

# КОММЕНТАРИИ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ЛЕЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ПРЕДИАБЕТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ан. А. Александров

Кардиологическое отделение, Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Цель публикации руководств и согласованных экспертных заключений помочь врачам в выборе наилучшей стратегии лечения и ведения пациентов с определенными заболеваниями, исходя из данных, обладающих наибольшей доказательной базой.

Потребность в рекомендациях, посвященных профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета (СД), остро ощущается как кардиологами, так и эндокринологами. СД и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются двумя сторонами одной медали. В настоящее время в мире имеется около 195 млн больных СД, более 90% которых составляют пациенты с СД 2-го типа (СД2). К 2030 г. количество больных СД увеличится до 330 млн или даже до 500 млн. В то же время более 50% больных СД2 даже не подозревают о наличии этого заболевания, так как в течение многих лет оно может протекать без видимой клинической симптоматики.

Наиболее частой причиной смерти у взрослых больных, страдающих СД, является коронарная болезнь сердца. Риск развития ССЗ у мужчин с СД в 2-3 раза, а у женщин – в 3-5 раз выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена.

Авторы Европейских рекомендаций поставили перед собой трудную задачу. В одном документе они попытались суммировать современные данные о профилактике и лечении СД и такого же уровня сведения о лечении хронической ишемической болезни сердца (ИБС), острого коронарного синдрома, недостаточности кровообращения, нарушений ритма сердца и инсульта у больных СД. Кроме того, в этот документ включили обсуждение проблем преддиабета, что, конечно, оправданно из-за тесной связи этого состояния с ранним развитием макрососудистых осложнений. Очень подробно обсуждаются патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при СД.

Отдельную часть рекомендаций составляет глава, посвященная тактике коррекции нарушенного углеводного обмена у больных, подвергающихся тяжелым операциям и находящимся в критическом состоянии. По-видимому, это связано с тем, что больные СД составляют наиболее тяжелую группу больных с недостаточностью кровообращения и инфарктом миокарда и что у них возникает наибольшее количество осложнений при опе-

рационных вмешательствах на сердце. Завершаются рекомендации лаконичной оценкой экономической эффективности предложенных методов профилактики и лечения сосудистых осложнений СД, которые в настоящее время поглощают значительную часть ресурсов Европейского здравоохранения.

Рекомендации весьма значительны по объему. Знакомство с ними требует и терпения, и, конечно, желания глубже разобраться в этой проблеме. Кардиолог найдет для себя много нового и непривычного в главах, посвященных СД, эндокринолог – еще раз убедится в стремительном развитии сегодняшней кардиологии. Рекомендации насыщены информацией по широкому спектру взаимосвязанных проблем. При этом каждая отдельная проблема обсуждается с максимальным профессионализмом и ответственностью. Это заслуга авторского коллектива. В первую очередь, хочется выделить Ларса Ридена – инициатора всемирно известных DIGAMI I-II и European Heart Diabetic Survey, отдавшего десятки лет изучению проблемы сердечно-сосудистых осложнений СД.

В комментариях практически невозможно упомянуть обо всех аспектах рекомендаций. Комментарии всегда субъективны и выбор обсуждаемых тем вытекает из клинического опыта и личных взглядов автора. Наиболее важными представляются разделы рекомендаций, связанные с СД и ИБС.

С самого начала необходимо обратить внимание на предлагаемый алгоритм обследования больного СД и ИБС. Основная идея алгоритма – у больного с поставленным диагнозом СД необходимо провести обследование на наличие ИБС, а при ее наличии – уточнить степень поражения сердца и проконсультировать больного у кардиолога. С другой стороны, у больного ИБС необходимо оценить состояние углеводного обмена и при наличии СД исследовать состояние почек, уровень гликированного гемоглобина в крови и проконсультировать у эндокринолога.

Подробно описываются современные классификации нарушений углеводного обмена: повышение уровня глюкозы крови на тощак, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и СД.

