

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.1.008>



Мохорт Т.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Фокус на снижение кардиоваскулярного риска при сахарном диабете 2-го типа: мультифакториальный подход

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 12.12.2022

Принята: 09.01.2023

Контакты: tatsianamokhort@gmail.com

Резюме

Обобщены современные подходы к ведению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, включающие мультифакториальные воздействия, направленные на снижение массы тела, достижение целевых уровней гликемии, артериального давления и липидов. Рассмотрены подходы к выбору оптимальных лекарственных препаратов для коррекции гликемии, гипотензивной и липидснижающей терапии с позиций коррекции кардиоваскулярного риска. Обосновано использование статинов для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Уделено внимание необходимости использования ацетилсалициловой кислоты.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, мультифакториальный подход, кардиоваскулярный риск

Mokhort T.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Focus on Cardiovascular Risk Reduction in Type 2 Diabetes Mellitus: Multifactorial Approach

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 12.12.2022

Accepted: 09.01.2023

Contacts: tatsianamokhort@gmail.com

Abstract

Modern approaches to the management of type 2 diabetes patients are summarized, including multifactorial effects aimed at reducing body weight, achieving target levels of glycemia, blood pressure and lipids. Approaches to the selection of optimal drugs for the correction of glycemia, hypotensive and lipid-lowering therapy from the perspective of cardio-vascular risk correction are considered. The use of statins for patients with type 2 diabetes mellitus is justified. Attention is paid to the necessity of using acetyl-salicylic acid.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, multifactorial approach, cardiovascular risk

Рост количества пациентов с сахарным диабетом (СД), в основном за счет СД 2-го типа, сохраняется на протяжении последних десятилетий в мире и в Республике Беларусь.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении СД 2-го типа в нашей стране и достижение увеличения продолжительности жизни пациентов с СД 2-го типа до 73,4 года, по данным Национального регистра сахарного диабета, что превышает общепопуляционный уровень, это заболевание остается общепризнанным фактором риска кардиоваскулярной патологии, хронических микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии, невропатии), которые приводят к ограничениям качества жизни и инвалидизации. СД 2-го типа, в основе которого лежит нарушение чувствительности к инсулину (инсулинорезистентность) и дисфункция бета-клеток поджелудочной железы, манифестирует у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, что определяет его доминирующую роль в развитии метаболического синдрома и влиянии на кардиоваскулярные риски (КВР). В настоящее время СД 2-го типа рассматривается как системное заболевание, при котором значимо повышены КВР, а развитие сосудистых событий (инфаркта миокарда и/или инсульта) сопровождается сокращением продолжительности жизни [1].

Анализ многочисленных исследований по оценке КВР при СД, современные подходы к их оценке определяют отсутствие низкого риска при СД и выделяют умеренный, высокий и очень высокий КВР (табл. 1) [2, 3].

При ведении пациента с СД 2-го типа в мышлении врачей различных специальностей доминирует необходимость коррекции глюкометаболических нарушений, что абсолютно справедливо, так как каждый % HbA1c повышает КВР, который превышает аналогичный в 2–3 раза у мужчин и в 3–5 раз у женщин аналогичного возраста без СД. Однако анализ потенциального вклада других факторов риска – увеличения массы тела, курения, артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии, свидетельствует о несомненном вкладе АГ и дислипидемии, коррекция которых, по данным Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration and Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, обеспечивает более значимое снижение кардиоваскулярных событий, чем снижение уровня HbA1c (рис. 1) [4]. В то же время комплексное

Таблица 1
Критерии кардиоваскулярного риска при СД
Table 1
Criteria of cardiovascular risk in DM

Очень высокий риск	Пациенты с СД и установленным сердечно-сосудистым заболеванием, или поражение органов-мишеней (СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м ² или наличие альбуминурии; СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м ² и наличие микроальбуминурии (соотношение альбумин/креатинин мочи 30–300 мг/г); протеинурия, соотношение альбумин/креатинин мочи более 300 мг/г; наличие микрососудистого поражения в 3 локализациях (микроальбуминурия, ретинопатия, невропатия)), или наличие 3 или более факторов риска; раннее начало СД 1-го типа с длительностью более 20 лет
Высокий риск	Пациенты с длительностью СД более 10 лет без повреждения органов-мишеней при наличии любого другого фактора риска
Умеренный риск	Молодые пациенты (СД 1-го типа в возрасте менее 35 лет или СД 2-го типа в возрасте до 50 лет) с длительностью СД менее 10 лет, без других факторов риска

ведение пациента с СД 2 включает обязательную коррекцию всех факторов КВР, включающих, наряду с массой тела и гипергликемией, АГ, дислипидемию и потенциальное назначение антитромбоцитарных препаратов. Комбинированное снижение HbA1c, АД и липидов снижает риск сердечно-сосудистых событий на 75%, что обосновывает целесообразность мультифакториального подхода к лечению этой категории пациентов [3]. В данной публикации в фокусе современные подходы к коррекции основных факторов КВР при СД.

