено не было [25, 26]. В исследовании IRIS были включены пациенты с инсулинорезистентностью без СД [27]. Было показано, что применение пиоглитазона по сравнению с плацебо сопровождалось снижением риска наступления комбинированной конечной точки (повторного инсульта и ИМ) на 24%. После проведения мета-анализа Nissen и соавт., посвященного изучению эффектов розиглитазона на риск развития ИМ и сердечно-сосудистой смертности, обязательным условием регистрации и продления лицензии противодиабетических препаратов стало подтверждение их безопасности в отношении сердечно-сосудистых событий [28]. При этом, по данным мета-анализа, пиоглитазон снижает риск развития инсульта у пациентов с инсулинорезистентностью, предиабетом и СД [29].

В исследовании ORIGIN при наблюдении за 12537 пациентами, которые были рандомизированы либо в группу инсулина длительного действия, либо в группу стандартного лечения, достоверных различий в плане развития сердечно-сосудистых событий за 6,2 года отмечено не было [30]. В исследовании DEVOTE инсулиновый аналог деглудек сравнивался с инсулиновым аналогом гларгином U100. Различий по трехкомпонентной комбинированной конечной точке (сердечно-сосудистая смертность, ИМ, нефатальный инсульт) за период наблюдения 1,8 года выявлено не было. При этом в группе деглудека отмечалось меньше эпизодов развития гипогликемии [31].

Новые пероральные сахароснижающие препараты

На данный момент опубликованы результаты 5 крупных исследований, посвященных изучению сердечно-сосудистых эффектов ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) у пациентов с СД 2 типа и различным сердечно-сосудистым риском [32-36]. В настоящее время ни один представитель класса не продемонстрировал достоверное улучшение прогноза в отношении сердечно-сосудистых событий среди пациентов с длительным анамнезом СД и ССЗ или сочетанными факторами риска ССЗ. Лишь в исследовании CAROLINA безопасность в отношении сердечно-сосудистых событий линаглиптина и глимиперида была сопоставима.

АрГПП-1 являются достаточно хорошо изученной группой препаратов в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД, которая продемонстрировала свою безопасность и эффективность в плане снижения сердечно-сосудистых осложнений [37-41, 50]. Предполагают, что их благоприятное действие может быть обусловлено противовоспалительным и противотромботическим эффектами, зарегистрировано непосредственное влияние препаратов на сосуды и сердце [42]. При использовании этой группы препаратов отмечается небольшое снижение АД. Одним из основных достоинств этой группы препаратов является снижение массы тела на фоне их применения [39-42].

Влияние иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистые исходы было изучено в 4 крупномасштабных исследованиях [43-46]. Преимущества в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему отмечаются достаточно рано, чтобы можно было это объяснить лишь снижением массы тела. Препараты снижают риск развития событий, ассоциированных с наличием сердечной недостаточности [47-49].

Важно отметить, что полученные в современных исследованиях данные о благоприятном влиянии арГПП-1 и иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистые исходы позволяют рассматривать их как важный компонент терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, независимо от того, получают ли они метформин и получали ли ранее сахароснижающую терапию. Высказывается мнение, что благоприятные эффекты арГПП-1 преимущественно связаны со снижением риска событий, обусловленных развитием атеросклероза. В то время как иНГЛТ-2 снижают частоту конечных точек, связанных с сердечной недостаточностью.

Медикаментозная терапия ИБС у больных диабетом и предиабетом

Назначение бета-блокаторов показано при хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) для улучшения качества жизни. Однако влияние этого класса препаратов на прогноз нуждается в дальнейшем изучении. В настоящий момент данные противоречивы. Тем не менее, пациентам после ИМ с фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) ниже 40% и симптомами сердечной недостаточности назначение бета-блокаторов может иметь положительный эффект.

Всем пациентам с ХИБС или ОКС и систолической дисфункцией ЛЖ рекомендовано назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для профилактики серьезных сердечно-сосудистых событий и сердечной недостаточности [51]. В случае непереносимости

ИАПФ могут быть назначены блокаторы рецепторов ангиотензина II. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов показаны при наличии систолической дисфункции ЛЖ или развитии сердечной недостаточности после ИМ [52].

Нитраты и БКК показаны для улучшения качества жизни пациентов со стенокардией. Эти препараты часто назначаются при наличии противопоказаний к назначению бета-блокаторов или их непереносимости. Однако нитраты прогноз пациентов не улучшают.

В настоящее время нет данных в пользу того или иного препарата или режима их назначения пациентам с ОКС и ХИБС при наличии СД.

Для вторичной профилактики пациентам с СД рекомендовано назначение АСК в низких дозах в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами.

Клопидогрел может быть назначен пациентам с непереносимостью АСК, а также применяется в составе двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС и после проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

Реваскуляризация у больных диабетом и предиабетом

Анатомические особенности поражения коронарного русла атеросклерозом у пациентов с СД существенно влияют на прогноз и эффективность проводимой реваскуляризации. У таких больных чаще поражается ствол левой коронарной артерии (ЛКА), развивается многососудистое поражение коронарных артерий или диффузные изменения с частым поражением сосудов небольшого диаметра [53].

Пациенты с СД требуют особого внимания при выборе тактики реваскуляризации в случае многососудистого поражения коронарного русла. По данным мета-анализа 11 РКИ, операция коронарного шунтирования (КШ) является более предпочтительной стратегией реваскуляризации у пациентов с СД [54]. В группе пациентов после ЧКВ пятилетняя смертность составила 11,2%, а в группе КШ – 9,2% (ОР 1,20, 95% ДИ 1,06-1,37, $p=0,0038$).

По-прежнему продолжается изучение наиболее оптимальных материалов для шунтов при проведении операции КШ. Одним из предпочтительных вариантов считается использование обеих внутренних грудных артерий, обладающих большим диаметром и продемонстрировавших улучшение выживаемости при шунтировании передней нисходящей артерии (ПНА) [55].

Решение о выборе тактики реваскуляризации в обязательном порядке должно приниматься группой специалистов с учетом клинических и анатомических особенностей пациента (табл. 15). Было показано, что при наличии индекса SYNTAX, равного 22, у пациентов с СД в группах ЧКВ и КШ получены сопоставимые данные по летальным исходам, ИМ и инсультам. В случае наличия индекса SYNTAX>22 предпочтение стоит отдавать операции КШ.

Таблица 15. Выбор тактики реваскуляризации в зависимости от анатомии коронарных артерий

Table 15. The choice of revascularization method according to the coronary arteries anatomy

Рекомендации	АКШ		ЧКВ	
	Класс	Уровень доказанности	Класс	Уровень доказанности
Поражение одного сосуда				
В проксимальном отделе ПНА	I	A	I	A
В дистальном отделе ПНА	IIb	C	I	C
Поражение 2-х сосудов				
С поражением ПНА в проксимальном отделе	I	B	I	C
С поражением ПНА в дистальном отделе	IIb	C	I	C
Поражение 3-х сосудов				
По шкале SYNTAX 0-22	I	A	III	A
По шкале SYNTAX >22	I	A	IIb	A
С поражением ствола левой коронарной артерии				
По шкале SYNTAX 0-22	I	A	I	A
По шкале SYNTAX 23-32	I	A	IIa	A
По шкале SYNTAX ≥33	I	A	III	B

Важно помнить, что с целью профилактики контраст-индуцированного острого повреждения почек необходимо оценивать уровень сывороточного креатинина, СКФ по формуле СКД-ЕРІ до введения контрастного вещества и через 48-72 часа после. Также за 48 часов необходимо отменить метформин, прием которого может быть возобновлен через 48 часов в случае сохраненной функции почек [56]. N-ацетилцистеин и раствор бикарбоната натрия признаны неэффективными методами профилактики контраст-индуцированного повреждения почек [57]. По-прежнему внутривенная гидратация со скоростью 1 мл/кг/ч для пациентов без ХСН и 0,5 мл/кг/ч для пациентов с ХСН являются оптимальными.

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
При наличии СД и ИБС показано назначение ИАПФ или БРА с целью снижения риска развития ССС	I	A	58-61
При наличии СД и ИБС рекомендовано назначение статинов для снижения риска развития ССС	I	A	62,63
У пациентов с СД и ОКС, а также после проведения ЧКВ или КШ, рекомендовано применение блокатора рецепторов P2Y12, тикагрелора или прасугрела в течение 1 года в сочетании с аспирином	I	A	64, 65
При непереносимости АСК рекомендовано применение клопидогрела в качестве альтернативного антитромбоцитарного препарата	I	B	66
У пациентов с СД, хорошей переносимостью ДААТ без больших кровотечений целесообразно рассмотреть продление приема ДААТ более 12 месяцев, вплоть до 3 лет	IIa	A	64,67, 68-70
У пациентов с СД и ИБС можно рассмотреть назначение бета-блокаторов	IIb	B	71-73

У пациентов с ОКС и выраженной гипергликемией (>10 ммоль/л или 180 мг/дл) следует рассмотреть применение инсулинотерапии для контроля гликемии с достижением целевых значений в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний	IIa	C	13, 14, 74
Пациентам с СД рекомендовано придерживаться единых подходов к реваскуляризации	I	A	75
Рекомендовано проведение контроля функции почек перед вмешательством у пациентов, принимающих метформин, и временно отменять метформин у пациентов со сниженной функцией почек	I	C	
Пациентам с ХИБС и СД следует рекомендовать в первую очередь проведение оптимальной медикаментозной терапии как предпочтительной тактики лечения, кроме случаев сохраняющейся ишемии, большого объема ишемизированного миокарда или гемодинамически значимого поражения ствола ЛКА или проксимального сегмента ПНА	IIa	B	76

КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное шунтирование, СД – сахарный диабет, ДААТ – двойная антиагрегантная терапия, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ССС – сердечно-сосудистые события, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОКС – острый коронарный синдром, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца, ЧКВ – чрескожное коронарное шунтирование, СД – сахарный диабет, ЛКА – левая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия

CABG – coronary artery bypass grafting, PCI – percutaneous coronary artery bypass grafting, diabetes mellitus – diabetes mellitus, ДААТ – double antiplatelet therapy, GIC – gastrointestinal bleeding, CVC – cardiovascular events, ИИД – ischemic heart disease, ACS – acute coronary syndrome, ARB – angiotensin II receptor blockers, ACE inhibitors – angiotensin-converting enzyme inhibitors, CHD – chronic coronary heart disease, PCI – percutaneous coronary artery bypass grafting, diabetes mellitus, LCA – left coronary artery, PNA – anterior descending artery

Литература

1. Ritsinger V, Tanoglidi E, Malmberg K, Näsman P, Rydén L, Tenerz Å, et al. Sustained prognostic implications of newly detected glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction: Long-term follow-up of the Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction cohort. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2015;12(1):23–32.
2. Shahim B, De Bacquer D, De Backer G, Gyberg V, Kotseva K, Mellbin L, et al. The prognostic value of fasting plasma glucose, two-hour postload glucose, and HbA1c in patients with coronary artery disease: A report from EUROASPIRE IV: A survey from the european society of cardiology. *Diabetes Care.* 2017;40(9):1233–40.
3. Kiviniemi AM, Lepojärvi ES, Tulppo MP, Piira OP, Kenttä T V., Perkiömäki JS, et al. Prediabetes and risk for cardiac death among patients with coronary artery disease: The ARTEMIS study. *Diabetes Care.* 2019;42(7):1319–25.
4. Lenzen M, Ryden L, Öhrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte Op Reimer W, et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: A report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J.* 2006;27(24):2969–74.
5. Arnold SV., Lipska KJ, Li Y, McGuire DK, Goyal A, Spertus JA, et al. Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction. *Am Heart J [Internet].* 2014;168(4):466-470.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.023>
6. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J.* 2004;25(21):1880–90.
7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD.

- Eur Heart J. 2020;41(2):255–323.
8. Care D, Suppl SS. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(June):S111–34.
 9. Intensive Blood-Glucose Control with Sulphonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837–53.
 10. Group AC. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *NEJM*. 2008;358:2560–72.
 11. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575–85.
 12. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–39.
 13. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* [Internet]. 1997 May 24; 314(7093):1512. Available from: <http://www.bmj.com/content/314/7093/1512.abstract>
 14. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): Effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26(7):650–61.
 15. Maruthur NM, Tseng E, Hutflless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(11):740–51.
 16. Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: A critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* [Internet]. 2013;39(3):179–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2013.02.006>
 17. Turner R. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854–65.
 18. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2017 Mar 1;19(3):329–35. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.12821>
 19. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2013;30(10):1160–71.
 20. Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the risks of cardiovascular events and death: A methodological meta-regression analysis of the observational studies. *Diabetes Care*. 2017;40(5):706–14.
 21. Riddle MC. Modern sulfonylureas: Dangerous or wrongly accused? *Diabetes Care*. 2017;40(5):629–31.
 22. Douros A, Yin H, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L, Suissa S. Pharmacologic differences of sulfonylureas and the risk of adverse cardiovascular and hypoglycemic events. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1506–13.
 23. Wexler DJ. Sulfonylureas and Cardiovascular Safety: The Final Verdict? *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;322(12):1147–9.
 24. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson JL, Feng H, Ge J, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):877–86.
 25. Dormandy J, Charbonnel B, Al. DE et. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;(366):1279–89.
 26. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised,

- multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):887–97.
27. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or Transient Ischemic attack. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1321–31.
 28. Nissen S, Wolsky K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med.* 2015;356(24):2457–71.
 29. Lee M, Saver JL, Liao HW, Lin CH, Ovbiagele B. Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017;48(2):388–93.
 30. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):319–28.
 31. Marso SP, Mcguire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and safety of degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(8):723–32.
 32. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317–26.
White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327–35.
 33. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–42.
 34. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. 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. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;321(1):69–79.
 35. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;322(12):1155–66.
 36. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber L V., et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247–57.
 37. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228–39.
 38. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jun 13;375(4):311–22.
 39. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841–51.
 40. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121–30.
 41. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, El Aziz MA, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation.* 2017;136(9):849–70.
 42. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–28.
 43. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1526–34.
 44. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–57.
 45. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–57.

46. Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3192-3200b.
47. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* [Internet]. 2017;60(2):215–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4157-3>
48. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The metabolic diuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: The search for the sweet spot in heart failure. Vol. 2, *JAMA Cardiology*. 2017. p. 939–40.
49. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Nov 10;380(4):347–57. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
50. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–44.
51. Group AIMIC. Clinical Investigation and Reports Indications for ACE Inhibitors in the Early Treatment of Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1998; 97:2202–12.
52. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B BR, Hurley S, Kleiman J GM. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *NEJM*. 2003;348:1309–21.
53. Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, Courbon D, et al. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: Insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(6):1543–50.
54. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018;391(10124):939–48.
55. Raza S, Blackstone EH, Ms PLH, Rajeswaran J, Riaz H, Bakaeen FG, et al. Influence of Diabetes on Long-Term Coronary Artery Bypass Graft Patency. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017;70(5):515–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.061>
56. KDIGO Working Group. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2012;2(1):124–38. Available from: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO_AKI_Guideline.pdf
57. Singal A, Kidambi B. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *J Pract Cardiovasc Sci*. 2018;4(2):122.
58. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACEinhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97:2202-2212.
59. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
60. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
61. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-1581.
62. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of

- individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-590.
63. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J* 2011;32:1409-1415.
 64. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, Cornel JH, Himmelmann A, Giannitsis E, Harrington RA, Held C, Husted S, Katus HA, Mahaffey KW, Steg PG, Storey RF, James SK; PLATO study group. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2014;129:293303.
 65. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-1636.
 66. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:13291339.
 67. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19
 68. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-1330
 69. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Jr., Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:21552166.
 70. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:17911800.
 71. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL; REACH Registry Investigators. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-1349.
 72. Tsujimoto T, Sugiyama T, Shapiro MF, Noda M, Kajio H. Risk of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus on beta-blockers. *Hypertension* 2017;70:103-110.
 73. Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, Sugiyama T. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking beta-blockers. *Mayo Clin Proc* 2018; 93:409-418.
 74. Ritsinger V, Malmberg K, Martensson A, Ryden L, Wedel H, Norhammar A. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:627-633.

75. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
76. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-2515.

7. Ведение больных диабетом и предиабетом с ХСН

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, сопровождающийся недостаточной перфузией органов и систем и проявляющийся жалобами: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и, при прогрессировании, задержкой жидкости в организме (отёчным синдромом).

Особое значение проблема ХСН имеет для пациентов, страдающих СД 2 типа. По данным ретроспективного когортного исследования, риск развития ХСН при 6-летнем наблюдении у пациентов с СД в 2,5 раза выше, чем у пациентов без диабета со сходной клинικο-демографической характеристикой [1]. В крупных эпидемиологических исследованиях показано, что ХСН может являться одним из первых сердечно-сосудистых проявлений при СД [2,3]. И, наконец, даже контроль классических факторов риска в реальной популяции больных с СД не приводит к значимому снижению частоты госпитализаций по поводу ХСН [4].

Таким образом, СД может приводить к развитию ХСН как через классические механизмы, опосредованные атеросклерозом (постинфарктная сердечная недостаточность), так и через другие патофизиологические механизмы, включающие формирование автономной нейропатии, отложение гормонально активной жировой ткани в эпикарде и по ходу коронарных артерий, изменение метаболизма энергии в кардиомиоцитах [5-7]. Все эти процессы ведут к формированию микрососудистого воспаления, окислительному стрессу, стимулированию фиброза, апоптоза и формированию ХСН со сниженной (ХСНнФВ), промежуточной (ХСНпФВ), или сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ).

В связи с этим закономерными являются результаты Российского национального регистра пациентов с СД, изучавшим основные причины смерти пациентов с данным диагнозом в Российской Федерации. Лидирующее место занимает сердечная недостаточность (28,6%), далеко обогнавшая мозговые инсульты (12,2%) и злокачественные новообразования (11,1%); еще у 15,6% умерших пациентов с СД причина смерти точно установлена не была [8].

Снижение смертности и числа госпитализаций являются главными критериями эффективности терапевтических мероприятий. Как правило, это сопровождается реверсией ремоделирования ЛЖ и снижением концентраций натрийуретических пептидов.

Для любого пациента так же чрезвычайно важно, чтобы проводимое лечение позволяло ему добиться устранения симптомов болезни, улучшало качество жизни и повышало его функциональные возможности, что, однако, не всегда сопровождается улучшением прогноза у пациентов с ХСН. Тем не менее, отличительной чертой современной эффективной фармакотерапии является достижение всех обозначенных целей лечения.

1. Немедикаментозные вмешательства у больных диабетом и предиабетом с ХСН

Пациентам с ХСН и СД и/или их родственникам рекомендовано получить информацию о заболевании, приобретении навыков самоконтроля, касающихся диетических рекомендаций, физической активности, строгого соблюдения режима медикаментозной терапии, наблюдения за симптомами ХСН и обращения за медицинской помощью в случае их усиления. Пациенты должны получать обучающие материалы, содержащие информацию по самоконтролю, сведения о диете, контроле веса, физической активности, правильном приеме препаратов [9-12].

Важным аспектом в успешном лечении пациентов с ХСН и СД является модификация факторов риска (отказ от курения, контроль АД, поддержание нормальной массы тела), соблюдению рекомендаций по питанию (ограничение потребления поваренной соли, умеренное употребление жидкости) [13,14].

Пациентам с ХСН и СД рекомендуются регулярные физические аэробные нагрузки, позволяющие улучшить функциональный статус и симптомы ХСН [15-18].

У пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ и СД регулярные физические аэробные нагрузки уменьшают риск госпитализаций по поводу ХСН [15,16]. Дыхательные упражнения как с применением дыхательных тренажеров, так и без них рекомендуются в качестве старта физической реабилитации для пациентов с СД и ХСН IV ФК, а в сочетании с аэробными тренировками умеренной интенсивности всем пациентам с ХСН [19,20].

Пациентам с ХСН и СД, а также членам семей необходимо оказывать психологическую поддержку и проводить психологическое консультирование с целью разрешения проблем, адаптации пациента в семье и обществе, содействия сохранению семейных связей и переориентации семейных ролей в связи с болезнью члена семьи [21].

2. Медикаментозная терапия ХСН у больных диабетом и предиабетом

Для лечения пациентов с ХСНнФВ и СД применяются те же лекарственные препараты, процедуры и имплантированные устройства, модифицирующие прогноз, что и у пациентов без СД. Риск возникновения гипогликемии при приеме всех указанных выше групп лекарственных препаратов не увеличивается, и они хорошо переносятся данной группой пациентов.

Ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов рекомендованы пациентам с ХСНнФВ и СД для уменьшения риска госпитализаций по причине СН и смерти [22-30].

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы и устройства для кардиальной ресинхронизирующей терапии рекомендованы пациентам с ХСНнФВ и СД для уменьшения риска смерти по показаниям, не отличающимся от общей популяции больных с ХСН [31-33].

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II рекомендованы пациентам с ХСНнФВ и СД для уменьшения риска госпитализаций по причине ХСН и смерти при условии непереносимости иАПФ [34,35].

Сакубитрил/валсартан рекомендован пациентам с ХСНнФВ и СД для уменьшения риска госпитализаций по причине СН и смерти [36,37]. Следует помнить, что в рандомизированном контролируемом исследовании PARADIGM-HF применение АРНИ сакубитрила/валсартана сопровождалось благоприятными эффектами в отношении гликемии – уменьшение показателя гликированного гемоглобина и снижение потребности в инициации инсулинотерапии. В связи с этим, при назначении сакубитрила/валсартана пациентам с ХСНнФВ и СД требуется коррекция сопутствующей сахароснижающей терапии.

Диуретики рекомендованы пациентам с ХСНнФВ, ХСНпФВ, ХСНсФВ при наличии признаков застоя для улучшения клинических симптомов [38].

Коронарное шунтирование оказывает сходное влияние на риск смерти у пациентов с ХСНнФВ с/без СД и рекомендовано при двух и трехсосудистом поражении [39].

Ивабрадин рекомендован пациентам с ХСНнФВ и СД с синусовым ритмом и ЧСС > 70 уд/мин в случае сохранения клинических симптомов на фоне приема максимально переносимых доз ИАПФ/БРА/АРНИ, бета-блокаторов и АМКР для уменьшения риска госпитализации по причине СН [40].

Прямые ингибиторы ренина не рекомендованы пациентам с ХСНнФВ и СД из-за высокого риска гипотонии, гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты инсультов (ШВ) [41].

3. Контроль гликемии у больных диабетом и предиабетом с ХСН

Учитывая тот факт, что кардиоваскулярные осложнения являются основной причиной гибели пациентов с СД, базисная антигипергликемическая терапия должна быть направлена в сторону одновременного влияния на неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы.

Проведенные рандомизированные клинические исследования показывают, что препараты класса иНГЛТ-2 являются наиболее рекомендованными при сочетании ХСНнФВ и СД.

Эффекты иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистую систему являются комплексными и включают в себя снижение объёма циркулирующей крови, уменьшение преднагрузки на сердце, вследствие

улучшения условий наполнения желудочков, а параллельное снижение как артериального давления, так и ригидности артериальных стенок, может также снижать и постнагрузку [42-44].

Ингибирование НГЛТ-2 может улучшать энергетический метаболизм сердца, переключая использование субстратов с глюкозы на липиды, с повышенным окислением жирных кислот и кетогенезом, вызывать снижение содержания жировой ткани, выраженности воспаления и фиброза в эпикарде, потенциально способствуя лучшей податливости стенок желудочков и улучшая функцию сердца [45-47]. Необходимо также отметить, что при СД 2 типа хроническая гипергликемия повышает активность НГЛТ-2, что увеличивает реабсорбцию глюкозы, наряду с натрием. Юкстагломерулярным аппаратом (в области плотного пятна) это воспринимается как состояние низкоэффективного объёма циркулирующей жидкости, что вызывает вазодилатацию приносящих сосудов в почках, приводя к гиперfiltrации. Считается, что основной нефропротективный эффект ингибиторов НГЛТ-2 обусловлен возобновлением доставки натрия в область плотного пятна, что, в свою очередь, восстанавливает механизм обратной связи между канальцами и клубочками, нормализуя тонус приносящих сосудов и уменьшая выраженность клубочковой гипертензии [42,48-50].

Применение ингибиторов НГЛТ-2 в комбинации с ингибиторами АПФ, которые снижают давление в клубочках и уменьшают выраженность гиперfiltrации, вызывая вазодилатацию выносящих артериол, может обладать особенно высокой эффективностью в отношении профилактики развития диабетической нефропатии у пациентов с СД 2 типа, учитывая взаимодополняющие механизмы действия [51]. Проведенные рандомизированные клинические исследования показали, что эти эффекты ведут к достоверному уменьшению риска госпитализаций пациентов с СД по поводу ХСН.

Пациентам с ХСНнФВ в сочетании с СД 2 типа для гликемического контроля и снижения риска госпитализаций по поводу СН в качестве препаратов первой линии, рекомендованы ингибиторы НГЛТ-2 эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин [52-54]. В исследовании EMPA-REG Outcomes у пациентов с СД 2 типа и атеросклеротическими заболеваниями сердца, включая ХСН, применение эмпаглифлозина приводило не только к уменьшению риска госпитализаций по поводу ХСН, но и к уменьшению риска сердечно-сосудистой смерти [52]. Следует отметить, что в исследовании DAPA-HF назначение дапаглифлозина пациентам с ХСНнФВ сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН как при наличии СД 2, так и при его отсутствии [55].

Метформин рекомендован пациентам с ХСН в сочетании с СД для гликемического контроля, при отсутствии противопоказаний [56-59]. Следует отметить, что метформин противопоказан пациентам с тяжелой почечной (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) и печеночной недостаточностью из-за риска развития лактоацидоза.

Для коррекции гипергликемии не рекомендуется использовать тиазолидиндионы, вызывающие задержку жидкости и увеличивающие риск обострений ХСН у пациентов II-IV функционального класса [60-62].

Ингибитор дипептидилпептидазы-4 саксаглиптин не рекомендован для лечения сахарного диабета у пациентов с СН или имеющих повышенный риск ее развития вследствие увеличения частоты госпитализаций по поводу СН [63].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 ситаглиптин и линаглиптин обладают нейтральным профилем безопасности и переносимости и могут быть рассмотрены для лечения пациентов с ХСН и СД [64-65].

Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ликсисенатид, лираглутид, семаглутид, эксенатид, дулаглутид) не влияют на конечные точки, связанные с ХСН, но ведут к уменьшению частоты атеросклеротических событий у пациентов с СД. В связи с благоприятным профилем переносимости и безопасности препараты этой группы могут быть рассмотрены для лечения пациентов с ХСН и СД (IIbA) [66-72].

Инсулин оказывает неблагоприятное влияние на натрийурез, активацию симпатической нервной системы и системы ренин-ангиотензин-альдостерон. В сочетании с уменьшением глюкозурии может вызвать задержку жидкости и ухудшение СН. В связи с этим инсулин рекомендован для лечения СД у пациентов с ХСНнФВ в случаях невозможности коррекции гликемического статуса другими способами [73].

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Пациентам с ХСН и СД рекомендуется модификация факторов риска (отказ от курения, контроль артериального давления при артериальной гипертонии, поддержание нормальной массы тела), соблюдение рекомендаций по питанию (ограничение потребления поваренной соли, умеренное употребление жидкости)	I	A	9-18
Ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов рекомендованы пациентам с ХСНнФВ и СД для уменьшения риска госпитализаций по причине СН и смерти	I	A	22-30
Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы и устройства для кардиальной ресинхронизирующей терапии рекомендованы пациентам с ХСНнФВ и СД для уменьшения риска смерти по показаниям, не отличающимся от общей популяции больных с ХСН	I	A	31-33
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II рекомендованы пациентам с ХСНнФВ и СД для уменьшения риска госпитализаций по причине ХСН и смерти при условии непереносимости иАПФ	I	B	34,35

Сакубитрил/валсартан рекомендован пациентам с ХСНнФВ и СД для уменьшения риска госпитализаций по причине СН и смерти	I	B	36,37
Диуретики рекомендованы пациентам с ХСНнФВ, ХСНпФВ, ХСНсФВ при наличии признаков застоя для улучшения клинических симптомов	I	B	38
Коронарное шунтирование оказывает сходное влияние на риск смерти у пациентов с ХСНнФВ с/без СД и рекомендовано при двух и трехсосудистом поражении	I	B	39
Ивабрадин рекомендован пациентам с ХСНнФВ и СД с синусовым ритмом и ЧСС>70 уд/мин в случае сохранения клинических симптомов на фоне приема максимально переносимых доз ИАПФ/БРА/АРНИ, бета-блокаторов и АМКР для уменьшения риска госпитализации по причине СН	II a	B	40
Прямые ингибиторы ренина не рекомендованы пациентам с ХСНнФВ и СД из-за высокого риска гипотонии, гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты инсультов	III	B	41
Пациентам с ХСНнФВ в сочетании с СД 2 типа для гликемического контроля и снижения риска госпитализаций по поводу СН в качестве препаратов первой линии, рекомендованы ингибиторы НГЛТ-2 эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин	I	A	52-54
У пациентов с атеросклеротическими заболеваниями сердца, включая ХСН, и СД для уменьшения риска сердечно-сосудистой смерти рекомендовано применение ингибитора НГЛТ-2 эмпаглифлозина	I	B	52
Метформин рекомендован пациентам с ХСН в сочетании с СД для гликемического контроля, при отсутствии противопоказаний	II a	C	56-59
Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ликсисенатид, лираглутид, семаглутид, эксенатид, дулаглутид) могут быть рассмотрены для лечения пациентов с ХСН и СД	II b	A	66-72
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 ситаглиптин и линаглиптин обладают нейтральным профилем безопасности и переносимости и могут быть рассмотрены для лечения пациентов с ХСН и СД	II b	B	64,65
Инсулин рекомендован для лечения СД у пациентов с ХСНнФВ в случаях невозможности коррекции гликемического статуса другими способами	II b	C	73

