

Управление сердечно-сосудистыми рисками у больных сахарным диабетом

Ю.В.Жернакова[✉], И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Распространенность сахарного диабета (СД) в настоящее время носит характер пандемии, в том числе и в России. Смертность больных СД напрямую связана с развитием макроваскулярных осложнений, успешная профилактика которых зависит от комплексного подхода к выявлению и коррекции всех модифицируемых факторов риска, включенных в индексы риска. По мнению большинства экспертов, ключевым моментом в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД является достижение целевых цифр артериального давления и показателей липидного обмена, в том числе с использованием немедикаментозных методов лечения. Вместе с тем появление новых данных о возможности сахароснижающей терапии, в частности эмпаглифлозина, влиять на сердечно-сосудистые исходы, несомненно, внесет коррективы в наше представление об управлении сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с СД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, управление рисками, дислипидемия, эмпаглифлозин.

[✉]juli001@mail.ru

Для цитирования: Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Управление сердечно-сосудистыми рисками у больных сахарным диабетом. Системные гипертензии. 2016; 13 (3): 42–47.

Control of cardiovascular risk in patients with diabetes

Yu.V.Zhernakova[✉], I.E.Chazova

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Prevalence of diabetes mellitus (DM) is a version of pandemic, in Russia as well, nowadays. Mortality of patients suffering from DM is associated with the development of macrovascular complications and successful prevention of these complications depends on the complex approach to identify and to correct all modifiable risk factors, included in risk indexes. According to many experts' point of view, key moments in reducing the risk of cardiovascular complications in patients with DM are to achieve target blood pressure and target levels of lipid metabolism, including the application of non-drug therapies. However, the appearance of new data concerning the possibility of antihyperglycemic therapy, no doubt, will change our point of view on managing cardiovascular risk in patients with DM, in particular empagliflozin, which can influence on cardiovascular outcomes.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, risk management, dyslipidemia, empagliflozin.

[✉]juli001@mail.ru

For citation: Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. Control of cardiovascular risk in patients with diabetes. Systemic Hypertension. 2016; 13 (3): 42–47.

Распространенность сахарного диабета (СД) в мире продолжает расти, в 2015 г. число пациентов с СД составило около 415 млн человек, более 95% из них страдают СД типа 2 (СД 2). Кроме того, еще 318 млн человек имеют факторы, определяющие риск развития СД в будущем, в частности нарушение толерантности к глюкозе [1]. Считается, что к 2040 г. это число увеличится до 642 млн человек, при этом около 1/2 из них не будут знать о своем диагнозе [1]. Еще одной характерной чертой является значительное «омоложение» заболевания – около 50% всех больных СД 2 в мире приходится на наиболее активный и трудоспособный возраст 40–59 лет.

Число больных СД в России, по мнению Международной диабетической федерации, достигает 12,1 млн человек. Официальные показатели Госрегистра больных СД гораздо ниже – 4 млн 45 тыс. пациентов, из них более 3,7 млн – пациенты с СД 2 [2]. Между тем данные контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных коллективом Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» в более чем 20 регионах Российской Федерации показали, что истинная распространенность СД, преимущественно за счет СД 2, выявляемого при активном скрининге, в 2–4 раза превышает регистрируемую по обращаемости и составляет около 9 млн человек. Таким образом, на каждого зарегистрированного пациента с СД 2 в нашей стране приходится 3–4 человека с невыявленным заболеванием.

Большая часть новых случаев СД 2 обусловлена распространением так называемого «западного» образа жизни – диетой с высоким содержанием насыщенных жиров, снижением физической активности, что неизбежно приводит к ожирению, формированию инсулинорезистентности (ИР), компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) и в последующем к развитию СД 2. Объединение факторов риска, ассоциированных с ИР, в понятие «метаболический синдром» обусловлено формированием точки зрения о том, что сердечно-сосудистый риск (ССР) повышается

еще до развития СД 2, в то время как микроваскулярные осложнения (ретинопатия, нефропатия, нейропатия) формируются на стадии значительного и устойчивого повышения уровня глюкозы крови. Эта концепция подчеркивает прогрессирующую природу СД 2 и ассоциированного с ним ССР, что свидетельствует о необходимости максимальной коррекции факторов, влияющих на риск развития осложнений СД, как можно раньше и на протяжении всего так называемого кардиометаболического континуума.

