

**А.В. Бильченко, Л.Ф. Матюха**

*Бильченко Александр Викторович — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе Харьковской медицинской академии последипломного образования (ХМАПО), профессор кафедры терапии и нефрологии ХМАПО, руководитель научно-исследовательской лаборатории клинической фармакологии ХМАПО*

*Матюха Лариса Федоровна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой семейной медицины и амбулаторно-поликлинической помощи Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Общая практика — семейная медицина»*

# Как предупредить сердечно-сосудистые катастрофы у больных сахарным диабетом?

## Сахарный диабет и сердечно-сосудистый риск

Согласно определению Американской диабетической ассоциации, сахарный диабет (СД) — группа метаболических заболеваний, характеризующаяся гипергликемией в результате дефекта секреции инсулина, действия инсулина или обоих факторов. Хроническая гипергликемия при СД ассоциирована с долгосрочным повреждением, дисфункцией или недостаточностью различных органов, особенно органа зрения, почек, нервной и сердечно-сосудистой системы (American Diabetes Association, 2010).

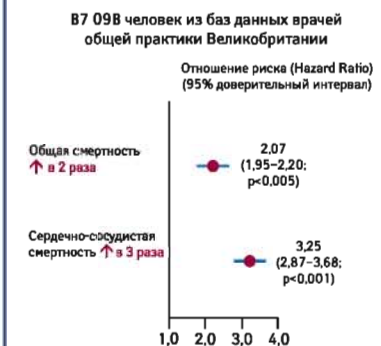
СД представляет собой значительную медико-социальную проблему, особенно с учетом прогнозов экспертов в отношении повышения его распространенности. За последние 10 лет число лиц с абдоминальным ожирением в Северной Америке увеличилось в 2 раза, что привело к соответствующему росту распространенности инсулинорезистентности и СД 2-го типа

и появлению термина «метаболическая катастрофа». Если количество больных СД в европейской популяции в соответствии с современными критериями (табл. 1) составляет ≈8%, то лиц с «предиабетом» — еще 20%. Это означает, что почти у каждого 3-го жителя Европы имеются нарушения углеводного обмена, приводящие к повышению сердечно-сосудистого риска.

Скрининг на наличие СД должен проводиться у всех взрослых лиц с избыточной массой тела (индекс массы тела  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) с наличием дополнительных факторов риска (низкая физическая активность; СД у родителей; женщинам, родившим ребенка с большой массой тела; наличие артериальной гипертензии (АГ); нарушение толерантности к глюкозе или гликемии натощак в любом предыдущем тесте; наличие сердечно-сосудистых заболеваний). При отсутствии факторов риска тестирование должно быть проведено лицам в возрасте 45 лет. При отрицательном результате дальнейшего тестирование проводят 1 раз в 3 года (American Diabetes Association, 2010).

Вследствие того, что макрососудистые осложнения СД развиваются раньше, чем микрососудистые, 75–80% больных СД умирают от сердечно-сосудистых катастроф. У больных СД риск смерти от всех причин повышается в 2 раза, а от сердечно-сосудистых — в 3 раза (рис. 1). Риск смерти выше у женщин с СД по сравнению с мужчинами и у больных моложе 55 лет по сравнению со старшими. Повышение смертности приводит к уменьшению продолжительности жизни больных СД на 12–14 лет (Taylor K.S. et al., 2013).

**Рис. 1**



Влияние СД на общую и сердечно-сосудистую смертность (по: Taylor K.S. et al., 2013)

СД рассматривают с точки зрения кардиоваскулярного риска как «эквивалент» ишемической болезни сердца (ИБС), хотя такое сравнение не совсем корректно, поскольку смертность у женщин с СД значительно выше, чем при наличии сердечно-сосудистого заболевания, а у мужчин ниже (Lee C. et al., 2012).

Наличие СД значительно повышает также риск развития инсульта. Анализ данных о 698 782 пациентах, участвовавших в 102 проспективных исследованиях, показал повышение риска ишемиче-

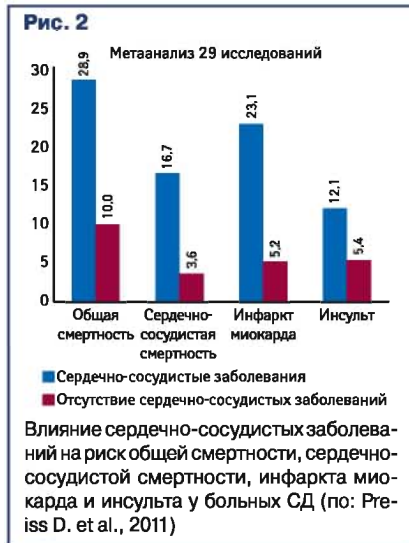
**Таблица 1** Варианты нарушений углеводного обмена

Нарушение углеводного обмена	Показатель
Резистентность периферических тканей к инсулину	Индекс HOMA* $>3,0$ Окружность талии у мужчин $>102$ см и у женщин $>88$ см
Нарушение гликемии натощак	Уровень глюкозы: в плазме крови натощак 5,6–6,9 ммоль/л после нагрузочной пробы** $<7,8$ ммоль/л
Нарушение толерантности к глюкозе	Уровень глюкозы: в плазме крови натощак 5,6–6,9 ммоль/л после нагрузочной пробы 7,8–11,0 ммоль/л
СД	Уровень глюкозы: в плазме крови натощак $>7,0$ ммоль/л после нагрузочной пробы $>11,0$ ммоль/л HbA1c $>6,5\%$ При наличии симптомов уровень глюкозы в плазме крови при любом случайном анализе $>11,0$ ммоль/л