Тиазолидиндионы (глитазоны) не рекомендованы пациентам с ХСНнФВ II-IV функционального класса и СД вследствие задержки жидкости и увеличения риска обострений СН	III	A	60-62
Ингибитор дипептидилпептидазы-4 саксаглиптин не рекомендован для лечения СД у пациентов с ХСН или имеющих повышенный риск ее развития вследствие увеличения частоты госпитализаций по поводу СН	III	B	63
Пациентам с ХСНнФВ, находящихся на стандартной терапии β-АБ, иАПФ/АРА/ валсартан+сакубитрил**, альдостерона антагонистами и диуретиками рекомендуется рассмотреть возможность применения препаратов группы Омега-3 триглицеридов, включая другие эфиры и кислоты для улучшения прогноза	IIIb	B	74

В настоящее время проводится большое количество исследований, которые в будущем позволят ответить на открытые вопросы ведения пациентов с ХСН в сочетании с СД.

Литература

- Nichols GA, et al. *Diabetes Care*. 2004;27:1879–1884; Nichols GA, et al. *Diabetes Care*. 2001;24:1614-1619
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:105-113.
- Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:853-872
- Rawshani A, et al. *N Engl J Med*. 2018;379: 633-644.
- de Simone G, et al. *J Hypertens*. 2010;28(2):353–360; Redfield MM. *N Engl J Med*. 2016;375:1868-1877
- Abdul-Ghani MA et al. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;309(11):F889-900;
- Heerspink HJ et al. *Circulation*. 2016;134(10):752-72; Sattar N et al. *Diabetologia*. 2016;59(7):1333-1339
- Дедов И.И., Шестакова М.В., соавт. Сахарный диабет. 2018, Т. 21, №3, с. 44-159.
- Phillips CO, Wright SM, Kern DE, et al. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1358–1367
- Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, et al. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1999;159:257–261
- Schou M, Gustafsson F, Videbaek L, et al. Extended heart failure clinic follow-up in low-risk patients: a randomized clinical trial (NorthStar). *Eur Heart J* 2013;34:432–442;
- Luttik MLA, Jaarsma T, van Geel PP, et al. Long-term follow-up in optimally treated and stable heart failure patients: primary care vs. heart failure clinic. Results of the COACH-2 study. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1241–1248
- Feltner C, Jones CD, Cene CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:774–784;
- McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810–819.

15. O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L., et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439–1450
16. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD003331
17. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, et al. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22:582–593
18. Ismail H, McFarlane JR, Nojournian AH, et al. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2013;1:514–522.
19. Wang MH, Yeh ML. Respiratory training interventions improve health status of heart failure patients: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Clin Cases* 2019; 7(18): 2760-2775
20. Adamopoulos S, Schmid J-P, Dendale P, et al. Combined aerobic/inspiratory muscle training vs. aerobic training in patients with chronic heart failure: The Vent-HeFT trial: a European prospective multicentre randomized trial. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(5):574–82. DOI:10.1002/ejhf.70
21. Van Spall HGC, Lee SF., Xie F., et al. Effect of Patient-Centered Transitional Care Services on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for Heart Failure. The PACT-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 321 (8): 753-761. doi:10.1001/jama.2019.0710
22. Bobbio M, Ferrua S, Opasich C, et al; BRING-UP Investigators. Survival and hospitalization in heart failure patients with or without diabetes treated with beta-blockers. *J Card Fail* 2003;9:192-202
23. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, et al; MERIT-HF Study Group. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2005;149:159-167;
24. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, et al. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:469-479;
25. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al; COPERNICUS Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-2199;
26. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717;
27. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21;
28. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Kober L, et al. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:83-89;
29. Moye LA, Pfeffer MA, Wun CC, et al; SAVE Investigators. Uniformity of captopril benefit in the SAVE Study: subgroup analysis. Survival and Ventricular Enlargement Study. *Eur Heart J* 1994;15:2-8;
30. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, et al; BEST Investigators. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:914-922).
31. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150
32. Ghali JK, Boehmer J, Feldman AM, et al. Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator in patients with advanced heart failure. *J Card Fail* 2007;13:769-773
33. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-1230.

34. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al; HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840-1848
35. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al; Val-HeFT Investigators. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414-1421
36. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004
37. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2016;9(1).
38. Faris RF, Flather M, Purcell H, et al. Diuretics for heartfailure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003838.
39. MacDonald MR, She L, Doenst T, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with and without diabetes in the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:725-734.
40. Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, et al; SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1294-1301.
41. Gheorghide M, Bohm M, Greene SJ, et al; ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA* 2013;309:1125-35.
42. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, et al. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* 2018;94(1):26-39;
43. Tamargo J. *Eur Cardiol.* 2019;14(1):23-32
44. Verma S, et al. *Diabetes Care.* 2016; 39(12):e212-e213
45. Wende AR, et al. *JACC Basic Transl Sci.* 2017;2(3):297-3101
46. Ferrannini E, et al. *Diabetes Care.* 2016;39(12):1108-1114
47. Verma S, et al. *JACC Basic Transl Sci.* 2018; 26:575-587
48. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia.* 2018;61(10):2098-2107;
49. Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: The nephrologist's point of view. *Am J Cardiol.* 2017;120(1S):S59-S67;
50. Heerspink HJL, Desai M, Jardine M, et al. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):368-375
51. Defronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(1):11-26
52. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2015;373 (22):2117– 28. DOI:10.1056 / NEJMoa1504720
53. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology.* 2016;15 (1).
54. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2018;138:458-468.
55. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. September 19, 2019 DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
56. Masoudi FA. Thiazolidinediones, Metformin, and Outcomes in Older Patients With Diabetes and Heart Failure: An Observational Study. *Circulation.* 2005;111 (5):583–90. DOI:10.1161 / 01. CIR. 0000154542.13412. B1
57. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005;28:2345-2351;

58. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010;33:1213–1218
59. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204.
60. Komajda M., McMurray J.J., Beck-Nielsen H., et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010;31:824–831
61. Hernandez A.V., Usmani A., Rajamanickam A., et al. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:115–128
62. Erdmann E., Charbonnel B., Wilcox R.G., et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007;30:2773–2778
63. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326).
64. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42;
65. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al; CARMELINA Investigators. 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. *JAMA* 2019;321:69-79).
66. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-1239
67. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322
68. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-2257;
69. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844
70. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-130
71. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:69-77
72. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:500-508
73. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005;149:168-174.
74. The GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-30.

8. Ведение больных диабетом и предиабетом с нарушениями ритма сердца

Фибрилляция предсердий

В недавно выполненном исследовании было продемонстрировано, что СД является независимым фактором риска развития ФП, особенно среди молодых пациентов [1]. Предполагается, что СД ведет к развитию ряда факторов, таких как электрическое и структурное

ремоделирование, изменение автономной нервной системы, а также колебания уровня глюкозы, которые создают условия, благоприятные с точки зрения патофизиологии ФП [2]. Наджелудочковая экстрасистолия также распространена среди пациентов с СД и может предрасполагать к развитию ФП. У пациентов с СД повышен риск развития проявлений острой сердечной недостаточности во время начала приступа ФП в результате утраты полноценного сокращения предсердий и, как следствие, сниженного наполнения левого желудочка [3].

Сочетание ФП и СД ведет к значительному увеличению риска смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, инсульта и сердечной недостаточности [2]. Эти данные позволяют предположить, что ФП способствует выявлению пациентов с СД, у которых более агрессивная коррекция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний приведет к максимальному результату. С учетом того, что у значительной части пациентов ФП протекает без симптомов или с минимальными симптомами, скрининг на выявление ФП рекомендован всем пациентам с СД. Его наличие должно быть документировано с помощью ЭКГ в 12 отведениях, записи холтеровского монитора ЭКГ или имплантируемого петлевого рекордера, при этом для постановки диагноза продолжительность эпизода ФП должна составлять более 30 с.

Сахарный диабет и риск инсульта при фибрилляции предсердий

СД увеличивает риск инсульта как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП [4]. Действующие клинические рекомендации предполагают назначение как прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) (дабигатран, ривароксабан, апиксабан или эдоксабан), так и антагонистов витамина К (АВК) в качестве пероральной антикоагулянтной терапии [4]. Перед назначением ПОАК следует тщательно оценивать функцию почек у пациентов с СД, чтобы избежать передозировки, связанной с замедленным выведением препарата [4].

Желудочковые нарушения ритма сердца и внезапная сердечная смерть

Желудочковая экстрасистолия и пароксизмальная желудочковая тахикардия

Сердцебиения, желудочковая экстрасистолия и неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) часто встречаются среди пациентов с СД. Диагностический алгоритм и лечение желудочковых нарушений ритма сердца не меняются в зависимости от наличия у больного СД [5]. Пациентам с СД и частыми желудочковыми экстрасистолами, сопровождающимися выраженными клиническими симптомами, или с неустойчивой ЖТ необходимо обследование, направленное на выявление основного структурного заболевания сердца, в виде эхокардиографии, нагрузочной пробы под контролем ЭКГ, коронароангиографии или магнитно-резонансной томографии. Риск сердечно-сосудистых событий обычно определяется наличием основного заболевания сердца, а не экстрасистол. У пациентов с выраженными симптомами желудочковой экстрасистолии или неустойчивой ЖТ для подавления аритмии могут быть использованы бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, антиаритмические препараты IC класса, а также катетерная абляция (при отсутствии структурного поражения сердца) [6].