В ходе рандомизированных контролируемых исследований были получены достоверные данные о том, что интенсивный гликемический контроль снижает количество микроваскулярных осложнений СД [3–5], а также оказывает благоприятное влияние на частоту сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), однако оно невелико и проявляется лишь спустя несколько лет [6, 7]. Вместе с тем комплексный интенсивный контроль гликемии, артериального давления (АД) и дислипидемии сопровождается значимым снижением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [8].

Сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения развиваются более чем у 60% пациентов с СД 2 и являются причиной смерти большинства больных [2, 11]. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СД 2 в 2–4 раза выше, а риск развития острого инфаркта миокарда – в 6–10 раз выше, чем в общей популяции больных [9]. При одинаковой выраженности ИБС у больных диабетом и без диабета у первых в 2–4 раза повышен риск летального исхода в ближайшем периоде после острого инфаркта миокарда [9]. Риск острого нарушения мозгового кровообращения у больных СД повышен в 4–6 раз [12]. Более 1/4 всех ишемических инсультов ассоциировано с СД.

В 50–80% случаев СД 2 сочетается с **артериальной гипертензией** (АГ) [10]. АГ сама по себе является мощным фактором риска развития ССО, а в сочетании с СД риск существенно увеличивается [14, 15]. Повышение систоли-

ческого АД на каждые 10 мм рт. ст. у больных СД увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий на 20%. Наличие АГ при СД повышает риск не только макрососудистых (ИБС, сердечная недостаточность, инсульт), но и микрососудистых (диабетическая нефропатия, ретинопатия) осложнений. Поражение коронарных, церебральных и периферических сосудов представляет собой основу макрососудистых осложнений при СД 2 и во многом определяет прогноз заболевания. АГ значительно увеличивает и без того повышенный риск заболеваемости и смертности у больных СД. У пациентов с АГ и СД 2 общая смертность в 4–7 раз выше, чем у пациентов с нормальным АД без СД [16].

Основным звеном патогенеза АГ при СД служит повышенная резистентность тканей к инсулину и обусловленная этим состоянием ГИ. Воздействуя на почки, гипоталамо-гипофизарную систему ГИ приводит к повышению активности симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышению общего периферического сосудистого сопротивления, что и вызывает повышение уровня АД.

Инсулин также способен повышать реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, таким образом, задерживая жидкость и способствуя развитию гиперволемии, а также повышению содержания натрия и кальция в стенках сосудов и их спазму.

Продолжается обсуждение вопроса о том, какой уровень АД при СД следует считать рекомендуемым. Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) по СД 2 свидетельствуют о том, что снижение систолического АД как минимум до 140 мм рт. ст., а диастолического АД как минимум до 85 мм рт. ст. оказывает благоприятное влияние на риск ССО [17–20]. Более низкие значения систолического АД <130 мм рт. ст. могут быть рекомендованы больным молодого возраста, больным с микроальбуминурией, а также больным с одним или более атеросклеротическими факторами риска, если они могут быть достигнуты без дополнительной фармакологической нагрузки для больного. Результаты наблюдений, проводимых в рамках Британского проспективного исследования сахарного диабета (UKPDS), свидетельствуют о том, что контроль АД (в отличие от контроля гликемии) оказывает более значительное влияние на сердечно-сосудистый исход, а отрицательные метаболические эффекты, наблюдаемые при лечении АГ у пациентов с СД, не имеют большого значения, как минимум в отношении макроваскулярных осложнений.