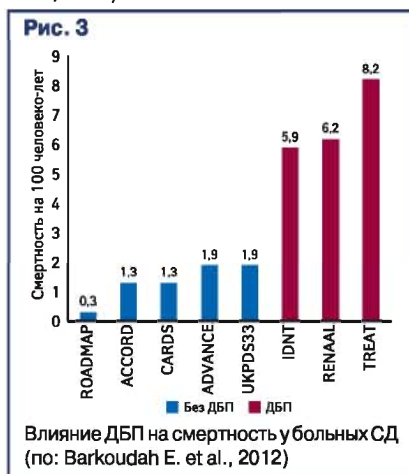
\*HOMA — Homeostasis Model Assessment of insulin resistance. \*\*Здесь и далее: в соответствии с протоколом Всемирной организации здравоохранения — 75 г глюкозы, растворенной в 200 мл воды. \*\*\*Здесь и далее: HbA1c (glycated hemoglobin) — гликозилированный гемоглобин.

ского инсульта в 2,27 раза, геморрагического инсульта — на 56% (Emerging Risk Factors Collaboration et al., 2010). Кроме того, СД усугубляет когнитивные нарушения после перенесенного инсульта, повышает риск смерти и повторного инсульта (Jia Q. et al., 2011; Klopflach M. et al., 2012).

Определены больные СД наиболее высокого сердечно-сосудистого риска. В метаанализе 29 крупных рандомизированных исследований выделены два фактора, определяющие наиболее высокий риск у больных СД: наличие сердечно-сосудистых заболеваний или диабетической болезни почек (ДБП). При наличии сердечно-сосудистого заболевания общая смертность дополнительно повышается в 3 раза, сердечно-сосудистая — в 5 раз, частота развития инфаркта миокарда — в 4 раза, инсульта — в 2 раза (рис. 2) (Preiss D. et al., 2011).



В крупных рандомизированных исследованиях, участниками которых были пациенты с ДБП, смертность в 3,5–4 раза превышала таковую в исследованиях больных СД без ДБП (рис. 3) (Barkoudah E. et al., 2012).



В связи с этим терапия больных СД направлена в первую очередь на предотвращение кардиоваскулярных катастроф и во вторую — на профилактику микровазкулярных осложнений (рис. 4).

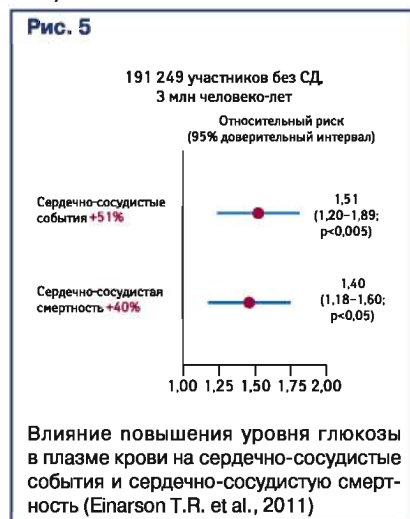


Краеугольным камнем терапии больных СД является адекватный контроль гликемии.

### Контроль гликемии

Роль контроля гликемии в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий у больных СД изучается более 20 лет. Установлена линейная связь между сердечно-сосудистым риском и уровнем гликемии, при этом постпрандиальный (постнагрузочный) уровень глюкозы имеет большее прогностическое значение в отношении сердечно-сосудистого риска, нежели гликемия натощак. Повышение постпрандиального уровня глюкозы в плазме крови при нормальном уровне натощак свидетельствует о высоком сердечно-сосудистом риске (Authors/Task Force Members et al., 2013).

Метаанализ 36 исследований с участием 191 249 больных без СД с общим периодом наблюдения 3 млн человеко-лет показал, что повышение уровня глюкозы в плазме крови приводит к повышению риска сердечно-сосудистых катастроф на 51% и сердечно-сосудистой смертности — на 40% (рис. 5) (Einarson T.R. et al., 2011).



Совместные Рекомендации Американской диабетической ассоциации/Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes — ADA/EASD) по конт-

ролю гликемии у больных СД 2-го типа содержат следующие основные принципы:

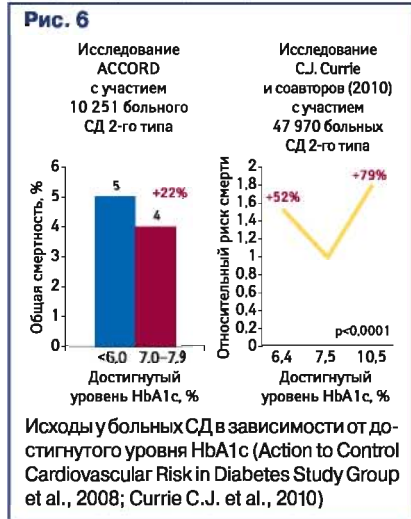
1. Целевой уровень гликемии и терапия должны быть индивидуализированы.
2. Диета, физические нагрузки и обучение больных являются основой терапии.
3. Метформин является препаратом первого ряда при отсутствии противопоказаний к его применению.
4. Комбинированная терапия с дополнительным применением 1–2 пероральных или парентеральных препаратов целесообразна с целью минимизации по возможности числа побочных эффектов.
5. В конечном итоге многие больные нуждаются в назначении инсулина, в том числе в комбинации с другими препаратами, для контроля гликемии.
6. Все решения по возможности следует принимать совместно с больным, учитывая ее/его предпочтения, потребности и возможности.
7. Основным направлением терапии должно быть максимально возможное снижение сердечно-сосудистого риска (Inzucchi S.E. et al., 2012).