Современные подходы к глюкозоснижающей терапии

В 2008 г. были определены новые требования FDA к сердечно-сосудистой безопасности глюкозоснижающих препаратов, что ознаменовало формирование современных подходов к выбору терапии, основанной не столько на сердечно-сосудистой безопасности, сколько на выборе лекарственных средств, обеспечивающих снижение риска. По результатам многоцентровых исследований были сформулированы подходы, определяющие пациентоориентированный подход, основанный на выборе глюкозоснижающего агента в зависимости от наличия атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (АСКВЗ), включая сердечную недостаточность, хроническую болезнь почек, ожирение, риск гипогликемических эпизодов. В итоге у пациентов с доказанным АСКВЗ, сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек препаратами первого выбора определены агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (АР ГПП1) и ингибиторы натриевого котранспорта глюкозы 2 (ИНКГТ2) [5]. Эти классы препаратов обеспечивают достоверное снижение смертности от сердечно-сосудистой патологии,



Рис. 1. Снижение абсолютного риска количества событий при снижении HbA1c, АД и ХС ЛПНП на 100 пациентов

что обусловлено особенностями их действия, включая отсутствие риска гипогликемических событий. При этом, как продемонстрировано в одном из последних метаанализов, эффект снижения гликемии остается значимым фактором снижения первичных тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (major adverse cardiovascular event, MACE). Как представлено на рис. 2, ассоциация между HbA1c и MACE сохраняется при использовании современных глюкозоснижающих препаратов и снижение HbA1c обеспечивает снижение кардиоваскулярных исходов до 33% [6].

У пациентов без АСКВЗ препаратом первого выбора остается метформин, а при необходимости интенсификации используются ингибиторы дипептидил-пептидазы 4, тиазолидиндионы (не зарегистрированы в Республике Беларусь), производные сульфонилмочевины. Независимо от наличия АСКВЗ конечный этап интенсификации терапии включает использование инсулинотерапии. В реальной клинической практике назначение АР ГПП 1 и ИНКТГ 2 лимитировано их стоимостью, поэтому большинство пациентов до инициации инсулинотерапии получают лечение метформином и производными сульфонилмочевины. Оптимальным производным сульфонилмочевины признан гликлазид, который обеспечивает адекватный контроль гликемии при минимальном риске гипогликемий, отсутствие прибавки массы тела, снижение риска развития почечных осложнений при доказательстве нейтрального влияния на КВР, что подтверждено в рандомизированном клиническом исследовании и наблюдениями в реальной клинической практике [7, 8]. Адекватность глюкометаболического контроля определяется уровнем HbA1c, который для большинства пациентов составляет менее 7%, что позволяет минимизировать риски гипогликемических событий и предотвратить развитие микроангиопатий. Уровень HbA1c менее 7%

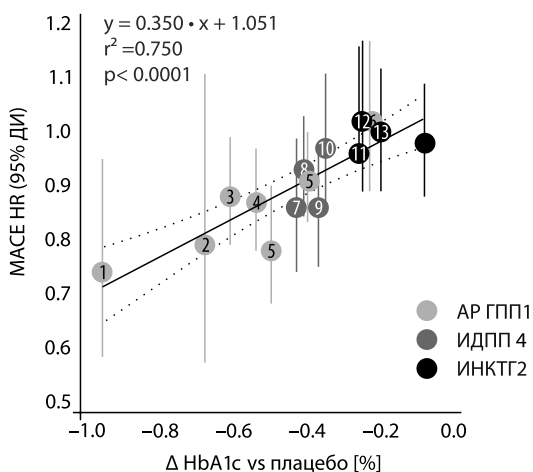


Рис. 2. Регрессионный анализ различий по уровню HbA1c и MACE при использовании глюкозоснижающих препаратов и плацебо

соответствует препрандиальной гликемии 4,4–7,2 ммоль/л и постпрандиальной <10,0 4,4–7,2 ммоль/л соответственно. Более строгий контроль (HbA1c менее 6,5%) может быть рассмотрен при небольшой длительности СД 1, низком риске гипогликемических эпизодов и отсутствии АСКВЗ. HbA1c менее 7,5% допустим у хрупких пациентов с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, АСКВЗ и/или высоким риском гипогликемических эпизодов [5].

Коррекция АГ

Для уточнения оптимальных показателей АД у пациентов с СД по результатам метаанализов, основанных на результатах крупных мегаисследований (ACCORD, ADVANCE, HOT, SPRINT и др.), были стратифицированы «безопасные» уровни АД по среднему базовому АД, достигнутому в группе вмешательства (или интенсивного лечения). Рекомендованный целевой уровень систолического АД (САД) при СД составляет 130 мм рт. ст. для большинства пациентов, но не менее 120 мм рт. ст. [9–11]. Менее строгие цели САД – 130–139 мм рт. ст. Диастолическое АД рекомендуется поддерживать на уровне менее 80, но не ниже 70 мм рт. ст. Первоочередной рекомендацией при установлении АГ являются ограничение потребления соли (менее <2300 мг в сутки), снижение массы тела, отказ от курения, аэробные физические нагрузки по 30–40 мин. 3–4 раза в неделю, ограничение использования алкоголя – 30 г в сутки для мужчин и 15 г в сутки для женщин в пересчете на спирт [12].

Антигипертензивная терапия должна быть инициирована у лиц с СД при повышении офисного АД >140/90 мм рт. ст. Предпочтительными препаратами традиционно называются блокаторы системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС), включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецептора ангиотензина. В качестве особых преимуществ блокаторов РААС при СД отмечено снижение:

- внутриклубочковой гипертензии и выраженности альбуминурии любой степени;
- гипертрофии левого желудочка и прогрессирования сердечной недостаточности;
- КВР, в том числе смертности и нефатального инфаркта миокарда;
- риска осложнений у пациентов с СД, перенесших инфаркт миокарда и/или процедуру реваскуляризации;
- риска повторного инсульта у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт;
- прогрессии ретинопатии и невропатии [13, 14].