Сравнение сердечно-сосудистых исходов при приеме различных гипотензивных препаратов, специально разработанных для пациентов с СД, проводилось лишь в небольшом количестве исследований [17, 21, 22]. Тем не менее в нескольких крупных РКИ было установлено, что блокада РААС путем назначения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) имеет особое значение, особенно при лечении АГ у пациентов с СД, имеющих высокий ССР [23, 24]. Представители данных групп лекарственных средств снижают активность РААС как в плазме, так и в тканях, уменьшают активность симпатической нервной системы. Несомненное достоинство препаратов этих групп – отсутствие негативного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Кроме того, имеются работы, в том числе выполненные в отделе системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, указывающие на то, что ИАПФ и БРА повышают чувствительность тканей к инсулину и улучшают углеводный обмен. В метаанализе, включающем данные 22 РКИ с участием 143 153 пациентов без СД, была проведена оценка возможностей различных классов антигипертензивных препаратов предотвращать развитие СД. Лечение, начатое с применения БРА, ИАПФ, блокаторов кальциевых каналов или плацебо, было связано с более низким риском развития диабета по сравнению с лечением, начатым с мочегон-

ных средств. При этом лечение БРА сопровождалось наименьшим риском развития СД по сравнению со всеми препаратами; отношения шансов были: 0,57 ($p=0,0001$) для БРА; 0,67 ($p=0,0001$) для ИАПФ; 0,75 ($p=0,002$) для блокаторов кальциевых каналов; 0,77 ($p=0,009$) для плацебо; 0,90 ($p=0,30$) для β -адреноблокаторов [25]. Кроме того, длительное применение БРА и ИАПФ сопровождается уменьшением частоты осложнений СД, а также может привести к снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у этих больных (VAL-HeFT, VALIANT, MICROHOPE, EUCLID, BRILLIANT).

Уникальной структурой среди других БРА обладает телмисартан (Микардис®), который может выступать как частичный агонист PPAR- γ [26]. Препараты, активирующие рецепторы PPAR- γ , являются эффективными средствами для профилактики и лечения ИР и СД 2. Ни один из других доступных на рынке БРА не проявляет способности активировать PPAR- γ в той же степени, как телмисартан. Способность блокировать АГ₁-рецепторы и модулировать PPAR- γ кроме снижения АД дает дополнительные преимущества, включающие повышение чувствительности к инсулину, улучшение липидного профиля, противовоспалительное и антиатерогенное действие. Эти свойства могут обеспечивать превосходную клиническую эффективность у пациентов с АГ и инсулинорезистентными состояниями, такими как метаболический синдром и СД 2.

В исследовании 188 пациентов с СД 2 и метаболическим синдромом, получавших лечение телмисартаном в дозе 40 мг/сут, было обнаружено улучшение гликемического и липидного контроля и метаболических показателей, связанных с метаболическим синдромом, в большей степени чем то, что наблюдалось при лечении ирбесартаном 150 мг/сут [27]. В ряде крупных исследований было установлено, что телмисартан уменьшает поражение органов-мишеней и эндотелиальную дисфункцию, артериальную ригидность, прогрессирование нарушений почечных функций у пациентов с СД 2, протеинурию и гипертрофию миокарда левого желудочка [28, 29].

Дислипидемия является одним из наиболее важных факторов риска развития ССО у больных СД 2. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) риск смерти от ИБС среди больных диабетом был прямо пропорционален концентрации общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность повышенного ХС ЛПНП у больных с метаболическим синдромом и СД составляла около 93% [30].