Целевой уровень гликемии у больных СД 2-го типа зависит от длительности заболевания, возраста пациента и сопутствующих заболеваний, прежде всего, сердечно-сосудистых:

- У большинства пациентов рекомендуется снижать уровень HbA1c <7,0% с целью уменьшения микрососудистых поражений. Это может быть достигнуто при среднем уровне глюкозы в плазме крови ≈8,3–8,9 ммоль/л; оптимальным считается уровень гликемии натощак <7,2 ммоль/л и постпрандиальный <10 ммоль/л.
- У лиц молодого возраста с коротким анамнезом заболевания и отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний рекомендованный уровень HbA1c составляет 6,0–6,5%, если его можно достичь без значительной гипогликемии и побочных эффектов.
- У лиц пожилого возраста с эпизодами тяжелой гипогликемии, тяжелыми осложнениями и сопутствующими заболеваниями рекомендованный уровень HbA1c составляет 7,5–8,0% или даже выше (Inzucchi S.E. et al., 2012).

Рекомендации в отношении целевого уровня гликемии основываются прежде всего на данных исследований ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preaction and Diabetes MR Controlled Evaluation). В исследовании ACCORD с участием 10 251 больного с исходным уровнем HbA1c 8,1% у половины пациентов группы интенсивной терапии достигнуто снижение уровня HbA1c <6,0%, в то время как в группе стандартной терапии уровень HbA1c составлял 7,0–7,9%. Более интенсивный контроль гликемии привел к повышению общей смертности на 22% (рис. 6) (Action

to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group et al., 2008).



Одновременно опубликованы данные исследования ADVANCE с участием 11 140 больных СД 2-го типа, согласно которым интенсивный контроль гликемии со снижением уровня HbA1c <6,5% не привел к большему снижению частоты макрососудистых событий, сердечно-сосудистой и общей смертности (ADVANCE Collaborative Group et al., 2008).

Данные, полученные в ретроспективном когортном исследовании по оценке лечения больных СД 2-го типа, показали, что уровень HbA1c 7,5% ассоциирован с минимальным риском смерти, а при снижении уровня HbA1c до 6,4% риск смерти повышается на 52% (см. рис. 6) (Currie C.J. et al., 2010).

Алгоритм подбора антигипергликемических препаратов определяется исходным уровнем HbA1c. Предложен следующий алгоритм подбора начальной антигипергликемической терапии:

- При установлении диагноза СД у больных, выполняющих рекомендации, при уровне HbA1c, близком к целевому (<7,5%), терапию начинают с рекомендаций по изменению образа жизни на период 3–6 мес до принятия решения о начале фармакотерапии.
- При более высоких уровнях HbA1c терапию сразу начинают с применения антигипергликемических препаратов.
- Метформин является препаратом первого ряда при отсутствии противопоказаний к его применению. Ввиду частых побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта терапию следует начинать с низких доз препарата.
- При невозможности применения метформина могут быть применены другие пероральные препараты: глиптины (ингибиторы дипептидилпептидазы (dipeptidyl peptidase — DPP)-4) или пиоглитазон, или производные сульфонилмочевины/глиниды; при необходимости уменьшения массы тела — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида (glucagon-like peptide — GLP)-1 (Inzucchi S.E. et al., 2012).

Основой терапии при СД 2-го типа является соблюдение диеты, повышение физической активности и уменьшение

массы тела у больных с абдоминальным ожирением. При исходном уровне HbA1c >7,5% наряду с рекомендациями по изменению образа жизни терапию следует сразу начинать с применения антигипергликемических препаратов.

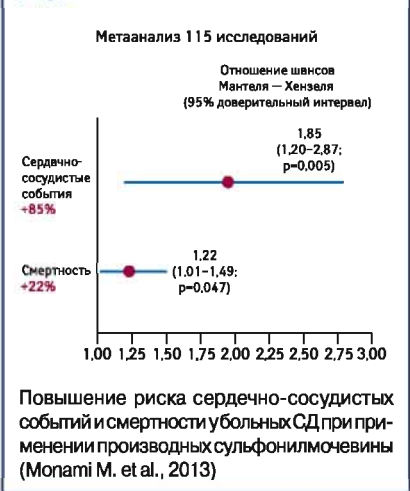
Препаратом первого ряда у всех больных, не имеющих противопоказаний, является метформин, прежде всего вследствие его способности снижать риск сердечно-сосудистых событий у больных СД и абдоминальным ожирением, по данным исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (Holman R.R. et al., 2008).

Применение некоторых антигипергликемических препаратов приводит к увеличению массы тела больных и связанному с этим росту инсулинорезистентности (Kahn S.E. et al., 2006). Показана также способность некоторых антигипергликемических препаратов, таких как производные сульфонилмочевины, розиглитазон и инсулин, повышать сердечно-сосудистый риск (Tzoulaki I. et al., 2009).

Это привело к решению Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) регистрировать новые препараты для лечения СД только после оценки их влияния на сердечно-сосудистый риск (FDA, 2009).