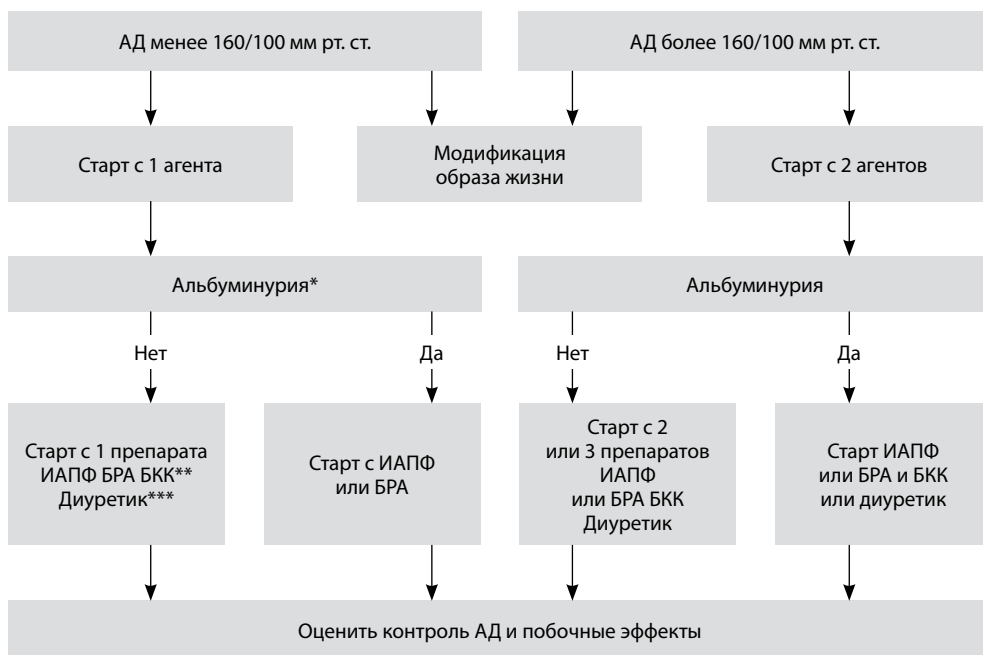
Для пациентов с предиабетом отмечено уменьшение развития новых случаев СД 2-го типа за счет уменьшения степени выраженности инсулинорезистентности [15]. В настоящее время снижение АД определено как эффективная стратегия профилактики СД 2, при этом максимальное снижение риска СД 2 отмечается при использовании блокаторов РААС [16, 17].

Рекомендованный алгоритм выбора антигипертензивной терапии определяет:

- старт с 1 агента при АД менее 160/100 мм рт. ст. при соблюдении рекомендаций по модификации образа жизни с предпочтительным стартом ИАПФ, БРА при наличии альбуминурии или с ИАПФ, БРА, блокаторов кальциевых каналов и/или тиазидных (тиазидоподобных) диуретиков при отсутствии альбуминурии;

- старт с комбинированной терапии ИАПФ или БРА с возможной комбинацией с блокаторами кальциевых каналов и/или тиазидными (тиазидоподобными) диуретиками;
- при недостижении цели добавляется комплементарный класс препаратов в адекватных дозах, т. е. назначается комбинация блокаторов РААС, блокаторов кальциевых каналов и/или тиазидных (тиазидоподобных) диуретиков с учетом переносимости и побочных эффектов;
- если при использовании комбинации препаратов 3 классов цель по АД не достигается, к лечению рекомендуется добавить антагонист альдостерона (спиронолактон, эплеренон) или гипотензивный препарат другого класса (альфа-адреноблокаторы, препараты центрального действия, ингибиторы ренина) (рис. 3, 4) [11].

Предпочтительное применение гипотензивных средств перед сном не рекомендуется для большинства пациентов. Следует помнить, что лечение ингибиторами АПФ или БРА может вызвать острое повреждение почек (ОПП) и гиперкалиемию, в то время как использование диуретиков может явиться причиной гипо- либо гиперкалиемии (в зависимости от механизма действия) и ОПП. Эти факты определяют целесообразность контроля уровней креатинина и калия в сыворотке крови во время