У больных СД могут наблюдаться различные аномалии липидного обмена, в том числе нарушение продукции и/или снижения катаболизма либо холестеринбогатых липопротеинов (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности – ЛПВП), либо триглицеридбогатых частиц (хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности – ЛПОНП, липопротеины промежуточной плотности, ремнанты хиломикрон). Эти признаки не являются изолированными аномалиями, они обусловлены общими изменениями метаболизма. В результате ИР и недостаточной секреции инсулина нарушается постпрандиальная регуляция липидов, повышается уровень свободных жирных кислот в крови, увеличивается выработка ЛПОНП печенью и снижается их гидролиз липопротеинлипазой, что приводит к росту количества богатых триглицеридами циркулирующих липопротеидных частиц. Вторично снижается концентрация ХС ЛПВП из-за повышенного переноса эфиров ХС из ЛПВП в ЛПОНП и хиломикроны в обмен на триглицериды.

Доказано, что уровень мелких плотных ЛПНП является независимым фактором риска ИБС. Высокой атерогенности мелких плотных ЛПНП способствуют малые размеры частиц, что облегчает их проникновение в сосудистую стенку через слой эндотелия, а также гипергликемия. Мелкие плотные ЛПНП характеризуются повышенной окисляемостью, в условиях окислительного стресса, характерного для СД, эта способность выражена еще ярче. Активи-

зируемые мелкими плотными ЛПНП макрофаги захватывают окисленные мелкие плотные ЛПНП и превращаются в обогащенные холестеринном «пенистые» клетки. Мелкие плотные ЛПНП обладают также способностью активизировать процесс апоптоза гладкомышечных клеток, уменьшая их содержание в составе атеросклеротической бляшки. Таким образом, создаются условия для формирования особого типа атеросклеротических бляшек со сниженным содержанием гладкомышечных клеток и повышенным содержанием в них активных макрофагов и большого липидного ядра. Это нестабильное образование состоит из эксцентрически расположенного липидного содержимого под тонкой рыхлой фиброзной оболочкой, которая может разорваться при высокой нагрузке [31]. Следствием такого рода бляшек является развитие при СД ранних и тяжелых осложнений ИБС при отсутствии выраженных поражений коронарных сосудов уже на ранних этапах формирования атеросклеротической бляшки [32].

Существуют убедительные данные об эффективности и механизме действия статинов в отношении профилактики ССО у больных СД 2 [33]. При проведении анализа результатов крупных РКИ во всех подгруппах, включающих больных СД, были зафиксированы преимущества назначения статинов с целью снижения уровня ХС ЛПНП и риска ССО [34]. Метаанализ, который включал в себя 14 РКИ с участием 18 686 пациентов с СД, средней длительностью наблюдения 4,3 года (за данный период было зарегистрировано 3247 клинически значимых сосудистых осложнений) показал, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается снижением смертности от всех причин на 9% и снижением частоты клини-

чески значимых сосудистых осложнений на 21% (относительный риск 0,79; 99% доверительный интервал – ДИ 0,72–0,87; $p < 0,0001$). Амплитуда изменений зависела от абсолютного снижения уровня ХС ЛПНП, причем между уровнем ХС ЛПНП и ССР наблюдалась прямая взаимосвязь, которая становилась явной при достижении порогового уровня ХС ЛПНП, равного 2,6 ммоль/л [35].

Интенсивное снижение уровня ХС ЛПНП также может быть достигнуто на фоне терапии, включающей статин и эзетимиб, тем не менее отсутствуют данные РКИ, подтверждающие, что использование данной комбинации оказывает значительное влияние на частоту ССО.

Согласно данным эпидемиологических исследований и ряда клинических исследований по статинам, уровень ХС ЛПВП обратно пропорционален риску ССЗ [36]. Снижение концентрации ХС ЛПВП ассоциировано с повышением концентрации триглицеридов, что часто наблюдается у пациентов с метаболическим синдромом и/или СД. Тем не менее целенаправленное повышение уровня ХС ЛПВП для профилактики ССЗ не подтвердило свою эффективность. В настоящее время представлены данные 2 РКИ, в которых применялись ингибиторы транспортного белка холестерина эфиров [37, 38], установлено, что попытка снижения ССР была неудачной, несмотря на повышение уровня ХС ЛПВП на 30–40%. Данные результаты могут частично объясняться аномальными функциональными свойствами частиц ЛПВП. Если это соответствует истине, простое увеличение количества частиц без улучшения их функции не будет оказывать влияния на ССР.