Особая диагностическая значимость в настоящее время придается повышению уровня глюкозы через 2 ч по-

сле приема пищи или углеводной нагрузки. Такие изменения могут быть как при НТГ (глюкоза  $> 7,8$  и  $< 11,1$  ммоль/л), так и при СД (глюкоза  $> 11,1$  ммоль/л). Этот показатель обычно исследуется в ходе перорального глюкозо-толерантного теста (ОГТТ) (прием 75 г глюкозы). Если ориентироваться только на уровень глюкозы натощак, то у 31 % больных диагноз СД может быть пропущен. Рекомендации прямо подчеркивают, что ранние стадии гипергликемии и бессимптомно протекающий СД лучше всего диагностировать с помощью ОГТТ, дающего представление как об уровне глюкозы натощак, так и о её уровне через 2 ч после нагрузки.

ОГТТ наиболее целесообразен у лиц с высоким риском СД, отобранных на основании подсчета количества баллов, присвоенных различным клинико-анамнестическим показателям больного. К таким показателям относят возраст, индекс массы тела, окружность талии, сведения о физической активности, потребляемых продуктах, наличии артериальной гипертензии, гипергликемии в анамнезе, семейного анамнеза СД. Суммирование всех очков позволяет определить степень риска СД. Очень практично и ясно.

Обнаружив НТГ или СД, врач, таким образом, выявляет лиц, у которых риск смерти от ИБС повышен, соответственно, на 40 % и 80 %. Этот риск особенно высок у женщин.

В рекомендациях очень много внимания уделяется преддиабету, состоянию, характеризующемуся НТГ, и метаболическому синдрому. Подробно обсуждая понятие метаболического синдрома, авторы, тем не менее, не уверены, что он обладает большей предсказательной ценностью в отношении смертности от ССЗ, чем комплексная оценка входящих в него индивидуальных факторов риска.

Особое значение в отношении риска развития СД и ИБС имеет уровень глюкозы через 2 ч после нагрузки. У людей с НТГ задержать ее переход в СД можно с помощью приема метформина, акарбозы и розиглитазона. Необыкновенно важно то, что у больных с подтвержденным наличием ССЗ обязательно рекомендуется проводить ОГТТ для характеристики их углеводного обмена.

Повышение уровня глюкозы в плазме сопровождается перманентным нарастанием ССЗ. Авторы рекомендаций еще раз подтверждают необходимость добиваться практически нормального уровня гликемии для предотвращения микро- и макрососудистых осложнений. У больных СД 1-го типа (СД1) это достигается назначением инсулина, а у больных СД2 - ступенчатой комбинированной терапией с ранним применением инсулина.

Метформин в качестве препарата первого выбора рекомендуется применять у больных с повышенной массой тела. Эта рекомендация традиционна и обращает

на себя внимание именно потому, что в ней отсутствует призыв к расширению контингента соответствующих больных.

Гликированный гемоглобин ( $\text{HbA}_{1c}$ ) является интегральным суммарным показателем колебания уровня глюкозы в крови в течение предшествующих 6-8 нед и используется для оценки уровня компенсации СД. Снижение  $\text{HbA}_{1c}$  на 1 % ведет к снижению ССЗ на 21 %.

Повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) являются важнейшими факторами риска ИБС у больных СД. Статины по-прежнему рассматриваются как препараты первой линии для снижения холестерина ЛПНП у этих больных. При наличии ИБС у больных СД терапия статинами должна начинаться не зависимо от исходного уровня холестерина ЛПНП для достижения целевого уровня этого показателя  $< 1,8-2,0$  ммоль/л ( $< 70-77$  мг%). Терапия статинами показана всем взрослым больным СД2 и при отсутствии у них ССЗ, если холестерин ЛПНП  $> 3,5$  ммоль/л ( $> 135$  мг%). Цель назначения статинов в этих случаях – снижение концентрации холестерина ЛПНП на 30-40% независимо от его исходного уровня. Представляется, что эта рекомендация, первично предложенная Американской Диабетической Ассоциацией в 2006 г, заслуживает дальнейшего обсуждения.