Так, по данным опубликованного недавно наиболее полного метаанализа, у больных СД применение производных сульфонилмочевины приводит к увеличению количества сердечно-сосудистых катастроф на 85%, инсульта в 4,5 раза при прямом сравнении с глиптинами (ингибиторами DPP-4) и достоверному повышению смертности на 22% по сравнению с другими антигипергликемическими препаратами (рис. 7) (Monami M. et al., 2013).

**Рис. 7**



Еще один метаанализ, в который вошли 33 исследования с участием 1 325 446 больных СД, подтвердил достоверное повышение сердечно-сосудистой смертности на 27% и риска развития сердечно-сосудистых событий на 10% при применении производных сульфонилмочевины по сравнению с другими антигипергликемическими препаратами (Phung O.J. et al., 2013).

Следует отметить существенные изменения в приоритетах применения пероральных антигипергликемических препаратов с акцентом на снижение сердечно-сосудистого риска (табл. 2) (Schwartz S.S., 2013).

### Контроль артериального давления

Контроль артериального давления (АД) является важным инструментом

**Таблица 2** Принципы подбора антигипергликемической терапии (Schwartz S.S., 2013)

Показатель	Тактика терапии
Фармакотерапия	<b>Шаг 1:</b> метформин (при наличии противопоказаний к его применению — глиптины (ингибиторы DPP-4) или пиоглитазон; агонисты рецепторов GLP-1, бромокриптин, ингибиторы альфа-глюкозидазы, колесевелам, меглитиниды или производные сульфонилмочевины). Начальная комбинированная терапия у больных с уровнем HbA1c >9% при установлении диагноза (обычно метформин и глиптины (ингибиторы DPP-4), агонисты рецепторов GLP-1, пиоглитазон, производные сульфонилмочевины или инсулин) <b>Шаг 2:</b> комбинированная терапия. Добавить глиптины (ингибиторы DPP-4) или агонисты рецепторов GLP-1, пиоглитазон, инсулин или производные сульфонилмочевины <b>Шаг 3:</b> комбинация 3 препаратов с или без применения инсулина
Снижение сердечно-сосудистого риска	Является основной задачей терапии Следует избегать применения препаратов, приводящих к гипогликемии и увеличению массы тела больного Учитывать появление данных о статистически значимом позитивном влиянии контроля гликемии на сердечно-сосудистый риск в некоторых исследованиях и метаанализах
Сопутствующая патология	ИБС: избегать применения производных сульфонилмочевины и инсулина ХСН: избегать применения тиазолидинов Метформин может быть применен при отсутствии тяжелой дисфункции левого желудочка, стабильном сердечно-сосудистом заболевании и нормальной функции почек

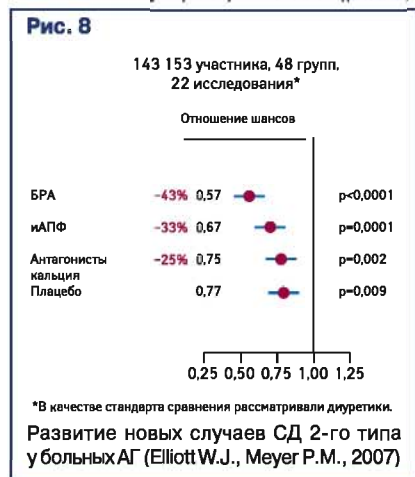
Здесь и далее: ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

**Таблица 3** Различия метаболических эффектов лозартана и рамиприла (Derosa G. et al., 2011)

Показатель	Лозартан	Рамиприл
САД, ДАД, высокочувствительный С-реактивный белок	Одинаково	Одинаково
Масса тела, индекс массы тела, уровень глюкозы в крови натощак, васпин	Не влияет	Не влияет
M-value, адипонектин, висфатин	Повышает	Не влияет
Резистин, ретинолсвязывающий белок-4, матриксная металлопротеиназа-2 и -9	Снижает	Не влияет

Здесь и далее: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

уменьшения количества сердечно-сосудистых катастроф у больных СД, однако не менее важно предотвратить развитие СД у больных АГ. Рекомендации по предотвращению развития СД у больных АГ основываются на данных классического метаанализа W. J. Elliott, P. M. Meyer (2007). Частота развития СД 2-го типа у больных АГ была на 25 и 33% ниже при применении антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) соответственно по сравнению с терапией диуретиками. Максимально снижали частоту развития СД 2-го типа у этих больных блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) — на 43% (рис. 8).



В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании G. Derosa и соавторов (2011) показаны различия во влиянии приема лозартана и рамиприла в течение 13 мес на факторы, определяющие развитие СД у больных АГ (табл. 3). Результаты этого исследования дали патогенетическое объяснение выявленной по данным рандомизированных клинических исследований большей эффективности БРА в предотвращении развития СД у больных АГ.

Примерно у половины больных СД диагностируют АГ на основании офисного измерения уровня АД, при этом у них чаще выявляют АГ «белого халата» и «замаскированную» АГ. «Замаскированную» АГ, то есть нормальный уровень АД при офисном и повышенный — при амбулаторном измерении, чаще в ночное время, достаточно редко выявляют в клинической практике, поскольку это требует проведения всем больным СД амбулаторного мониторинга уровня АД.