Данные крупных РКИ свидетельствуют о безопасности и хорошей переносимости статинов [39]. Нежелательные яв-

Таблица 1. Антигипертензивная терапия у больных СД

Рекомендации*	Класс	Уровень
Всем пациентам с СД и АГ рекомендован контроль АД с целью снижения риска ССО	I	A
Пациентам с СД и АГ рекомендован индивидуальный подход к лечению, целевое АД при этом составляет менее 140/85 мм рт. ст.	I	A
Для достижения контроля АД рекомендовано назначение комбинированной гипотензивной терапии на старте лечения	I	A
Пациентам с СД и АГ, особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии, рекомендован прием ингибиторов РААС (ИАПФ или БРА)	I	A
У пациентов с СД следует избегать одновременного приема двух ингибиторов РААС	III	B

*Здесь и далее в табл. 2, 3: Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета, 2013.

Таблица 2. Коррекция дислипидемии у больных СД

Рекомендации*	Класс	Уровень
Назначение статинов рекомендовано пациентам с СД 2, относящимся к группе очень высокого риска (риск SCORE $\geq 10\%$), при этом целевой уровень ХС ЛПНП составляет $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл) или как минимум на $\geq 50\%$ ниже исходного значения в том случае, если целевой уровень не может быть достигнут	I	A
Назначение статинотерапии рекомендовано пациентам с СД 2, относящимся к группе высокого риска (риск SCORE $> 5 < 10\%$), при этом целевой уровень ХС ЛПНП составляет $< 2,5$ ммоль/л (< 100 мг/дл)	I	A
До начала комбинированной терапии, предполагающей дополнительное назначение эзетимиба, следует рассмотреть возможность увеличения дозы статинов	IIa	C
С целью профилактики ССЗ при СД 2 не рекомендуется использование препаратов, повышающих уровень ХС ЛПВП (фибраты, никотиновая кислота)	III	A

Таблица 3. Контроль гликемии при СД

Рекомендации*	Класс	Уровень
Степень снижения уровня гликемии должна определяться индивидуально, с учетом стажа СД, сопутствующих заболеваний и возраста	I	C
С целью снижения риска микроваскулярных осложнений при СД 2 рекомендован тщательный контроль гликемии с целью достижения целевого уровня HbA_{1c} , близкого к норме ($< 7,0\%$ или < 53 ммоль/моль)	I	A
Следует считать, что целевой уровень $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ (≤ 53 ммоль/моль) способствует профилактике ССЗ при СД 1 и СД 2	IIa	C
Метформин следует считать препаратом первого выбора у пациентов с СД 2 с учетом исходной оценки функции почек	IIa	B

ления, за исключением мышечных симптомов, встречаются редко. Вместе с тем результаты метаанализа, в который были включены 91 140 пациентов, свидетельствуют о том, что прием статинов ассоциирован с риском дебюта СД 2 (отношение шансов 1,09; 95% ДИ 1,0–1,2; $I^2 = 11\%$), который повышается с возрастом [40]. Результаты другого метаанализа 5 исследований по статинам показали, что риск дебюта СД повышается при использовании высоких доз статинов – 80 мг/сут аторвастатина или симвастатина (отношение шансов 1,12; 95% ДИ 1,04–1,22; $I^2 = 0\%$) по сравнению со средними дозами (20 мг симвастатина или 40 мг правастатина) [41]. В группе интенсивной терапии было зафиксировано 2 дополнительных случая дебюта СД на 1 тыс. пациенто-лет, в то время как количество ССО было на 6,5 случая меньше. Согласно данным Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, выраженное снижение риска ССО четко преобладает над незначительным повышением риска развития СД [41, 42]. Дополнительные данные, подтверждающие безопасность статинов, были получены в ходе метаанализа 27 рандомизированных исследований. Представленные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов, имеющих 5-летний риск значимых сосудистых осложнений менее 10%, при снижении уровня ХС ЛПНП на каждые 1 ммоль/л наблюдается абсолютное снижение риска на 11 случаев в течение 1 тыс. пациенто-лет и это не сопровождается повышением частоты случаев онкологических заболеваний или смерти от других причин. Данное преимущество перекрывает все известные недостатки статинотерапии [43].