Устойчивая желудочковая тахикардия

Обследование и лечение пациентов с устойчивой желудочковой тахикардией или переживших фибрилляцию желудочков, не меняется в зависимости от наличия или отсутствия СД [5]. Обычно требуется диагностировать основное структурное заболевание сердца с помощью визуализирующих методик или коронароангиографии, если не выявлено других провоцирующих факторов, например, электролитных нарушений или острого инфаркта миокарда. Большинству пациентов с устойчивой желудочковой тахикардией или эпизодом остановки кровообращения в анамнезе, при отсутствии устранимых провоцирующих факторов, для профилактики ВСС показана установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [5,7].

Внезапная сердечная смерть при сахарном диабете

Эпидемиологические исследования продемонстрировали, что пациенты с сахарным диабетом или предиабетом имеют повышенный риск ВСС [8-10]. У женщин риск ВСС ниже, чем у мужчин в каждой возрастной категории, но при наличии СД риск ВСС возрастает в 4 раза, как у мужчин, так и у женщин [11]. В исследовании CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) СД был независимым предиктором смертности, в том числе ВСС, у пациентов с ХСН независимо от величины ФВ ЛЖ [12]. У постинфарктных пациентов риск ВСС увеличивался при наличии СД [13]. ВСС значительно чаще встречалась среди больных СД с ФВ ЛЖ ниже 35% [13]. После острого инфаркта миокарда оценку ФВ ЛЖ необходимо производить независимо от наличия у пациентов СД для выявления кандидатов на ИКД. У больных ХСН с СД продолжительность комплекса QRS и ФВ ЛЖ должны оцениваться для определения показаний к имплантации устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии, в том числе с функцией дефибриллятора [6]. Пациентам с сердечной недостаточностью с низкой ФВ ЛЖ для снижения риска ВСС показан прием бета-блокаторов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (включая сакубитрил/валсартан) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Имеется убедительная доказательная база в отношении ω 3-ПНЖК. В исследовании GISSI-prevenzione у больных с ОИМ применение омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в дозе 1 г/сут сопровождалось достоверным снижением риска ВСС на 45%, сердечно-сосудистой смертности на 30% и уменьшением риска общей смерти на 20%. [21].

Причины уменьшения электрической стабильности миокарда у пациентов с СД не вполне ясны и, по всей видимости, обусловлены целым рядом факторов. Одновременное мониторирование уровня глюкозы и ЭКГ у пациентов продемонстрировало, что брадикардия, желудочковые и предсердные экстрасистолы у больных СД чаще встречаются во время ночной гипогликемии [14]. Это наблюдение дает возможность предположить механизм повышения уровня смертности («смерть в постели») при интенсивном контроле гликемии.

Предполагают, что ассоциированные с СД нефропатия, автономная нейропатия, удлинение интервала QTc и сопутствующие заболевания ведут к увеличению риска ВСС. На основе

имеющихся доказательств можно допустить, что любое нарушение толерантности к глюкозе, даже на этапе предиабета, ведет к прогрессивному развитию ряда отклонений, что неблагоприятно сказывается на выживаемости и ведет к возрастанию риска аритмической смерти. За исключением измерения ФВ ЛЖ, поиск независимых прогностических факторов у пациентов с СД пока не привел к созданию системы стратификации риска, которую можно было бы рекомендовать с целью улучшения профилактики неблагоприятных событий.

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Антикоагулянтная терапия ПОАК, имеющими преимущество перед АВК, показана при наличии ФП пациентам с СД старше 65 лет, при количестве баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc _≥ 2 и отсутствии противопоказаний	I	A	4
Установка ИКД показана пациентам с СД при наличии клинических симптомов ХСН (II-III класс по NYHA) и ФВ ЛЖ _≤ 35% после 3 месяцев оптимальной медикаментозной терапии, имеющим ожидаемую продолжительность жизни при хорошем функциональном статусе более 1 года	I	A	7
Установка ИКД показана больным СД с документированной фибрилляцией желудочков или гемодинамически значимой ЖТ, за исключением 48 ч после инфаркта миокарда, в отсутствие устранимых причин	I	A	7
Бета-адреноблокаторы с целью профилактики ВСС рекомендованы больным СД с ХСН и после инфаркта миокарда с ФВ ЛЖ _{<} 40%	I	A	14
У пациентов с СД старше 65 лет должен проводиться скрининг на выявление ФП путем пальпаторной оценки пульса, и при подозрении на ФП ее наличие должно быть подтверждено посредством регистрации ЭКГ, т.к. ФП у пациентов с СД ведет к увеличению заболеваемости и смертности	IIa	C	1, 15-19
Пациентам с СД и ФП моложе 65 лет без других факторов риска тромбэмболических событий (CHA ₂ DS ₂ -VASc _{<} 2) назначение пероральных антикоагулянтов должно быть рассмотрено в индивидуальном порядке	IIa	C	4
При назначении антитромботической терапии пациентам с СД и ФП должна проводиться оценка риска кровотечений (по шкале HAS-BLED)	IIa	C	4
Пациентам с СД и перенесенным ранее инфарктом миокарда или ХСН должен проводиться скрининг на наличие факторов риска ВСС, в особенности, оценка ФВ ЛЖ	IIa	C	
У пациентов с СД и частыми желудочковыми экстрасистолами необходимо исключать структурное поражение сердца	IIa	C	5
Следует избегать гипогликемии, т.к. она может служить пусковым фактором развития нарушений ритма сердца	IIa	C	14, 20

Литература:

1. Pallisgaard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB, Procida K, Hansen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:621-627.
2. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrap S, Hamet P, Poulter N, Lip GY, Patel A; ADVANCE Collaborative Group. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009;30:1128-1135.
3. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, Drozd J, Ferrari R, Anker S, Coats A, Filippatos G, Crespo-Leiro MG, Mebazaa A, Piepoli MF, Maggioni AP, Tavazzi L; ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:54-65.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
5. Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, Borggrefe M, Della-Bella P, Dickfeld T, Dorian P, Huikuri H, Kim YH, Knight B, Marchlinski F, Ross D, Sacher F, Sapp J, Shivkumar K, Soejima K, Tada H, Alexander ME, Triedman JK, Yamada T, Kirchhof P, Lip GY, Kuck KH, Mont L, Haines D, Indik J, Dimarco J, Exner D, Iesaka Y, Savelieva I. EHRA/HRS/APQRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace* 2014;16:1257-1283.
6. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorennek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34:2281-2329.
7. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias

- and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-2867.
8. Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;26:2142-2147.
 9. Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Sudden death, impaired glucose tolerance, and diabetes in Japanese American men. *Circulation* 1995;91:2591-2595.
 10. Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS, Prineas RJ, Rea TD, Sotoodehnia N, Chakravarti A, Folsom AR, Siscovick DS, Rosamond WD. Diabetes and the risk of sudden cardiac death, the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Acta Diabetol* 2010;47:161-168.
 11. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;136:205-212.
 12. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, McMurray JJ. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008;29:1377-1385.
 13. Junttila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, Makikallio TH, Bauer A, Ulm K, Kiviniemi A, Tulppo M, Perkiomaki JS, Schmidt G, Huikuri HV. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart Rhythm* 2010;7:1396-1403.
 14. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, Sheridan PJ, Heller SR. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014;63:1738-1747.
 15. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-844.
 16. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
 17. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-484.
 18. Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care* 2009;32:1851-1856.

19. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-2461.
20. Fitzpatrick C, Chatterjee S, Seidu S, Bodicoat DH, Ng GA, Davies MJ, Khunti K. Association of hypoglycaemia and risk of cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2169-2178.
21. Marchioli R., Barzi F., Bomba E., et al. Early Protection against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids after Myocardial Infarction: Time-Course Analysis of the Result of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI) Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-1903.

9. Ведение больных диабетом и предиабетом с заболеваниями периферических артерий

Согласно существующим рекомендациям под термином заболевания периферических артерий объединяют состояния, сопровождающиеся поражением всех артерий, кроме аорты, коронарных и интракраниальных артерий.

Заболевания артерий нижних конечностей

Эпидемиология, факторы риска, клиника

Заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) являются частым сосудистым осложнением СД, при этом у одной трети всех пациентов, проходящих стационарное лечение по поводу ЗАНК, диагностирован СД [3]. При этом распространенность ЗАНК в диабетической популяции может быть недооценена в виду бессимптомного течения менее тяжелых форм ЗПА и часто сопутствующей диабетической невропатии [1,2].

У пациентов с нарушением углеводного обмена без СД в 20% случаев регистрируется сниженные показатели лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), тогда как у пациентов с нормогликемией – в 7% случаях [3]. У пациентов с СД чаще поражаются артерии на подколенном уровне, по сравнению с пациентами без СД, что обуславливает ограниченные возможности реваскуляризации [4,5].

СД является независимым мощным фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза, в том числе и артерий нижних конечностей [6]. В крупном международном метаанализе наличие СД ассоциировалось почти с двукратным увеличением рисков развития ЗАНК [6]. Пожилой возраст, курение, АГ, дислипидемия являются известными факторами риска ЗАНК, в том числе и у пациентов с СД. Кроме того, существуют ряд специфических факторов риска, которые непосредственно влияют на возникновение ЗАНК у пациентов с СД, это продолжительность и тяжесть течения СД. Продолжительность СД коррелирует с частотой развития и тяжестью поражения артерий нижних конечностей [4,7]. В проспективном исследовании среди 3834 участников более высокая распространенность ЗАНК выявлена среди

участников с более длительным анамнезом СД [8]. В этой же работе продемонстрировано, что увеличение концентрации гликированного гемоглобина на каждый 1% ассоциировалось с 30-процентным повышением риска развития ЗАНК при последующем наблюдении [8]. Другие показатели тяжести течения СД, такие как необходимость в инсулинотерапии, также могут быть связаны с развитием ЗАНК [9]. В тоже время было показано, что наличие периферической полинейропатии при СД коррелирует с риском ЗАНК [10]. Пациенты с СД могут ложно расценить симптомы ЗАНК в виде жжения или болезненного дискомфорта в ступнях и голенях, как проявление полинейропатии, поэтому ЗАНК при СД часто диагностируются на поздних стадиях, уже при развитии трофических язв. Клинически при СД отмечаются нетипичные варианты болевого синдрома при нагрузке, которые не отвечают типичным критериям перемежающейся хромоты. Критическая ишемия конечности является признаком далеко зашедшего патологического процесса и характеризуется наличием боли в покое, которая может отсутствовать у пациентов с СД в связи с нарушенной чувствительностью. Среди пациентов с критической ишемией конечности и ампутациями у 50-70% выявляется СД [11].