По данным популяционного исследования, основанного на анализе данных 9691 человека из баз данных 11 стран, которым проведено амбулаторное мониторирование АД, «замаскированная» АГ значительно чаще выявлена у нормотензивных больных СД (около 30%). Риск кардиоваскулярных событий в течение 11 лет наблюдения у этих пациентов сопоставим с таковым у больных АГ 1-й ст. (Franklin S.S. et al., 2013).

Антигипертензивная терапия у больных СД рекомендована при уровне САД  $\geq 140$  мм рт. ст. С учетом того, что кардиоваскулярный риск при «замаскированной»

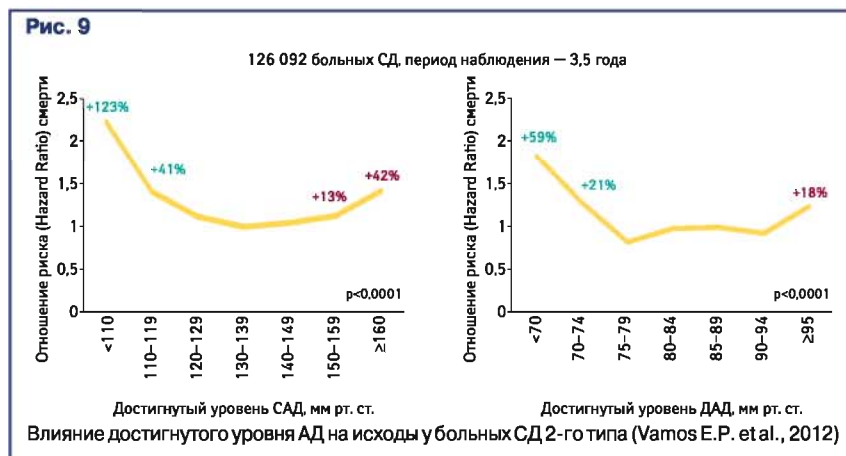
АГ такой же, как при АГ 1-й ст., в рекомендациях ESH/ESC 2013 г. предложено при ее выявлении начинать аналогичную терапию (табл. 4).

В отличие от «замаскированной» АГ, пациентам с АГ «белого халата» не рекомендована антигипертензивная терапия, также как и больным с высоким нормальным АД (Mancia G. et al., 2013). Однако у больных АГ «белого халата» и СД 2-го типа при наличии других факторов риска или поражения органов-мишеней может быть начата фармакотерапия антигипертензивными препаратами.

В рекомендациях ESH/ESC по лечению больных АГ (2013) изменены целевые уровни АД у пациентов с СД. У взрослых больных СД с офисным САД  $\geq 140$  мм рт. ст. настоятельно рекомендуется начинать терапию антигипертензивными препаратами с достижением целевых уровней САД  $< 140$  мм рт. ст. и ДАД  $< 85$  мм рт. ст. (Mancia G. et al., 2013). Оптимальным для больных СД, по данным исследований, является уровень САД 130–139 мм рт. ст., ДАД — 80–84 мм рт. ст. Данная рекомендация основывается на отсутствии доказательной базы в отношении пользы для больных СД от снижения уровня АД  $< 130/80$  мм рт. ст. (табл. 5).

Кроме того, в ряде крупных рандомизированных исследований выявлено повышение смертности при интенсивном снижении АД, что нашло подтверждение в реальной клинической практике, согласно данным регистров и наблюдательных исследований. Так, по данным ретроспективного когортного исследования E.P. Vamos и соавторов (2012), включившего 126 092 больных с впервые диагностированным СД, которым проведена антигипертензивная терапия в среднем в течение 3,5 года, при снижении САД до  $< 110$  мм рт. ст. общая смертность повышалась в 2,79 раза по сравнению с больными, у которых достигнут уровень САД 130–139 мм рт. ст. Также при уровне ДАД  $< 70$  мм рт. ст. общая смертность повышалась в 1,89 раза по сравнению с больными, у которых достигнут уровень ДАД 80–84 мм рт. ст. (рис. 9). Таким образом, снижение АД  $< 130/80$  мм рт. ст. не приводило к снижению смертности, а уровень АД  $< 110/70$  мм рт. ст. был связан с достоверным ухудшением исходов у больных СД.

В соответствии с рекомендациями ESH/ESC по лечению АГ (2013), все классы антигипертензивных препаратов могут быть применены для контроля АД у больных СД, при этом предпочтение следует отдавать



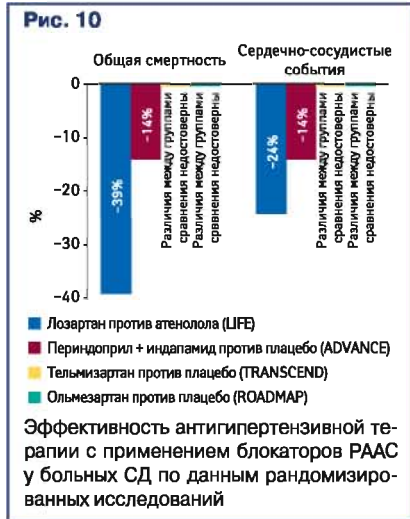
**Таблица 4** Начало терапии антигипертензивными препаратами у больных АГ (согласно рекомендациям ESH/ESC 2013 по лечению больных АГ)