Отдельно сформулированы принципы применения статинов при СД1. Учитывая высокий риск ССЗ при длительном течении СД1, целесообразно всем больным старше 40 лет назначать статины. У больных СД1 и СД2 в возрасте от 18 до 39 лет назначение статинов показано при наличии таких факторов риска ИБС, как нефропатия, плохая компенсация гликемии, ретинопатия, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, наличие метаболического синдрома или семейного анамнеза ранних ССЗ.

У больных СД с уровнем триглицеридов в плазме  $> 2$  ммоль/л (177 мг%), сохраняющимся после достижения целевых уровней холестерина ЛПНП дозы статинов могут быть повышены с целью достижения нормального уровня холестерина «не-ЛПВП». Этот показатель рассчитывается по разнице концентраций общего холестерина и холестерина ЛПВП. Целевой уровень холестерина «не-ЛПВП» на 0,81 ммоль/л (31 мг%) выше, чем целевой уровень холестерина ЛПНП. При отсутствии адекватного эффекта от назначения статинов может назначаться комбинированная терапия с присоединением эзетимиба, никотиновой кислоты или фибратов. Таким образом, появились официальные рекомендации применения при СД эзетимиба, нового класса, уменьшающего всасывание холестерина из желудочно-кишечного тракта и вместе со статинами стимулирующего рецепторы ЛПНП в печени.

Артериальная гипертензия в три раза чаще встречается у больных СД2, чем у больных без нарушения углеводного обмена, и очень распространена среди больных СД1. Ожирение, пожилой возраст и поражение почек (особенно при СД1) увеличивает частоту артериальной гипертензии среди лиц с СД. Артериальная гипертензия в большей степени увеличивает риск ССЗ и атеросклероза у больных СД, чем у больных с нормальным уровнем глюкозы крови. Этот риск может быть эффективно снижен при адекватном медикаментозном лечении.

Рекомендуемый уровень артериального давления (АД) у больных СД составляет < 130/80 мм рт. ст. Для достижения целевого уровня АД при СД обычно требуется комбинированное применение нескольких групп гипотензивных препаратов, в первую очередь, средств, относящихся к ингибиторам ренин-ангиотензиновой системы. Выявление микроальбуминурии и адекватный контроль АД с использованием ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II снижают сердечно-сосудистую инвалидизацию больных СД1 и СД2.

Рекомендуемая антиишемическая терапия традиционно включает в себя применение бета-адреноблокаторов, нитратов и антагонистов кальция.

Учитывая риск развития при СД опасной для сердечно-сосудистой системы гипогликемии (особенно при сопутствующей инсулинотерапии и приеме бета-адреноблокаторов) применение препаратов этой группы при СД имеет свои особенности. Так, препаратами первого выбора из этой группы лекарственных средств являются селективные бета-1-адреноблокаторы, так как их воздействие на гликемию значительно менее выражено, чем у неселективных бета-блокаторов. Однако в настоящее время получены данные о том, что неселективный бета-адреноблокатор с альфа-1 блокирующей активностью карведилол также может применяться у больных СД, особенно с сопутствующим поражением нижних конечностей.

Эффективность бета-блокаторов в отношении снижения смертности и частоты новых инфарктов миокарда отмечена у больных СД, перенесших инфаркт миокарда. Поэтому пероральное применение бета-блокаторов при отсутствии явных противопоказаний рекомендовано всем больным СД с острым коронарным синдромом. Кроме того, больные СД с ИБС особенно склонны к развитию недостаточности кровообращения. Показано, что метопролол, бисопролол и карведилол являются препаратами первой линии у больных СД с недостаточностью кровообращения.

Нитраты и антагонисты кальция, в таких случаях, в целом не влияют на показатели смертности и инвалидизации больных СД с ИБС. Исключение составляет дилтиазем, улучшающий прогноз больных острым ин-

фарктом миокарда без подъема сегмента ST.

Применение длительно действующих антагонистов кальциевых каналов и нитратов показано с целью облегчения симптомов стенокардии у больных, уже получающих бета-блокаторы или при наличии противопоказаний к ним.