Скрининг и диагностика заболеваний артерий нижних конечностей

Скрининг и ранняя диагностика ЗАНК имеют большое значение у пациентов с СД. Клиническая оценка включает сбор анамнеза, жалоб, оценку факторов риска и ежегодное обследование для исключения полинейропатии. Для скрининга ЗАНК в настоящее время используется оценка ЛПИ. Диагностическим критерием ЗАНК является значение ЛПИ $<0,90$, с чувствительностью 80% и специфичностью 95% во всех популяциях [12]. Помимо диагностической ценности в отношении выявления ЗАНК, ЛПИ $<0,90$ (или $>1,40$) ассоциирован с повышенным риском смерти и ССО [13]. Однако при СД точность ЛПИ может быть снижена. При наличии характерных симптомов ЗАНК, но нормальном результате ЛПИ целесообразно проведение оценки ЛПИ после физической нагрузки или оценки пальце-плечевого индекса (ППИ) в покое, что повышает чувствительность диагностики [14]. ЛПИ $>1,40$, как правило, обусловлен кальцификацией сосудистой стенки, но в 50% случаев ассоциирован с ЗАНК [14]. Наличие кальцификации сосудистой стенки не означает наличия окклюзии или значимого стенозирования артерий нижних конечностей, но часто сочетаются. Однако при кальцификации сосудов стенозирование артерий нельзя диагностировать с помощью ЛПИ, поэтому необходимо использовать другие неинвазивные методики, такие как расчет ППИ в покое или проведение ультразвукового исследования. Значение ППИ $<0,70$ рассматривается в качестве диагностического критерия ЗАНК [15]. Дуплексное сканирование часто используется, как визуализирующий метод первой линии для диагностики ЗАНК и оценки анатомических и гемодинамических особенностей артерий нижних конечностей. КТ-ангиография и/или МРТ артерий нижних конечностей целесообразно проводить только в случае планирующейся реваскуляризации [16].

Лечение заболеваний артерий нижних конечностей при СД

Ведение пациентов с СД и ЗАНК аналогично ведению пациентов с ЗПА без СД и направлено на облегчение симптомов и снижение риска развития ССЗ и ССО. Наличие СД и ЗАНК являются эквивалентами риска развития ИБС, поэтому необходимо применять мероприятия по вторичной профилактике ССО. Тактика ведения одинакова для всех пациентов с ЗАНК и включает в себя отказ от курения, антитромбоцитарную, гиполипидемическую терапию, контроль уровня АД, физическую активность и уход за стопами. Курение – мощный фактор риска развития и прогрессирования ЗАНК [17]. В многочисленных исследованиях было показано, что отказ от курения снижает неблагоприятные сердечно-сосудистые события и риск ампутаций у пациентов с ЗАНК [18].

Медикаментозное лечение ЗАНК при СД не отличается от такового, рекомендованного пациентам с ССЗ в целом. Всем пациентам с ЗАНК, включая пациентов с СД, показана долгосрочная антитромбоцитарная терапия с использованием ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг в сутки) или клопидогреля (75 мг в сутки) для снижения риска общих сердечно-сосудистых событий и смерти, если нет противопоказаний к их применению [19,20]. Преимущество использования клопидогреля у пациентов с ЗАНК было продемонстрировано в ряде исследований [21]. Анализ подгрупп в исследовании CAPRIE показал, что применение клопидогреля у пациентов с СД, и особенно в группе СД на инсулинотерапии, достоверно снижало число повторных госпитализации по поводу критической ишемии нижних конечностей [22]. В исследовании COMPASS в когорте 27 395 пациентов со стабильной ИБС продемонстрирована эффективность применения ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут. в сочетании с аспирином 100 мг 1 раз/сут. в сравнении с монотерапией ривароксабана 5 мг 2 раза/сут. или монотерапией аспирина 100 мг 1 раз/сут. Показано значительное снижение частоты достижения первичной конечной точки, включавшей смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инсультов и инфарктов, что послужило причиной досрочного прекращения исследования [23]. В субисследовании, включившем 7240 пациентов с ИБС и ЗАНК (СД диагностирован у 44%), комбинированное лечение сопровождалось значительным уменьшением риска развития серьезных осложнений со стороны нижних конечностей, включая ампутации [24]. Однако при этом отмечено увеличение числа больших кровотечений. Значимое снижение больших событий, ассоциированных с поражением нижних конечностей, по результатам исследования COMPASS, свидетельствует о возможности использования ривароксабана у пациентов высокого риска с целью снижения риска развития осложнений ЗАНК [24]. Гиполипидемическая терапия независимо от исходного уровня ХС ЛПНП рекомендована для всех пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. АГ является основным фактором риска развития ЗАНК. Высказывались опасения, что антигипертензивная терапия может ухудшать перфузию нижних конечностей. Однако ряд исследований показали, что терапия АГ, включая применение бета-блокаторов, не приводит к ухудшению перемежающейся хромоты или функционального статуса пациентов с ЗАНК [25,26].

Пациентам с перемежающейся хромотой рекомендуется проведение программ с физическими тренировками (>30-45 мин, ≥ 3 раза/нед.), поскольку регулярные интенсивные тренировки приводят к увеличению дистанции ходьбы, хотя этот эффект менее выражен при наличии СД [27].

У пациентов с критической ишемией конечности жесткий контроль гликемии ассоциирован с улучшением исходов [28]. Однако при наличии возможности целесообразно проведение реваскуляризации, и только при невозможности ее выполнения рассматривать проведение ампутации конечности [16, 38]. Вопрос о проведении реваскуляризации следует рассматривать и при наличии выраженной перемежающейся хромоты, и показания к реваскуляризации для пациентов с СД и ЗАНК не отличаются от общей популяции. Метод реваскуляризации может отличаться у пациентов с СД в виду более распространенного тяжелого атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей и частого поражения артерий ниже колена. Метаанализ 56 исследований, включавших и пациентов с СД, позволяет сделать вывод о том, что реваскуляризация ассоциирована с более высокой частотой сохранения конечности по сравнению с консервативной тактикой лечения ЗАНК [29].

Атеросклероз сонных артерий

В настоящее время нет данных в пользу того, что скрининг атеросклеротического поражения сонных артерий улучшает прогноз у пациентов с СД без анамнеза цереброваскулярной болезни, в связи с чем проведение систематического скрининга не показано. Однако необходимо учитывать наличие сопутствующих заболеваний, в частности артериальной гипертензии, при которых оценка атеросклеротического поражения сонных артерий входит в алгоритм обследования [30]. Пациентам с СД и атеросклеротическим поражением сонных артерий показано проведение тех же диагностических и лечебных мероприятий, как и у пациентов без СД. Каротидная эндартерэктомия остается стандартом лечения вне зависимости от наличия СД, эндоваскулярное лечение сонных артерий может рассматриваться в качестве альтернативного метода у пациентов высокого риска [16]. О влиянии СД на исходы реваскуляризации сонных артерий можно судить по данным метаанализа, объединившего 14 наблюдательных исследований с включением 16264 пациентов, где было показано, что пациенты с СД имеют более высокий риск развития инсульта и летального исхода в периоперационном периоде [31]. Исследование CREST является единственным исследованием, в котором проводилось сравнение операции эндартерэктомии из сонных артерий и стентирования сонных артерий и в которое было включено достаточное количество пациентов с СД для проведения субанализа. Продемонстрирована одинаковая частота рестенозов, как после стентирования сонных артерий (6,0%), так и после эндартерэктомии (6,3%), однако наличие СД явилось независимым предиктором рестеноза через 2 года после обоих вмешательств [32].

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Пациентам с СД и атеросклеротическим поражением сонных артерий показано проведение тех же диагностических и лечебных мероприятий, как и у пациентов без СД	I	C	33
Пациента с СД показано проведение ежегодного скрининга ЗАНК с оценкой клинических симптомов и измерением ЛПИ	I	C	10,13, 34
Диагностическим критерием ЗАНК является ЛПИ <0,9 независимо от наличия симптомов	I	C	10,13,35
При ЛПИ выше нормы (>1,40) показано проведение других неинвазивных методов обследования, включая дуплексное сканирование	I	C	4,13
При наличии симптомов перемежающейся хромоты и нормальным ЛПИ возможно проведение тредмил-теста и оценку ЛПИ после физической нагрузки ППИ	IIa	C	16
Пациентам с ЗАНК с целью оценки анатомических и гемодинамических особенностей артерий нижних конечностей показано проведение дуплексного сканирования как первого шага диагностического алгоритма	I	C	16
При возможном проведении реваскуляризации при ЗАНК показана КТ-ангиографии или МРТ-ангиографии	I	C	16
У пациентов с СД и критической ишемией конечности, с поражением артерий на уровне ниже коленного сустава до проведения реваскуляризации следует рассмотреть проведение ангиографии с оценкой артерий стоп	IIa	C	16
Рекомендовано проведение обучения пациентов с СД правилам ухода за стопами, особенно при наличии ЗАНК, даже при бессимптомном течении. Для улучшения исхода и снижения риска ампутаций необходима ранняя диагностика язвенного дефекта с последующим направлением пациента в многопрофильное медицинское учреждение	I	C	5
У пациентов с СД и клиникой перемежающейся хромоты, вызванной ЗАНК, рекомендовано проведение антитромбоцитарной терапии	I	A	19,20,36
У пациентов с СД и критической ишемией конечности рекомендовано проведение оценки риска ампутации; с этой целью может использоваться шкала Wifle	I	B	37
В случае критической ишемии конечности с целью спасения конечности при возможности показано проведение реваскуляризации	I	C	18,38
Для улучшения прогноза со стороны конечностей (стоп) у пациентов с СД и критической ишемией конечности следует рассмотреть достижение оптимального контроля гликемии	IIa	C	38
У пациентов с СД и хроническим симптомным ЗАНК без высокого риска кровотечений следует рассмотреть	IIa	B	24