АГ	Тактика фармакотерапии
АГ 1-й ст. (САД $\geq 160$ мм рт. ст.)	Немедленная фармакотерапия двумя антигипертензивными препаратами
АГ 1-й ст. (САД $\geq 140$ мм рт. ст.)	Фармакотерапия антигипертензивными препаратами
Высокое нормальное АД (130–139/80–89 мм рт. ст.)	Фармакотерапия не рекомендована
АГ «белого халата»	Фармакотерапия только при наличии метаболических факторов риска или поражения органов-мишеней
«Замаскированная» АГ	Терапия такая же, как при АГ I степени

**Таблица 5** Исходы при различном контроле АД у больных СД по данным рандомизированных исследований (адаптировано по: Vagengo N.C., Tuomilehto J.O., 2012)

Исследования (количество участников, n)	Уровень АД, мм рт. ст.		Результаты
	Интенсивное снижение	Контроль	
HOT (n=1501)	140/81	144/85	Уменьшение количества сердечно-сосудистых событий на 51%
UKPDS (n=1148)	144/82	154/87	Уменьшение количества инсультов на 44% и смертей, связанных с СД, на 32%
ABCD (n=470)	132/78	138/86	Отсутствие различий
ACCORD-BP (n=4733)	119/64	134/71	Отсутствие различий в суммарном количестве случаев инфаркта миокарда, инсульта и смертей

блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), особенно у больных с протеинурией и микроальбуминурией (Mancia G. et al., 2013). В рандомизированных исследованиях изучена эффективность различных блокаторов РААС по сравнению с плацебо и другими антигипертензивными препаратами (рис. 10).



Лозартан — единственный препарат, для которого присутствуют доказательства, полученные в многоцентровых исследованиях о снижении смертности при лечении пациентов с АГ и СД 2-го типа, по сравнению с другой антигипертензивной терапией на фоне одинакового снижения уровня АД. Так, по данным исследования LIFE применение лозартана способствует снижению риска смерти от всех причин на 39%, сердечно-сосудистой смертности — на 37%, развития сердечной недостаточности — на 43% у 1195 больных СД и АГ по сравнению с терапией блокатором β-адренорецепторов при одинаковом снижении уровня АД (рис. 11).



Большинство больных СД и АГ нуждаются в терапии двумя антигипертензивными препаратами при уровне АД ≥140/90 мм рт. ст., поскольку они относятся к группе высокого кардиоваскулярного риска.

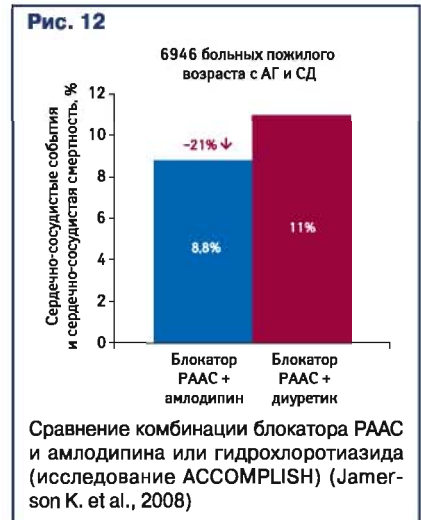
В соответствии с рекомендациями ESH/ESC по лечению АГ (2013), рекомендовано применять следующие комбинации антигипертензивных препаратов, доказав-

шие свою эффективность в крупных рандомизированных исследованиях (Mancia G. et al., 2013):

- БРА + диуретик;
- иАПФ + диуретик;
- БРА + антагонист кальция;
- иАПФ + антагонист кальция;
- антагонист кальция + диуретик;
- блокатор β-адренорецепторов + диуретик (комбинация может быть применена, но не является приоритетной);
- БРА (или иАПФ) + диуретик + антагонист кальция.

Комбинация БРА + иАПФ не должна быть применена даже у больных с высоким уровнем протеинурии.

Приоритетными для стартовой терапии являются комбинации БРА (или иАПФ) + антагонист кальция или диуретик. Эффективность этих комбинаций сравнивали в исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients with Living with Systolic Hypertension) у 6946 больных АГ и СД пожилого возраста при длительной терапии. Применение комбинации блокатор РААС + амлодипин привело к снижению частоты сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности на 21% по сравнению с комбинацией блокатор РААС + диуретик (рис. 12).



Если принять во внимание данные исследования ACCOMPLISH, а также неблагоприятное влияние всех тиазидных и тиазидоподобных диуретиков на углеводный обмен, очевидно, что приоритетной комбинацией для стартовой терапии больных СД и АГ является комбинация БРА и антагониста кальция. Следует подчеркнуть, что в приведенном исследовании применяли амлодипин, который является рацемической смесью R(-) и S(-) изомеров, и перенесение данных исследования на S(-) амлодипин необоснованно. Это означает, что для препаратов, содержащих только левовращающий изомер амлодипина и, соответственно, не являющихся биоэквивалентными оригинальному препарату, нет доказательной базы относительно влияния на результаты терапии у больных АГ и СД.

Оптимизировать терапию можно применением генерических препаратов соот-

ветствующего качества. Для лозартана и амлодипина таким оптимальным выбором являются препараты Лозап® в дозе 50–100 мг 1 раз в сутки и Аген® в дозе 5–10 мг 1 раз в сутки (ZENTIVA компания группы Санофи). Немаловажным является тот факт, что препараты успешно прошли исследования на биоэквивалентность оригинальным препаратам лозартана и амлодипина. Терапевтическая эффективность препаратов Лозап® и Аген® подтверждена в ходе международных, европейских и украинских клинических исследований, поэтому все показания для оригинальных препаратов могут быть успешно перенесены на их качественные генерики — Лозап®, Аген®.