Контроль гликемии. Несмотря на наличие выраженной взаимосвязи между уровнем гликемии и микроваскулярными осложнениями, ситуация в отношении макроваскулярных поражений остается менее ясной. Уровень гипергликемии, соответствующий верхней границе нор-

мального диапазона, с незначительным повышением гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [16, 44], ассоциирован с дозозависимым повышением ССР. Тем не менее остается неустановленной степень влияния нормализации гликемии на ССР, существующие результаты РКИ не дают четкого ответа на данный вопрос. При этом необходимо учитывать ряд факторов, в том числе наличие большого количества сопутствующих заболеваний при длительном стаже СД 2 и комплексный фенотип риска, который формируется под воздействием ИР.

Метаанализ сердечно-сосудистых исходов, проведенный на основании результатов исследований VADT, ACCORD и ADVANCE, средняя продолжительность наблюдения в которых составила около 4 лет, продемонстрировал отсутствие значимого снижения ССО у пациентов, получавших интенсивную сахароснижающую терапию, снижение уровня HbA_{1c} на ~1% было ассоциировано с относительным снижением риска только на 15% для инфаркта миокарда без летального исхода, преимущества в отношении риска инсульта или смертности от всех причин отсутствовали [45]. Тем не менее, по-видимому, у пациентов с небольшим стажем СД, низким уровнем HbA_{1c} на момент рандомизации и отсутствием ССЗ в анамнезе использование стратегии интенсивной сахароснижающей терапии имело более благоприятный эффект. Это подтверждается в исследовании ORIGIN, в котором не было получено данных о преимуществах или недостатках в отношении кардиоваскулярных конечных точек при раннем назначении инсулинотерапии. Это свидетельствует о необходимости индивидуального подхода в отношении возможности интенсивного гликемического контроля, при этом необходимо учитывать возраст, стаж СД и наличие ССЗ в анамнезе.

Что касается долгосрочных эффектов гликемического контроля, то при использовании интенсивной терапии в

рамках исследования по лечению СД и его осложнений DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) значительного изменения частоты ССО также не наблюдалось [3], вместе с тем были достигнуты впечатляющие результаты по снижению риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений: риск развития диабетической ретинопатии снизился на 76%, нефропатии – на 50% и нейропатии – на 60%. Это побудило исследователей перевести группу больных, получавших стандартный режим инсулинотерапии, на интенсивный режим лечения. После этого наблюдение продолжили еще в течение 17 лет под названием EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). Продолженное исследование носило не интервенционный, а наблюдательный характер, в результате чего HbA_{1c} в обеих группах сравнялся на уровне 8%, т.е. улучшился в группе, ранее получавшей стандартное лечение, и ухудшился в группе, ранее получавшей интенсивную инсулинотерапию. Несмотря на ухудшение уровня HbA_{1c} у больных, ранее получавших интенсивное лечение, риск развития микро- и макроальбуминурии по сравнению со стандартной группой был снижен на 59 и 84% соответственно, диабетической ретинопатии и нейропатии – более чем на 30% [46]. Более того, именно спустя 17 лет наблюдения в группе, ранее получавшей интенсивное лечение, впервые отмечено достоверное снижение на 57% частоты развития ССО, включающих инфаркт миокарда, мозговой инсульт и смерть от ССЗ [46].