проведение комбинированной терапией ривароксабаном в низкой дозе (2,5 мг 2 раза/сутки) и аспирином (ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг 1 раз/сут)			
---	--	--	--

Литература

1. Beckman JA, Creager MA. Vascular Complications of Diabetes. *Circ Res* 2016; 118:1771.
2. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J* 2013; 34:2444.
3. Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, et al. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia* 1995; 38:86.
4. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001; 24:1433.
5. Haltmayer M, Mueller T, Horvath W, et al. Impact of atherosclerotic risk factors on the anatomical distribution of peripheral arterial disease. *Int Angiol* 2001; 20:200.
6. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382:1329.
7. Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB, et al. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. *Am J Med* 2004; 116:236.
8. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, et al. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:894.
9. Newman JD, Rockman CB, Kosiborod M, et al. Diabetes mellitus is a coronary heart disease risk equivalent for peripheral vascular disease. *Am Heart J* 2017; 184:114.
10. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:3333.
11. Bird CE, Criqui MH, Fronck A, et al. Quantitative and qualitative progression of peripheral arterial disease by non-invasive testing. *Vasc Med* 1999; 4:15.
12. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116:1509–1526.
13. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197–208.
14. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg* 2008;48:1197–1203.
15. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes FG, Hiatt WR, Jonsson B, Lacroix P, Marin B, McDermott MM, Norgren L, Pande RL, Preux PM, Stoffers HE, Treat-Jacobson D; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2890–2909.
16. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial

- Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763–816.
17. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2004; 40:1158.
 18. Low Wang CC, Blomster JI, Heizer G, et al. Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease: The EUCLID Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:3274.
 19. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:e71.
 20. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71.
 21. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348:1329.
 22. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90:625.
 23. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanan F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf S, Steg PG, Metsarinne KP, Cook-Brunson N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–1330.
 24. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Stork S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford PJ, Vinereanu D, Pogossova N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigos JD, Vanassche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219–229.
 25. Diehm C, Pittrow D, Lawall H. Effect of nebivolol vs. hydrochlorothiazide on the walking capacity in hypertensive patients with intermittent claudication. *J Hypertens* 2011; 29:1448.
 26. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD005508.
 27. Lyu X, Li S, Peng S, Cai H, Liu G, Ran X. Intensive walking exercise for lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes* 2016;8:363–377.
 28. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, Alvandi B, Westin GG, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med* 2014;19:307–314.
 29. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Schaper NC; International Working Group on the Diabetic Foot. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:136–144.
 30. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. - 2019. - Т. 16. - №1. - С. 6-31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
 31. Hussain MA, Bin-Ayeed SA, Saeed OQ, Verma S, Al-Omran M. Impact of diabetes on carotid artery revascularization. *J Vasc Surg* 2016;63:1099–1107.e4

32. Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, Chiu D, Gonzales NR, Burke JL, Rinaldi M, Elmore JR, Weaver FA, Narins CR, Foster M, Hodgson KJ, Shepard AD, Meschia JF, Bergelin RO, Voeks JH, Howard G, Brott TG; CREST Investigators. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:755–763.
33. De Weerd M, Greving JP, Hedblad B, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke* 2010; 41:1294.
34. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 126:2890.
35. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg* 2008;48:1197–1203.
36. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, Acosta S, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD000535.
37. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:S86–S104.
38. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM; BASIL trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: a description of the severity and extent of disease using the Bollinger angiogram scoring method and the TransAtlantic Inter-Society Consensus II classification. *J Vasc Surg* 2010;51:32S–42S.

10. Ведение больных диабетом и предиабетом с ХБП

Сочетание хронической болезни почек (ХБП) и сахарного диабета (СД) становится все более и более распространенным и ассоциируется с повышенным риском развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [1,2]. Более чем у 40% больных СД развивается ХБП, а впоследствии снижение функции почек вплоть до необходимости в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ) и/или трансплантации почек. Улучшение прогноза этой группы пациентов является крайне важной задачей [3].

В настоящее время общепринятой является классификация ХБП в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [4]. Диагноз «ХБП» устанавливается при снижении рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² и/или при персистирующей протеинурии в течение не менее 90 дней. Эксперты рекомендуют использовать расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) и уровень экскреции альбумина с мочой для стратификации риска.

Пациенты с СД и ХБП имеют повышенный риск развития осложнений СД, в частности гипогликемии, кетоацидоза, а также отдаленных осложнений, ретинопатии, полинейропатии, терминальной болезни почек и перехода на гемодиализ или необходимость трансплантации. Особенно у таких пациентов повышен риск сердечно-сосудистых осложнений (развития ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений ритма и сердечной недостаточности). Таким образом, лечение и профилактика указанных состояний должно включать контроль не только за уровнем гликемии, но и модификацию таких факторов риска, как АГ, дислипидемии, ожирения. Исследования пациентов с СД 2 типа и ХБП наглядно демонстрируют улучшение отдаленного

прогноза при проведении многофакторной профилактики в виде снижения количества микро- и макрососудистых осложнений и смертности [5].

Медикаментозная терапия ХБП у больных диабетом и предиабетом

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Назначение ИАПФ или БРА позволяет замедлить прогрессирование ХБП у пациентов с СД, однако необходим тщательный контроль за функцией почек, уровнем калия и потенциально возможным развитием побочных эффектов.

Исследование IRMA-2 продемонстрировало, что назначение ирбесартана имело дозозависимый эффект в отношении снижения риска прогрессирования ХБП в течение 2 лет наблюдения у пациентов с СД 2 типа и умеренно повышенной альбуминурией (30-300 мг/г) [6]. В исследовании INNOVATION назначение телмисартана ассоциировалось со снижением частоты развития нефропатии за 1 год наблюдения помимо значимого снижения АД [7].

Благоприятный эффект блокады РААС продемонстрирован и для пациентов со значительно повышенной альбуминурией. В исследованиях IDNT и RENAAL были включены пациенты с альбуминурией свыше 1 г/сут. В исследовании IDNT ирбесартан на 33% снижал риск повышения в два раза уровня СК по сравнению с плацебо [8]. В RENAAL лозартан значимо снижал частоту удвоения уровня СК, терминальной болезни почек или смерти на 16% по сравнению с плацебо в комбинации со стандартной антигипертензивной терапией [9].

Указанные данные были подтверждены и в систематическом обзоре [10], показавшем, что использование ИАПФ или БРА у пациентов с ХБП и СД ассоциируется с замедлением прогрессирования ХБП.

Стоит рассмотреть возможность назначения ИАПФ или БРА у пациентов с СД и альбуминурией с нормальным уровнем АД. Однако необходимо помнить о важности наблюдения за цифрами АД, уровнем СК, калия в течение 2-4 недель от момента начала терапии, либо увеличения дозы ИАПФ или БРА. Лечение ИАПФ или БРА необходимо продолжать, если уровень креатинина не повышается более чем на 30% в течение 4 недель от начала терапии или увеличения дозы [11].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов эффективны для лечения рефрактерной АГ, однако могут приводить к снижению почечной функции или гиперкалиемии, особенно у пациентов с низкой рСКФ [12,13].

Контроль гликемии у больных диабетом и предиабетом с ХБП

Четкий контроль за уровнем гликемии позволяет предотвратить развитие терминальной болезни почек [14]. При этом, ряд гипогликемизирующих препаратов может вести к снижению рСКФ [15]. Так, например, метформин может быть назначен в качестве первой линии терапии пациентам с СД 2 типа, ХБП и рСКФ \geq 30 мл/мин/м². Препарат эффективно снижает HbA1c, риск развития гипогликемии при его приеме довольно низок как в общей популяции, так и у больных с

ХБП. Метформин также снижает частоту развития сердечно-сосудистых осложнений [16]. В отношении влияния на крупные нежелательные сердечно-сосудистые события у пациентов с ХБП данные противоречивы. Рандомизированные клинические исследования метформина в этой группе пациентов не проводились. Выполненные работы являлись наблюдательными. Однако известно, что по мере снижения рСКФ риск лактатацидоза при использовании метформина возрастает, а влияние на прогноз у больных с рСКФ 30 мл/мин/м^2 и ниже противоречиво [17].

Таким образом, контроль уровня гликемии у пациентов с СД 2 типа и ХБП должен включать изменение образа жизни, терапию метформином и ИНГЛТ-2, а также дополнительную медикаментозную терапию в случае необходимости.

У большинства пациентов с СД 2 типа, ХБП и рСКФ $\geq 30 \text{ мл/мин/м}^2$ метформин и ИНГЛТ-2 могут эффективно и безопасно применяться совместно. Эти препараты снижают риск развития осложнений СД, при этом риск гипогликемии остается относительно низким. Однако для больных с рСКФ $< 30 \text{ мл/мин/м}^2$ указанные лекарственные средства не могут быть назначены. Метформин необходимо отменять в этой группе больных. ИНГЛТ-2, однако, можно не отменять в случае снижения рСКФ со значений $\geq 30 \text{ мл/мин/м}^2$ до цифр $< 30 \text{ мл/мин/м}^2$ в соответствии с данными, полученными в исследовании CREDENCE [18].