### Контроль дислипидемии

Необходимость назначения статинов больным СД 2-го типа с целью снижения сердечно-сосудистого риска не вызывает сомнений. У пациентов с СД 2-го типа без сердечно-сосудистых заболеваний достаточно применять статины в средних дозах, позволяющих снизить у большинства больных уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) <2,5 ммоль/л, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний рекомендовано интенсивное снижение уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л.

Рекомендации ESC/EAS 2011 по лечению дислипидемии (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation et al., 2011) определяют следующие целевые уровни ХС:

- у больных СД 2-го типа (кроме лиц с очень высоким риском) уровень ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л;
- у больных СД 2-го типа с ИБС или хронической болезнью почек (ХБП), или в возрасте >40 лет с наличием факторов сердечно-сосудистого риска или повреждения органов-мишеней уровень ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л;
- у больных СД 1-го типа с микроальбуминурией или ХБП рекомендовано снижение ХС ЛПНП на 30%.

Рекомендации по интенсивному снижению ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л у больных СД 2-го типа и ХБП не имеют серьезной доказательной базы и основаны преимущественно на том, что этих пациентов относят к группе очень высокого кардиоваскулярного риска, равно как и лиц с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

### Антитромбоцитарные препараты

Если у пациентов с СД 2-го типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями целесообразность применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) не вызывает сомнений, то польза от ее применения у больных СД 2-го типа без сердечно-сосудистых заболеваний не столь очевидна.

По данным рандомизированных исследований, по эффективности АСК в низких дозах (75–100 мг/сут) у больных СД 2-го типа не превосходит плацебо (табл. 6).

Таблица 6 Эффективность АСК у больных СД 2-го типа

Исследование	Участники	Терапия	Результаты
JAPAD	2539 больных СД без ИБС	АСК против плацебо	Недостовверная тенденция к снижению частоты сердечно-сосудистых событий
POPADAD ETDRS	1276 больных СД 2-го типа 3711 больных СД	АСК против плацебо АСК в дозе 625 мг/сут против плацебо	Отсутствие отличий Уменьшение количества случаев инфаркта миокарда на 10%
Метаанализ	3 исследования – больные СД и 6 исследований – подгруппы	АСК против плацебо	Недостовверная тенденция к снижению частоты развития сердечно-сосудистых событий

АСК в низких дозах (75–162 мг/сут) рекомендована больным СД с высоким сердечно-сосудистым риском (мужчины в возрасте >50 лет и женщины в возрасте >60 лет с наличием таких факторов риска, как курение, АГ, дислипидемия, семейный анамнез раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний, альбуминурия) и без высокого риска кровотечений (анамнез, применение нестероидных противовоспалительных препаратов, варфарина) (Beckman J.A. et al., 2013).

В целом современная терапия при СД 2-го типа преследует прежде всего цель уменьшения количества сердечно-сосудистых катастроф, на достижение которой и направлены изменения в подходах к терапии, в том числе в контроле гликемии, АГ и дислипидемии.

### Список использованной литературы

**Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E. et al.** (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 358(24): 2545–2559.

**ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S. et al.** (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 358(24): 2560–2572.

**American Diabetes Association** (2010) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33 Suppl. 1: S62–S69.

**Authors/Task Force Members, Rydén L., Grant P.J. et al.** (2013) ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.*, 34(39): 3035–3087.

**Barengo N.C., Tuomilehto J.O.** (2012) Blood pressure treatment target in patients with diabetes mellitus-current evidence. *Ann. Med.*, 44 Suppl. 1: S36–S42.

**Barkoudah E., Skali H., Uno H. et al.** (2012) Mortality rates in trials of subjects with type 2 diabetes. *J. Am. Heart Assoc.*, 1(1): 8–15.

**Beckman J.A., Paneni F., Cosentino F., Creager M.A.** (2013) Diabetes and vascular dis-

ease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur. Heart J.*, 34(31): 2444–2452.

**Carr A.A., Kowey P.R., Devereux R.B. et al.** (2005) Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies. *Am. J. Cardiol.*, 96(11): 1530–1536.

**Currie C.J., Peters J.R., Tynan A. et al.** (2010) Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*, 375(9713): 481–489.

**Derosa G., Maffioli P., Ferrari I. et al.** (2011) Different actions of losartan and ramipril on adipose tissue activity and vascular remodeling biomarkers in hypertensive patients. *Hypertens. Res.*, 34(1): 145–151.

**Egan B., Gleim G., Panish J.** (2004) Use of losartan in diabetic patients in the primary care setting: review of the results in LIFE and RENAAL. *Curr. Med. Res. Opin.*, 20(12): 1909–1917.

**Einarson T.R., Machado M., Henk Hemels M.E.** (2011) Blood glucose and subsequent cardiovascular disease: update of a meta-analysis. *Curr. Med. Res. Opin.*, 27(11): 2155–2163.

**Elliott W.J., Meyer P.M.** (2007) Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*, 369(9557): 201–207.

**Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P. et al.** (2010) Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, 375(9733): 2215–2222.

**European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z., Catapano A.L. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees** (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.*, 32(14): 1769–1818.

**FDA** (2009) Regulatory watch: FDA issues guidance for cardiovascular risk assessment of novel antidiabetic agents. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 8(2): 99.