* коэффициент альбуминурия/креатинин – 30–299 мг/г креатинина

** дигидропиридиновые БКК

*** тиазидоподобные диуретики

Рис. 3. Старт гипотензивной терапии

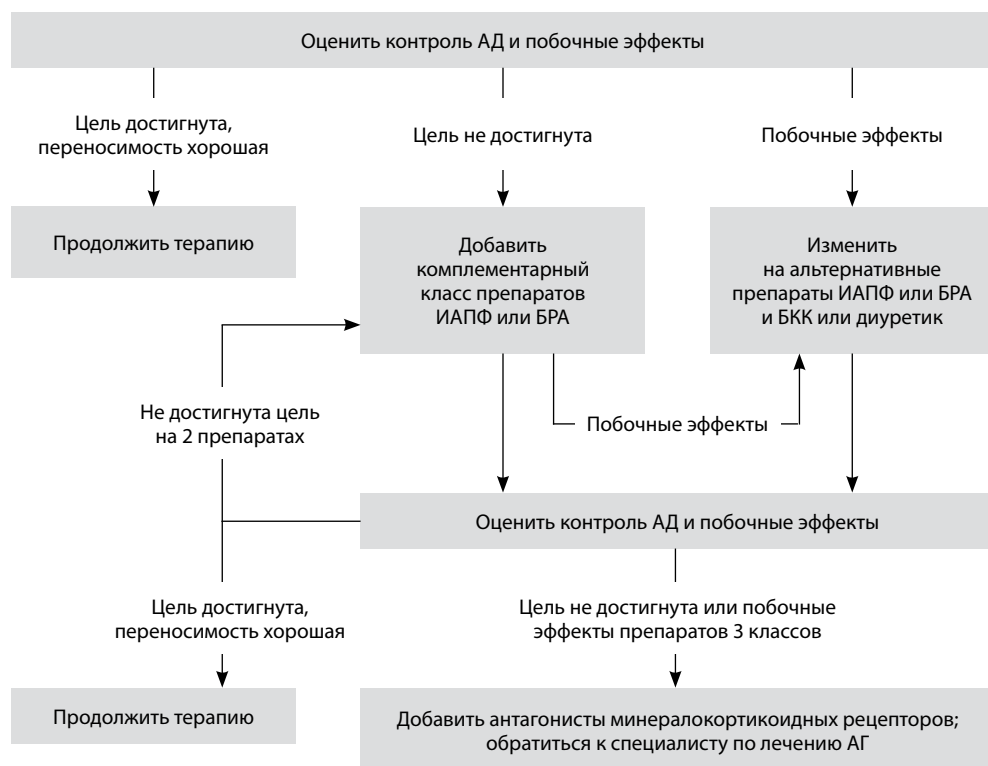


Рис. 4. Продолжение гипотензивной терапии

лечения блокаторами РААС или диуретиками, особенно у пациентов со сниженной клубочковой фильтрацией, которые имеют повышенный риск гиперкалиемии и ОПП.

Традиционно блокаторы РААС рассматривались в качестве средств, предупреждающих развитие нефропатии. В настоящее время ИАПФ или БРА не рекомендованы для первичной профилактики ХБП при СД при нормальных АД, СКФ и экскреции альбумина и коэффициента экскреции альбумин-креатинин (<30 мг/г креатинина) и строго показаны при повышении коэффициента экскреции альбумин-креатинин ≥ 300 мг/г креатинина и/или СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

Использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов для лечения резистентной АГ обосновано:

- развитием вторичного гиперальдостеронизма при резистентной АГ за счет развития гипоксии почек;
- снижением альбуминурии и фиброза почек;
- наличием кардиоваскулярных бенефиций.

Однако добавление антагониста минералокортикоидных рецепторов к режиму, включающему ИАПФ или БРА, может увеличить риск гиперкалиемии, что определяет важность регулярного мониторинга уровня креатинина и калия в сыворотке крови.

Препаратами первого выбора для коррекции АГ при СД, как указано выше, являются блокаторы РААС, обладающие эффектами «класса» препаратов. Тем не менее, различия между представителями класса существуют. Они обусловлены некоторыми особенностями фармакокинетики, их разделением на препараты, являющиеся непосредственно «лекарством» и «пролекарством». Для реализации действия большинства ИАПФ (кроме каптоприла и лизиноприла, которые могут быть отнесены к активным препаратам, т. е. «лекарствам») необходимо образование в печени активных метаболитов, которое может нарушаться у пациентов с нарушениями функции печени. Каптоприл прочно занимает место препарата, назначаемого для купирования подъема АД, что обусловлено длительностью его действия и неудобством 2–3-кратного приема в течение дня при необходимости постоянного лечения АГ. В качестве альтернативного препарата ИАПФ рассматриваются другие препараты, например, лизиноприл, который не связывается с другими белками сыворотки крови, что позволяет избежать лекарственных взаимодействий и риска передозировки у пациентов с гипоальбуминемией, и который остается самым часто назначаемым гипотензивным лекарственным средством по результатам анализа наиболее часто назначаемых лекарственных средств в США по итогам 2021 года, что косвенно свидетельствует о его эффективности и безопасности. Эффективность использования лизиноприла при СД доказана в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании EUCLID, в котором продемонстрировано снижение микроальбуминурии и риска ретинопатии [18]. Аналогичные результаты продемонстрированы при использовании БРА, например, лозартана. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании RENAAL, проведенном на когорте из 1513 пациентов с СД, осложненным нефропатией, продемонстрировано снижение:

- первичной почечной конечной точки (удвоение уровня креатинина плазмы, развитие терминальной стадии заболевания почек или смерть) на 16%, снижения риска развития терминальной ХБП – на 28%;
 - риска первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 32%;
 - уровня протеинурии в среднем на 34,3% [19].
- Дополнительными преимуществами БРА являются:
- потенциал воздействия на сохранность когнитивной функции по сравнению с бета-блокаторами, диуретиками и ИАПФ [20];
 - снижение риска развития мозгового инсульта при сопоставимых результатах снижения общей, сердечно-сосудистой смертности и смертности от инфаркта миокарда при использовании ИАПФ [21];
 - уменьшение уровня мочевой кислоты за счет урикозурии и уменьшения постсекреторной реабсорбции мочевой кислоты в почках при использовании лозартана [22].