В исследовании UKPDS, длившееся 20 лет (1977–1997 гг.) и затем продолженное в 10-летнем наблюдении (UKPDS-rtm) [47, 48], исходно включали больных СД 2 с впервые установленным диагнозом без ССО. В основной фазе исследования, так же как и в исследовании DCCT, не было получено статистически значимой разницы по частоте ССО и смерти от всех причин между группами интенсивной и стандартной терапии, несмотря на разницу по HbA_{1c} в 1%. В расширенной фазе исследования, несмотря на ухудшение контроля гликемии в группе интенсивного лечения, риск развития микрососудистых осложнений по-прежнему оставался достоверно ниже, чем в группе стандартного лечения. Более того, через дополнительные 10 лет наблюдения в «интенсивной» группе снижение риска развития инфаркта миокарда и смерти от всех причин впервые достигло достоверных различий (спустя 30 лет от начала исследования).

Таким образом, данные этих исследований свидетельствуют о возможности профилактики не только микро-, но и макрососудистых осложнений при СД. Однако ангиопротективный эффект проявляется спустя десятилетия и может сохраняться на протяжении долгих лет в случае, если целевой контроль гликемии начинается с дебюта заболевания и поддерживается как минимум в течение последующих 7–10 лет (метаболическая память).

Относительно недавно появился новый класс сахароснижающих препаратов – ингибиторы натрийзависимо-

го транспортера глюкозы 2-го типа, представители которого препятствуют реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах.

Представитель этого класса эмпаглифлозин (Джардинс®) – единственный препарат для лечения СД 2, который продемонстрировал снижение риска возникновения сердечно-сосудистых событий и смертности от ССЗ в исследовании EMPA-REG OUTCOME, в котором приняло участие более 7 тыс. пациентов из 42 стран с СД 2 и высоким риском сердечно-сосудистых событий. Несмотря на то что исследование длилось в среднем только 3,1 года, эмпаглифлозин, который был добавлен к стандартной терапии (препараты, снижающие уровень глюкозы, препараты для лечения ССЗ, включая антигипертензивные средства и препараты для снижения уровня холестерина), продемонстрировал статистически значимое снижение (на 14%) риска трех основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий первичной комбинированной конечной точки: смертности от ССЗ, нефатального инфаркта или нефатального инсульта. Кроме того, прием препарата эмпаглифлозин позволил снизить общий уровень смертности на 32%, сердечно-сосудистой смертности – на 38% и госпитализации по причине сердечной недостаточности – на 35% [49]. При этом различия по частоте первичной конечной точке между группами стали статистически значимыми уже через несколько месяцев лечения. Подобные результаты получены впервые при исследовании сахароснижающих препаратов и сопоставимы с таковыми при исследовании ИАПФ и статинов. Вместе с тем механизмы, лежащие в основе влияния препарата на ССР, требуют дополнительного изучения.

Таким образом, пациенты с нарушениями углеводного обмена и тем более с установленным диагнозом СД нуждаются в ранней оценке степени риска, которая должна включать:

- а) оценку факторов риска (образ жизни, в том числе физическая активность, курение, АГ, дислипидемия и т.д.);
- б) выявление микроваскулярных и макроваскулярных поражений, дисфункции автономной нервной системы;
- в) выявление сопутствующих заболеваний (ИБС, сердечная недостаточность, нарушения ритма и т.д.) [50].

Успешная профилактика ССО зависит от комплексного подхода к выявлению и коррекции всех модифицируемых факторов риска, включенных в индексы риска. По мнению большинства экспертов, ключевыми моментами в снижении риска развития ССО у пациентов с СД являются достижение целевых цифр АД и показателей липидного обмена, в том числе с использованием немедикаментозных методов лечения. Вместе с тем появление новых данных о возможности сахароснижающей терапии, в частности эмпаглифлозина, влиять на сердечно-сосудистые исходы, несомненно, внесет коррективы в наше представление об управлении ССР у пациентов с СД.