Для тех пациентов, у которых добиться целевых цифр гликемии не удастся даже при изменении образа жизни, назначении метформина и ИНГЛТ-2, а также в случае имеющейся непереносимости или рСКФ $< 30 \text{ мл/мин/м}^2$, возможно назначение других классов гипогликемизирующих препаратов. Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) продемонстрировали благоприятное влияние в отношении сердечно-сосудистых событий, а также потенциально возможное положительное влияние на почки. Ингибиторы дипептидил пептидазы-4 (ИДПП-4) эффективно снижают уровень гликемии, не увеличивая риск развития гипогликемии [19]. Однако эти препараты не продемонстрировали благоприятного влияния на почечные и сердечно-сосудистые конечные точки. Все указанные группы препаратов необходимо назначать в соответствии с рСКФ [20].

Рекомендации	Класс	Уровень	Ссылки
Рекомендовано проведение скрининга для выявления патологии почек с оценкой рСКФ и соотношения альбумин/креатинин в моче у пациентов с СД	I	A	4
Рекомендован строгий контроль уровня гликемии для снижения риска микрососудистых осложнений с целевым уровнем HbA1c $< 7,0\%$	I	A	14
Пациентам с АГ и СД рекомендован персонализированный подбор антигипертензивной терапии с целевыми значениями САД до 130 мм рт. ст. и ниже 130 мм рт. ст., но не ниже 120 мм рт. ст. Целевые значений САД для пожилых больных (старше 65 лет) 130-139 мм рт. ст.	I	A	21, 22, 23

Для лечения АГ при СД рекомендовано назначение блокаторов РААС (иАПФ или БРА), особенно при наличии протеинурии, микроальбуминурии и/или ГЛЖ	I	A	24
Назначение иНГЛТ-2 способствует снижению частоты почечных конечных точек и может быть рекомендовано при рСКФ в диапазоне от 30 до 90 мл/мин/м ²	I	B	18, 25, 26, 27
Терапия арПП-1 лираглутидом и семаглутидом ассоциируется со снижением риска развития почечных конечных точек и может быть рекомендовано при рСКФ >30 мл/мин/м ²	IIa	B	28, 29

Литература

1. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2014;371(7):624–34.
2. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(14):1823–38.
3. Perkovic V, Agarwal R, Fioretto P, Hemmelgarn BR, Levin A, Thomas MC, et al. Management of patients with diabetes and CKD: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2016;90(6):1175–83.
4. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1).
5. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* [Internet]. 2016;59(11):2298–307. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4065-6>
6. Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The Effect of Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Sep 20;345(12):870–8. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011489>
7. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, et al. Prevention of Transition From Incipient to Overt Nephropathy With Telmisartan in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Jun 1;30(6):1577 LP – 1578. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/30/6/1577.abstract>
8. Hunsicker LG, Atkins RC, Lewis JB, Braden G, Champion De Crespigny PJ, DeFerrari G, et al. Impact of irbesartan, blood pressure control, and proteinuria on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *Kidney Int Suppl*. 2004;66(92):99–101.
9. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Sep 20;345(12):861–9. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
10. Strippoli GFM, Bonifati C, Craig ME, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2006;(4). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006257>
11. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: Is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2000;160(5):685–93.
12. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GFM. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(3):542–51.
13. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Nowack C, et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol*. 2019;50(5):333–44.
14. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, et al. Long-term benefits of

- intensive glucose Control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care*. 2016;39(5):694–700.
15. Roussel R, Lorraine J, Rodriguez A, Salaun-Martin C. Overview of Data Concerning the Safe Use of Antihyperglycemic Medications in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Adv Ther*. 2015;32(11):1029–64.
 16. Turner R. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854–65.
 17. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, Cameron CB, Stanifer JW, Mock CK, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;166(3):191–200.
 18. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, Agarwal R, Bakris GL, Brenner BM, et al. The canagliflozin and renal endpoints in diabetes with established nephropathy clinical evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. *Am J Nephrol*. 2018;46(6):462–72.
 19. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. 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. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;321(1):69–79.
 20. Neumiller JJ, Alicic RZ, Tuttle KR. Therapeutic considerations for antihyperglycemic agents in diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(8):2263–74.
 21. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes : A systematic review and meta-analysis. *JAMA – J Am Med Assoc*. 2015;313(6):603–15.
 22. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Biostat M, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1392–406.
 23. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet [Internet]*. 2016;387(10017):435–43. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3)
 24. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular Events During Differing Hypertension Therapies in Patients With Diabetes. *JAC [Internet]*. 2010;56(1):77–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.046>
 25. Fitchett D, Bluhmki E, Ph D, Hantel S, Ph D, Mattheus M, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. 2015;2117–28.
 26. W. MK, Bruce N, Vlado P, Dick de Z, Greg F, Ngozi E, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events. *Circulation [Internet]*. 2018 Jan 23;137(4):323–34. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038>
 27. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med [Internet]*. 2018 Nov 10;380(4):347–57. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
 28. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med [Internet]*. 2016 Jun 13;375(4):311–22. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
 29. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med [Internet]*. 2016 Sep 15;375(19):1834–44. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура полезна, эффективна, имеет преимущества	Рекомендуется/ показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры	
<i>Класс IIa</i>	<i>Большинство данных/мнений говорит о пользе / эффективности</i>	Целесообразно применять
<i>Класс IIb</i>	<i>Данные / мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности</i>	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред	Не рекомендуется

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

Состав рабочей группы:

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, профессор, д.м.н., зам. генерального директора по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, руководитель отдела гипертонии, президент Евразийской ассоциации кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (Москва, Россия), ORCID: [0000-0002-9822-4357](https://orcid.org/0000-0002-9822-4357)

Шестакова Марина Владимировна, академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель директора Центра по научной работе, директор НИИ диабета, зав. отделением диабетической нефропатии и гемодиализа(Москва, Россия), ORCID: [0000-0002-5057-127X](https://orcid.org/0000-0002-5057-127X)

Жернакова Юлия Валерьевна, профессор, д.м.н., ученый секретарь института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: [0000-0001-7895-9068](https://orcid.org/0000-0001-7895-9068)

Блинова Наталия Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертонии ФГБУ НМИЦ кардиологии (Москва, Россия), ORCID: [0000-0001-5215-4894](https://orcid.org/0000-0001-5215-4894)

Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., зав. эндокринологическим отделением, врач-эндокринолог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия), ORCID: [0000-0002-8798-887X](https://orcid.org/0000-0002-8798-887X)

Мазурин Наталия Валентиновна, к.м.н., врач высшей квалификационной категории, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: [0000-0001-8077-9381](https://orcid.org/0000-0001-8077-9381)

Ежов Марат Владиславович, профессор, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ (Москва, Россия), ORCID: [0000-0002-1518-6552](https://orcid.org/0000-0002-1518-6552)

Терещенко Сергей Николаевич, профессор, д.м.н., руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности (Москва, Россия), ORCID: [0000-0001-9234-6129](https://orcid.org/0000-0001-9234-6129)

Жиров Игорь Витальевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: [0000-0002-4066-2661](https://orcid.org/0000-0002-4066-2661)

Комаров Андрей Леонидович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: [0000-0001-9141-103X](https://orcid.org/0000-0001-9141-103X)

Миронова Ольга Юрьевна, к.м.н., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова (Сеченовский Университет), доцент (Москва, Россия), ORCID: [0000-0002-5820-1759](https://orcid.org/0000-0002-5820-1759)

Юричева Юлия Александровна, к.м.н., научный сотрудник отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: [0000-0002-5532-6345](https://orcid.org/0000-0002-5532-6345)

Сухарева Ольга Юрьевна, к.м.н., врач высшей квалификационной категории, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: [0000-0002-3443-7206](https://orcid.org/0000-0002-3443-7206)

Кисляк Оксана Андреевна, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой факультетской терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия), ORCID: [0000-0002-2028-8748](https://orcid.org/0000-0002-2028-8748)

Мкртумян Ашот Мусаелович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии, Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия), [ORCID: 0000-0003-1316-5245](https://orcid.org/0000-0003-1316-5245)

Подзолков Валерий Иванович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии №2, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия), ORCID: [0000-0002-0758-5609](https://orcid.org/0000-0002-0758-5609)

Азизов Васадат Али-Оглы, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней Азербайджанского медицинского университета (Баку, Азербайджан), [ORCID: 0000-0001-5655-3913](https://orcid.org/0000-0001-5655-3913)

Зелвеян Парунак Арутюнович, профессор, д.м.н., директор Центра превентивной Кардиологии, главный кардиолог г. Еревана, президент Армянской медицинской ассоциации (Ереван, Армения), ORCID: [0000-0002-6513-6772](https://orcid.org/0000-0002-6513-6772)

Григоренко Елена Александровна, к.м.н., доцент, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней, Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Беларусь), ORCID: [0000-0002-8120-6267](https://orcid.org/0000-0002-8120-6267)

Рахимов Закрия Яхьяевич, профессор, д.м.н., почетный профессор кафедры кардиологии с курсом клинической фармакологии ИПОСЗ РТ, председатель ассоциации кардиологов РТ (Душанбе, Таджикистан), ORCID:

Касымова Саломат Джамоловна, к.м.н., заведующая кафедрой эндокринологии Института последипломного образования в сфере здравоохранения (Душанбе, Таджикистан), ORCID:

Нарзуллаева Адолат Рахматуллаевна, к.м.н., заведующая кафедрой кардиологии с курсом клинической фармакологии Института последипломного образования в сфере здравоохранения (Душанбе, Таджикистан), ORCID: [0000-0001-5728-3804](https://orcid.org/0000-0001-5728-3804)

Сарыбаев Акпай Шогайбович, профессор, д.м.н., директор Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова при Минздраве Кыргызской Республики (Бишкек, Кыргызстан), ORCID: [0000-0003-2172-9776](https://orcid.org/0000-0003-2172-9776)