При СД высока потребность в использовании комбинированной гипотензивной терапии, что подтверждается многочисленными наблюдениями. Если по данным UKPDS 38 назначение 3 и более препаратов понадобилось 31% пациентов, то в исследовании LIFE число пациентов, нуждающихся в комбинированной гипотензивной терапии, достигало 92%, что обосновывает целесообразность комбинированной терапии, в том числе с использованием фиксированных комбинаций [23]. Доступность фиксированных комбинаций на основе ИАПФ, БРА, диуретиков, блокаторов

кальциевых каналов позволяет не только выбрать оптимальную комбинацию с учетом индивидуальных потребностей пациента, но и улучшить комплаентность по использованию лекарственных средств.

Контроль АД должен осуществляться ежедневно в домашних условиях, при каждом посещении врача, а также рекомендуется суточное мониторирование АД для подбора и коррекции терапии. Также следует иметь в виду, что современные глюкозоснижающие препараты АР ГПП 1 и ИНКГТГ обладают гипотензивным действием, что может потребовать коррекции терапии. Особое внимание рекомендуется уделить потенциальной отмене диуретиков при назначении ИНКГТГ2.

Коррекция дислипидемии

Метаанализ наблюдений за 18 686 пациентами с СД свидетельствует о том, что статин-индуцированное снижение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 1,0 ммоль/л ассоциировано с 9%-ным снижением смертности от всех причин и сокращением на 21% заболеваемости основными сердечно-сосудистыми заболеваниями при СД 1 и 2 [24]. Эти факты имеют принципиальное значение с позиций оценки КВР, приведенных в табл. 1. Определение категорий КВР является важным, так как лежит в основе определения целевых критериев показателей липидограммы, главным из которых является ХС ЛПНП. В табл. 2 приведены целевые уровни показателей липидов для пациентов с СД.

Таблица 2
Целевые уровни показателей липидного обмена при СД
Table 2
Target levels of lipid metabolism indicators in DM

Показатели	Целевые значения, ммоль/л	
	Мужчины	Женщины
Общий холестерин	<4,5	
ХС ЛПНП	<2,6 при умеренном риске; <1,8 у лиц с ИБС и/или ХБП 3а и более, т. е. высоком риске; <1,4 ммоль/л или снижение на 50% при очень высоком риске	
ХС ЛПВП	>1,0	>1,2
Триглицериды	<1,7	

Таблица 3
Рекомендуемые дозы статинов при высокоинтенсивной и умеренно интенсивной терапии [2]
Table 3
Recommended doses of statins in high-intensity and moderately intensive therapy [2]

Высокоинтенсивная терапия (снижение ХС ЛПНП более 50%)	Умеренно интенсивная терапия (снижение ХС ЛПНП от 30 до 50%)
Розувастатин 20–40 мг Аторвастатин 40–80 мг	Розувастатин 5–10 мг Аторвастатин 10–20 мг Симвастатин 20–40 мг Правастатин 40–80 мг Ловастатин 40 мг Флувастатин XL 80 мг Питавастатин 2–4 мг

Повышение КВР при СД определило введение понятия экстремального КВР, которое характеризуется вторым сердечно-сосудистым событием в течение 2 лет, не обязательно того же типа, что и первое, при поддержании ХС ЛПНП менее 1,5 ммоль/л. Для этой категории рекомендованы целевой уровень ХС ЛПНП менее 1,0 ммоль/л или максимально переносимая доза статинов [25].

Очевидно, что модификация образа жизни является важной опцией при ведении пациентов с СД 2-го типа, но наличие критериев высокого или очень высокого риска определяет облигатность использования лекарственной терапии. Препаратами первого выбора являются статины. Рекомендуемые дозы статинов при высокоинтенсивной и умеренно интенсивной терапии приведены в табл. 3.

Тактика ведения различных категорий пациентов с целью первичной профилактики включает:

- для пациентов в возрасте 40–75 лет без АСКВЗ – использование терапии статинами умеренной интенсивности в дополнение к модификации образа жизни;
- для пациентов в возрасте 20–39 лет с дополнительными факторами риска АСКВЗ может быть разумным начать терапию статинами в дополнение к модификации образа жизни;
- у пациентов более высокого риска, особенно с множественными факторами риска АСКВЗ или в возрасте 50–70 лет, целесообразно использовать высокоинтенсивную терапию статинами;
- у взрослых с 10-летним риском АСКВЗ, составляющим 20% или выше, целесообразно добавить эзетимиб к максимально переносимой терапии статинами для снижения уровня холестерина ЛПНП на 50% или более.

При планировании вторичной профилактики:

- всем пациентам, независимо от возраста, при наличии АСКВЗ должна быть рекомендована высокоинтенсивная терапия статинами в качестве облигатной добавки к модификации образа жизни;
- пациентам с очень высоким КВР рекомендуется максимально переносимая доза статина и рассмотрение возможности добавления дополнительной терапии, снижающей уровень ЛПНП (такой как эзетимиб или ингибитор PCSK9);
- для пациентов, которые не переносят терапию статинами, обеспечивающую необходимую интенсивность, следует использовать максимально переносимую дозу;
- у пациентов в возрасте >75 лет, получающих терапию статинами, прерывание терапии не рекомендуется или инициация терапии после обсуждения потенциальных преимуществ и рисков.