**Franklin S.S., Thijs L., Li Y. et al.; International Database on Ambulatory blood pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators** (2013) Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice. *Hypertension*, 61(5): 964–971.

**Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al.** (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 359(15): 1577–1589.

**Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD)** (2012) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 35(6): 1364–1379.

**Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators** (2008) Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 359(23): 2417–2428.

**Jia Q., Zhao X., Wang C. et al.** (2011) Diabetes and poor outcomes within 6 months after acute ischemic stroke: the China National Stroke Registry. *Stroke*, 42(10): 2758–2762.

**Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al.; ADOPT Study Group** (2006) Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N. Engl. J. Med.*, 355(23): 2427–2443.

**Knoflach M., Matosevic B., Rücker M. et al.; Austrian Stroke Unit Registry Collaborators** (2012) Functional recovery after ischemic stroke — a matter of age: data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Neurology*, 78(4): 279–285.

**Lee C., Joseph L., Colosimo A., Dasgupta K.** (2012) Mortality in diabetes compared with previous cardiovascular disease: a gender-specific meta-analysis. *Diabetes Metab.*, 38(5): 420–427.

**Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.; Task Force Members** (2013) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.*, 31(7): 1281–1357.

**Monami M., Genovesi S., Mannucci E.** (2013) Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes. Metab.*, 15(10): 938–953.

**Phung O.J., Schwartzman E., Allen R.W. et al.** (2013) Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet. Med.*, 30(10): 1160–1171.

**Preiss D., Sattar N., McMurray J.J.** (2011) A systematic review of event rates in clinical trials in diabetes mellitus: the importance of quantifying baseline cardiovascular disease history and proteinuria and implications for clinical trial design. *Am. Heart J.*, 161(1): 210–219.

**Schwartz S.S.** (2013) A practice-based approach to the 2012 position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.*, 29(7): 793–799.

**Taylor K.S., Heneghan C.J., Farmer A.J. et al.** (2013) All-cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large U.K. primary care database. *Diabetes Care*, 36(8): 2366–2371.

**Tzoulaki I., Molokhia M., Curcin V. et al.** (2009) Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetic drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*, 339: b4731.

**Vamos E.P., Harris M., Millett C. et al.** (2012) Association of systolic and diastolic blood pressure and all cause mortality in people with newly diagnosed type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ*, 345: e5567.

Получено 25.10.2013

## Тестовые вопросы

### 1. Какой диагностический тест наиболее информативен для диагностики СД?

- гликемия натощак
- гликемия после нагрузки (постпрандиальная)
- HbA1c

### 2. При каком уровне гликемии натощак диагностируют СД?

- <7 ммоль/л
- >6 ммоль/л
- >7 ммоль/л
- >8 ммоль/л

### 3. Укажите диагностические критерии ДБП:

- наличие признаков мочекаменной болезни
- ноющая боль в поясничной области в проекции почек
- протеинурия (соотношение альбумин/креатинин в моче >30 мг/г), микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой на уровне 20–200 мкг/мин или 30–300 мг за 24 ч) в сочетании с диабетической ретинопатией, продолжительности СД 1-го типа >10 лет
- наличие у больного глюкозурии >0,5%, полиурии, дизурии
- снижение плотности мочи

### 4. Укажите целевой уровень HbA1c у пациентов с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями:

- <5%
- <6%
- <7%
- <8%

### 5. Какой из препаратов снижает риск сердечно-сосудистых событий у больных СД?

- метформин
- гликлазид
- глимепирид
- инсулин
- ситаглиптин

### 6. Целевой уровень HbA1c у больных СД и ДБП составляет:

- <5%
- <6%
- <7%
- <8%

### 7. Целевой уровень АД у больных СД составляет:

- <150/95 мм рт. ст.
- <140/90 мм рт. ст.
- <140/85 мм рт. ст.
- <135/85 мм рт. ст.
- <130/80 мм рт. ст.

### 8. Целевой уровень САД у больного в возрасте 80 лет с изолированной систолической АГ и СД составляет:

- <170 мм рт. ст.
- <160 мм рт. ст.
- <150 мм рт. ст.
- <140 мм рт. ст.
- <130 мм рт. ст.

### 9. Какой из препаратов максимально предотвращает развитие СД у больных АГ?

- бисопролол
- индапамид

- эналаприл
- лозартан
- периндоприл
- амлодипин

### 10. Какой из препаратов приводил к большему снижению общей (на 39%) и сердечно-сосудистой (на 37%) смертности по сравнению с терапией ателололом при одинаковом снижении АД у больных СД и АГ, по данным исследования LIFE?

- бисопролол
- индапамид
- эналаприл
- лозартан
- периндоприл
- амлодипин

### 11. Какая из комбинаций антигипертензивных препаратов предпочтительна для стартовой терапии у больных СД и АГ?

- бисопролол/индапамид
- лизиноприл/ателолол
- лозартан/амлодипин
- эналаприл/гидрохлоротиазид
- периндоприл/индапамид

### 12. Целевой уровень ХС ЛПНП у больных СД без сопутствующей ИБС составляет:

- <2,5 ммоль/л
- <1,8 ммоль/л
- сниженный на 30% по сравнению с исходным уровнем

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) или

отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу:  
01001, Киев-1, а/я «В»-82 с пометкой «Дистанционное обучение on-line»

### Контактные данные:

ФИО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_