Недавно опубликованы данные об эффективном использовании ингибитора АПФ периндоприла у больных стабильной стенокардией. Прием препарата достоверно улучшает показатели смертности и инвалидизации больных. По абсолютным показателям, улучшение у больных СД было более выражено, чем у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. По-видимому, это связано с большей частотой осложнений ИБС у больных СД.

Ингибиторы АПФ особенно показаны больным СД и ИБС с признаками снижения функции левого желудочка сердца. Необходимо помнить, однако, что назначение ингибиторов АПФ больным СД, получающим сахароснижающую терапию, может увеличить риск гипогликемических состояний. Поэтому рекомендуется особенно тщательно мониторировать уровень глюкозы плазмы в начальный период назначения этой группы лекарственных средств у больных СД. Подобные официальные рекомендации относительно применения ингибиторов АПФ у больных СД появились, по-видимому, впервые.

В качестве антитромбоцитарной терапии у больных СД с ИБС или с наличием её факторов риска (в возрасте старше 20 лет) необходимо широко использовать аспирин в ежедневной дозе 75-150 мг. В острых ситуациях с целью получения быстрого эффекта возможно увеличение дозы аспирина до 150-300 мг.

При нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда без подъема сегмента ST добавление к аспирину препаратов тииенопиридинов (тиклопидин и клопидогрель) уменьшает частоту летальных исходов, инфаркта миокарда и нарушений мозгового кровообращения. Комбинацию 75 мг клопидогреля и 75-100 мг аспирина рекомендуется использовать в течение 9-12 мес после острого коронарного синдрома. При непереносимости аспирина его можно заменить клопидогрелем в дозе 75 мг/сут

В острый период инфаркта миокарда больным СД показана тромболитическая терапия, которая у них более эффективна, чем у лиц без СД. В настоящее время считается заблуждением мнение о том, что тромболитическая терапия противопоказана больным СД из-за повышенного риска церебральных и внутриглазных кровотечений.

При решении вопроса о применении реваскуляризационных методов лечения ИБС у больных СД исходят из ряда положений. Аорто-коронарному шунтированию отдается предпочтение перед чрескожной интервенционной пластикой (ЧИП) сосудов. ЧИП рекомен-

дуются больным СД с одновременным использованием ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa. Если у больных СД при ЧИП используется стент, то предпочтительно обрабатывать его специальными лекарственными средствами. Механическая реперфузия с помощью первичной ЧИП рассматривается как метод выбора при реваскуляризации у больных СД в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

У больных СД с инфарктом миокарда первичная ЧИП обеспечивает лучшую выживаемость, чем тромболитическая терапия. Коронарное шунтирование в этих условиях проводится только тогда, когда поражение коронарной системы невозможно устранить с помощью ЧИП и при большой зоне пораженного миокарда.

Рекомендации подчеркивают, что положительные результаты применения сердечно-сосудистых средств и методов реваскуляризации у больных СД и ИБС возможны только при тщательном и постоянном контроле уровня глюкозы в крови. Для этого больных СД необходимо целенаправленно обучать методам самоконтроля и соблюдения адекватного стиля жизни. Близкий к

норме уровень  $HbA_{1c}$  ( $< 6,5\%$ ) снижает количество макрососудистых осложнений. Интенсивная инсулинотерапия у больных СД1 снижает инвалидизацию и смертность. Это справедливо и в отношении влияния ранней адекватной комбинированной сахароснижающей терапии у больных СД2.

Достижение тщательного контроля гликемии в остром периоде инфаркта миокарда – важный фактор снижения сердечно-сосудистых осложнений у больных СД. Это может быть достигнуто с помощью различных типов сахароснижающей терапии. Таким образом, практически закончился почти 15-летний период, когда многие врачи считали необходимым в остром периоде инфаркта миокарда обязательно переводить больных СД на инъекции инсулина независимо от характера предшествующей терапии.

Лаконичный, сдержанный язык рекомендаций, тем не менее, позволяет читателю ощутить интенсивность и мощь перемен, происходящих в области кардиальных проблем СД. Задача врача – осуществить подобные перемены в сфере практического здравоохранения.