Оптимально рекомендуемые статины – аторвастатин и розувастатин, так как именно эти лекарственные средства показаны для высокоинтенсивной терапии, обеспечивающей снижение ХС ЛПНП до 30–49% от исходного уровня (табл. 4).

Терапия статинами в низких дозах обычно не рекомендуется пациентам с СД, так как не обеспечивает достижения целевых уровней ХС ЛПНП [26]. Для пациентов, которые не переносят необходимую рекомендованную дозу статинов, следует использовать максимально переносимую дозу.

В сравнительном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании SATURN (Study of Coronary Atheroma by intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) – исследовании статинов, используемых для высокоинтенсивной терапии, продемонстрированы преимущества розувастатина

Таблица 4
Потенциальное снижение ХС ЛПНП в зависимости от терапии [3]
Table 4
Potential reduction of low density lipoprotein cholesterol depending on therapy

Вид терапии	Снижение ХС ЛПНП
Статины средней интенсивности	До 30%
Статины высокой интенсивности	До 50%
Статины высокой интенсивности + эзетимиб	До 65%
PCSK9 ингибитор	До 60%
PCSK9 ингибитор + статины высокой интенсивности	До 75%
PCSK9 ингибитор + статины высокой интенсивности + эзетимиб	До 85%

(розувастатин 40 мг и аторвастатин 80 мг) на регресс коронарного атеросклероза у 1385 пациентов в течение 104 недель [27]. Сравнение влияния аторвастатина и розувастатина на объем атеромы по результатам ультразвукового исследования подтверждает большую степень регрессии атеромы при использовании розувастатина (табл. 5). Розувастатин – самый быстродействующий статин, его терапевтический эффект проявляется в течение 1 недели от начала терапии и через 2 недели лечения составляет 90% от максимально возможного эффекта. Быстродействие статина играет большую роль в случаях, когда необходимо быстро снизить уровень ХС ЛПНП и стабилизировать бляшку (например, при остром коронарном синдроме). Важным преимуществом этого лекарственного средства является то, что только 10% его метаболизируется в печени. Его мишенью является не система изоферментов цитохрома P450, а только P2C9, что приводит к минимуму клинически значимых лекарственных взаимодействий и минимальному воздействию на уровни трансаминаз и креатинфосфокиназы.

Наличие многочисленных генерических препаратов розувастатина определяет актуальность результатов наблюдательного исследования TIGER (Testing the Anti-Lipid Properties of Rosuvastatin), в котором доказана эффективность и безопасность генерического розувастатина. Назначение препарата в адекватных терапевтических дозах сопровождалось нормализацией показателей липидного профиля и С-реактивного белка у пациентов с СД типа 2 [28].

Таблица 5
Результаты сравнения влияния аторвастатина и розувастатина на объем атеромы по данным исследования SATURN
Table 5
The results of comparing the effect of atorvastatin and rosuvastatin on the volume of atheroma, according to the SATURN study

Показатель	Аторвастатин	Розувастатин
ХС ЛПНП	Снизился	Снизился
Повышение ХС ЛПВП	Недостаточно	Недостаточно
Снижение % объема атеромы	0,99%	1,22%
Общий объем атеромы	-4,42 мм ³	-6,39 мм ³
Количество пациентов с регрессией % атеромы	63,2%	68,5%
Количество пациентов с регрессией общего объема атеромы	64,7%	71,3%

При назначении статинов следует помнить, что они не только оказывают липид-снижающее действие, но также обладают плеiotропными эффектами, которые определяют их комплексную эффективность с позиций предупреждения КВР. Доказано, что статины оказывают антиишемическое действие, влияние на дисфункцию эндотелия, факторы воспаления, проявления оксидативного стресса, обеспечивают повышение стабильности атеросклеротических бляшек, активацию макрофагов и ингибирование тромбогенной реакции. Многие из этих плеiotропных эффектов опосредованы ингибированием изопреноидов, которые служат липидными связями для внутриклеточных сигнальных молекул, что может играть важную роль в опосредовании плеiotропных эффектов статинов. В качестве дискуссионных плеiotропных влияний статинов обсуждается вероятность снижения риска инсульта, остеопороза и переломов костей, снижение насыщения желчи холестерином и растворение холестериновых камней, антиаритмическое действие [29, 30]. Тем не менее, использование статинов ассоциируется с развитием трансаминатов, миопатического синдрома, потенциальным влиянием на когнитивную функцию, что снижает приверженность терапии.

Несмотря на многочисленные данные, подтверждающие наличие гипертриглицеридемии при СД, последние исследования не подтверждают пользу снижения триглицеридов с целью минимизации КВР [31, 32].

Концепция, сформулированная в рекомендациях по ведению дислипидемии для снижения КВР Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом атеросклероза, включает:

- раннюю инициацию терапии с целью минимизации времени «выдержки» для предупреждения формирования повреждений сосудов;
- агрессивное лечение с достижением целей по ХС ЛПНП;
- использование комбинированной терапии (добавление селективного ингибитора абсорбции холестерина эзетимиба или ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) распространяется на ведение пациентов с СД и поддерживается рекомендациями диабетологов [2, 10, 11, 26].