Литература/References

1. International Diabetes Federation Diabetes Atlas Update 2015. Seventh edition. Online version of IDF Diabetes Atlas: www.diabetesatlas.org
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. Сахарный диабет. 2015; 3 (18): 5–22. / Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Gosudarstvennyi registr sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: status 2014 g. i perspektivy razvitiia. Sakharnyi diabet. 2015; 3 (18): 5–22. [in Russian]
3. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329: 977–86.
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 837–53.
5. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 854–65.
6. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353: 2643–53.
7. 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: 1577–89.
8. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 580–91.
9. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ 2006; 332: 73–8.
10. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR et al. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). Blood Press 2011; 20: 348–54.
11. Morrish NJ et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia 2001; 44 (Suppl. 2): 14–21.
12. Folsom AR et al. Hyperglycemia and Stroke Mortality Diabetes Care 1999; 22: 1077–83.
13. Diabetes UK. Cardiovascular disease. www.diabetes.org.uk (accessed 19.04.07)
14. Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. J Hypertens Suppl 2003; 21: 25–30.

15. Haffner S, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
16. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375 (9733): 2215–22.
17. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
18. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–85.
19. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–40.
20. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565–76.
21. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
22. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645–52.
23. Niskanen L, Hedner T, Hansson L et al. 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: 2091–6.
24. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000; 18: 1671–5.
25. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369 (9557): 201–7.
26. Pershad Singh H.A. New generation angiotensin II type 1 receptor antagonists that selectively modulate peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Drug Dev Res* 2006; 67: 687–97.
27. Derosa G et al. Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin resistance, leptin and tumor necrosis factor- α . *Hypertens Res* 2006; 29: 849–56.
28. Bakris G, Burgess E, Davidai G et al. Influence of glycemic control on proteinuria in patients with type 2 diabetes and overt nephropathy and hypertension: results of the AMADEO trial (poster 0601-P). Presented at the 67th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 2007.
29. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.
30. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 6 (13): 4–11. / Muromtseva G.A., Kontsevaia A.V., Konstantinov V.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolovani v rossiiskoi populiatsii v 2012–2013 gg. Rezul'taty issledovaniia ESSE-RF. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2014; 6 (13): 4–11. [in Russian]
31. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–9.
32. Александров А.А. Статины и сахарный диабет: стабилизация «распадающихся» бляшек? *Consilium Medicum*. 2003; 5 (9): 8–13. / Aleksandrov A.A. Statin y sakharnyi diabet: stabilizatsiia «raspadaiushchikhsia» blyashek? *Consilium Medicum*. 2003; 5 (9): 8–13. [in Russian]
33. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of 40 000 patients. *Eur Heart J* 2011; 32: 1409–15.
34. Baigent C, Keech A, Kearney P et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
35. Kearney P, Blackwell L, Collins R, Keech A et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–25.
36. Taskinen MR, Adiels M, Westerbacka J et al. Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 2144–50.
37. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109–22.
38. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089–99.
39. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370: 1781–90.
40. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–42.
41. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556–64.
42. Cannon CP. Balancing the benefits of statins versus a new risk-diabetes. *Lancet* 2010; 375: 700–1.
43. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L et al. 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: 581–90.
44. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–40.
45. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288–98.
46. Nathan David M. for the DCCT/EDIC Research group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care* 2014; 37: 9–16.
47. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321 (7258): 405–12.
48. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
49. Zinman B et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
50. Meisinger C, Heier M, von Scheidt W et al. Gender-Specific short and long-term mortality in diabetic versus non diabetic patients with incident acute myocardial infarction in the reperfusion era (the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol* 2010; 106: 1680–4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: juli001@mail.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – академик РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. гипертонии ФГБУ РКНПК. E-mail: c34h@yandex.ru