Дезагрегантная терапия

Существует спорный вопрос: нужна ли ацетилсалициловая кислота (АСК), необратимо ингибирующая циклооксигеназу-1 тромбоцитов и предотвращающая образование тромбоксана-2 – мощного индуктора агрегации тромбоцитов, для первичной профилактики при СД? В течение последних лет отношение к применению АСК пересмотрено, что явилось результатом нескольких исследований по сопоставлению соотношения польза/риск в общей популяции и при СД [33, 34]. В исследовании ASCEND были включены пациенты с СД 2-го типа без сердечно-сосудистых заболеваний, которые наблюдались в среднем 7,4 года. На протяжении всего периода наблюдения частота серьезных сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака, смерть от любой сосудистой причины) была меньше в группе аспирина, по сравнению с плацебо (658 участников [8,5%] vs 743 [9,6%]; относительный риск, 0,88; 95% CI, 0,79–0,97; P=0,01). При этом частота серьезных геморрагических событий в группе аспирина была значительно выше за счет гастроинтестинальных и экстрачерепных кровотечений, что нивелировало пользу [34]. В метаанализе 13 исследований, в которых рандомизировалось 164 225 участников

с периодом наблюдения 1 050 511 пациенто-лет, прием АСК был связан с повышенным риском серьезных кровотечений по сравнению с отсутствием аспирина (23,1 на 10 000 лет жизни с аспирином и 16,4 на 10 000 лет жизни без аспирина) [35]. Эта информация явилась основой для обсуждения с пациентами аспирина для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий и кровотечений. В результате сформулирована позиция, которая определяет ограничения использования АСК для первичной профилактики патологии.

Американская диабетическая ассоциация рекомендует использование АСК в дозе 75–162 мг/сут в качестве альтернативного варианта пациентам в возрасте старше 50 лет или при наличии 1 дополнительного фактора риска при отсутствии риска кровотечения [11]. Аналогичный подход определен консенсусом Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета, которые не рекомендуют назначение АСК при умеренном, но рассматривают возможность назначения при высоком и очень высоком КВР для первичной профилактики с учетом противопоказаний [2, 10]. Одновременное применение ингибитора протонной помпы рекомендуется пациентам, получающим АСК с целью минимизации риска желудочно-кишечного кровотечения.

При выборе тактики вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий после перенесенного острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда или реваскуляризации АСК является основой антитромботической терапии. В качестве альтернативного варианта может быть рассмотрен клопидогрел, который предпочтителен при наличии заболеваний периферических артерий [36]. С невысокой степенью доказательности АСК может быть рассмотрена у пациентов без инфаркта миокарда и реваскуляризации при подтвержденной при визуализации с использованием оценки коронарного кальция ишемической болезни сердца. У бессимптомных пациентов рутинный скрининг на ишемическую болезнь сердца не рекомендуется, поскольку он не улучшает исходы до тех пор, пока не будут устранены факторы риска АСКВЗ. В то же время рекомендуется рассмотреть возможность обследования на ишемическую болезнь сердца при наличии любого из следующих признаков: атипичных сердечных симптомов (например, необъяснимой одышки, дискомфорта в груди); признаков или симптомов сопутствующего сосудистого заболевания, транзиторной ишемической атаки, инсульта, хромоты или заболевания периферических артерий; аномалий электрокардиограммы (например, Q-волны). Двойная терапия (АСК в сочетании с клопидогрелем) рекомендована при высоком ишемическом риске.

Эксперты Американской диабетической ассоциации указывают на целесообразность применения клопидогрела пациентам с АСКВЗ и непереносимостью АСК. Двойная антитромбоцитарная терапия (с использованием низких доз аспирина и P2Y₁₂-ингибиторов) обоснована в течение года после острого коронарного синдрома и может иметь преимущества после этого периода. Длительную двойную антитромбоцитарную терапию следует рассматривать для пациентов с предшествующим коронарным вмешательством, высоким ишемическим риском и низким риском кровотечения с целью предотвращения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Комбинированную терапию АСК и ривароксабаном в низких дозах следует рассматривать пациентам со стабильным заболеванием коронарных и/или периферических артерий и низким риском кровотечений для предотвращения серьезных побочных эффектов со стороны конечностей и сердечно-сосудистой системы [11].

Снижение массы тела

СД 2-го типа – заболевание, ассоциированное с избыточной массой тела или ожирением, которые определяют повышение КВР за счет увеличения риска инсульта, дислипидемии, АГ, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца. Снижение (нормализация) массы тела позитивно сказывается на уровне гликемии, АД, липидном профиле и других негативных проявлениях ожирения. Снижение массы тела сопровождается снижением уровня триглицеридов на 3–10%; HbA1c на 3–15%; гликемии и АД – на 5–15% [37–39]. Приведенные факты определяют бесспорную актуальность целенаправленного снижения массы с анализом рационального питания и физической активности. Последние рекомендации по ведению пациентов с СД 2-го типа для достижения оптимального гликемического контроля заболевания и снижения КВР определяют необходимость физической активности не менее 150 минут в неделю (рекомендуется нагрузка средней интенсивности для улучшения метаболического профиля и минимизации саркопении); упражнений на сопротивление для улучшения чувствительности к инсулину; ограниченного сидения (каждые 30 мин. движение); адекватного сна (более 8 часов и менее 6 часов негативно влияют на HbA1c) [40].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Максимальное снижение КВР при СД может быть обеспечено комплексным подходом, обеспечивающим мультифакториальные эффекты с достижением целевых показателей глюкометаболического контроля, АД и уровня ХС ЛПНП. Этот постулат подтвержден несколькими исследованиями по оценке мультифакториальной интервенции при СД 2. Наиболее известным из них является исследование STENO-2, в котором на основании долгосрочного воздействия усиленного многофакторного вмешательства в течение 7,8 года было показано, что пациенты в группе интенсивной мультифакториальной терапии прожили в среднем на 7,9 года дольше, чем пациенты в группе традиционной терапии. Медиана времени до первого сердечно-сосудистого события после рандомизации была на 8,1 года больше в группе интенсивной мультифакториальной терапии [41]. Наиболее масштабным является исследование, проведенное в Японии (J-DOIT3), включающее наблюдение за 2542 пациентами в течение 8,5 года, результаты которого свидетельствуют о потенциальной пользе усиленного мультифакториального вмешательства для профилактики цереброваскулярных событий СД 2.

Таким образом, для снижения КВР при СД 2 рекомендовано:

- модификация образа жизни и снижение массы тела;
- выбор оптимальной глюкозоснижающей терапии, обеспечивающей достижение и поддержание целевых уровней гликемического контроля и основанной на первоочередном использовании АР ГПП1 и ИНКГТ2;
- обеспечение нормальных показателей АД;
- достижение и поддержание целевых показателей ХС ЛПНП в зависимости от степени КВР;
- дифференцированное использование антиагрегантной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E., Kaptoge S., Wormser D. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA*. 2015;314(1):52–60.
2. Cosentino F, Grant P.J., Aboyans V. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323.
3. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337.
4. Preiss D., Ray K.K. Intensive glucose lowering treatment in type 2 diabetes. *British Medical Journal*. 2011;343:d4243.
5. Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753–2786.
6. Nauck M.A., Quast D.R., Wefers J., Meier J.J. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102
7. Perkovic V., Heerspink H.L., Chalmers J. ADVANCE Collaborative Group. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2013;83(3):517–523.
8. Lim L.L., Lau E.S., Cheung J.T.K. Real-world usage of sulphonylureas in Asian patients with type 2 diabetes using the Joint Asia Diabetes Evaluation (JADE) register. *Diabetes, Obesity & Metab*. 2022. Available at: <https://doi.org/10.1111/dom.14865>
9. Emdin C.A., Rahimi K., Neal B. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603615.
10. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323.
11. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022 American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):144–174.
12. Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *NEJM*. 2001;344:3–10.
13. Bangalore S., Fakhri R., Toklu B., Messerli F.H. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2016;352:i438.
14. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*. 2016;387:957–967.
15. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201–207.
16. Nazarzadeh M., Bidel Z., Canoy D. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398(10313):803–1810.
17. Tanner M. Antihypertensive drugs reduced risk for new-onset type 2 diabetes; effect varies by antihypertensive class. *Ann Intern Med*. 2022;175(4):JC44. doi: 10.7326/J22-0018
18. Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M. The EUCLID Study Group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet*. 1997;349(9068):1787–1792.
19. Brenner B.M., Coper M.E., de Zeeuw D. RENAAL Study Investigators Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *NEJM*. 2001;345(12):861–869.
20. Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(6):1073–1082.
21. Reboldi G., Gentile G., Angeli F. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens*. 2011;29(7):1253–1269.
22. Alderman M.H., Kjeldsen S.E., Julius S. for the LIFE Study Group The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004;65(3):1041–1049.
23. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326(7404):1427–1431.
24. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney P.M., Blackwell L., Collins R. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117–125.
25. Chazova I., Shestakova M., Zhermakova YU. Eurasian recommendations for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in patients with diabetes and prediabetes. *Eurasian Heart Journal*. 2021;2:6–61.
26. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188.
27. Nicholls S.J., Borgman M., Nissen S.E. Impact of statins on progression of atherosclerosis: rationale and design of SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin). *Curr Med Res Opin*. 2011;27(6):1119–1129.
28. Kékes E., Császár A. Testing the anti-lipid properties of rosuvastatin – a non-interventional, observational clinical study (TIGER). *Cardiologia Hungarica*. 2012;42:61–67.
29. Liao J.K., Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:89–118.
30. Oesterle A., Laufs U., Liao J.K. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circulation Research*. 2017;120:229–243.
31. Das Pradhan A., Glynn R.J., Fruchart J.-C. for the PROMINENT Investigators Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *NEJM*. 2022;387:1923–1934.
32. Virani S.S. The Fibrates Story – A Tepid End to a PROMINENT Drug. *NEJM*. 2022;387(21):1991–1992. doi: 10.1056/NEJMe221320
33. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R. ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036–1046.
34. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L., Mafham M., Wallendszus K. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *NEJM*. 2018;379(16):1529–1539.
35. Zheng S.L., Roddick A.J. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019;321(3):277–287.

36. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477.
37. Cefalu W.T., Bray G.A., Home P.D. Advances in the Science, Treatment, and Prevention of the Disease of Obesity. *Diabetes Care.* 2015;38:1567–1582.
38. Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract.* 2016;22 (Suppl 3):1–203.
39. Lean M.E., Leslie W.S., Barnes A.C. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018;391(10120):541–551.
40. Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022;65(12):1925–1966.
41. Gæde P., Oellgaard J., Carstensen B. 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.* 2016;59(11):2298–2307.
42. Ueki K., Sasako T., Okazaki Y. J-DOIT3 Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):951–964.