

Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям (EASD/ESC), 2013*[●]#

Рабочая группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD)

6.4.3. Лечение дислипидемии

Диабет 2 типа. Детальные и выверенные данные собраны по вопросу механизма действия и эффективности статинов в предотвращении сердечно-сосудистых событий при СД2Т [232]. Преимущества терапии статинами в снижении уровня ХС ЛНП и уменьшения риска ССЗ проявляются во всех группах анализа крупных рандомизированных исследований [233]. В метаанализе 14 РКИ с числом больных СД 18686 средняя продолжительность наблюдения была 4,3 года, и произошло 3247 больших сердечно-сосудистых событий. В исследовании сообщалось о снижении на 9 % общей смертности и на 21 % — частоты возникновения сердечно-сосудистых исходов на каждый ммоль/л снижения ХС ЛНП (ОР 0,79; 99 % ДИ 0,72—0,87; $p < 0,0001$), так же как без диабета. Величина преимущества была ассоциирована с абсолютным снижением ХС ЛНП, подтверждая положительную зависимость между ХС ЛНП и сердечно-сосудистым риском, и появлялась уже на уровне 2,6 ммоль/л [234].

Результаты первых метаанализов сердечно-сосудистых событий в группах интенсивной и умеренной терапии статинами показали снижение риска ИМ или коронарной смерти на 16 % [235]. Данные 10 РКИ, включивших 41 778 пациентов, наблюдаемых в течение 2,5 года, показали, что интенсивная терапия статинами снижала комбинированную конечную точку ИБС на 10 % (95 % ДИ 0,84—0,96; $p < 0,0001$), но не уменьшала сердечно-сосудистую смертность [232]. В подгруппе пациентов с ОКС интенсивная терапия статинами снижала общую и сердечно-сосудистую смертность. Интенсивное снижение ХС ЛНП статинами показало положительное влияние против прогрессирования роста бляшек и при СД, и без СД [236].

Интенсификация снижения ХС ЛНП может быть достигнута добавлением эзетимиба к статинам, однако до сих пор нет данных РКИ о том, что такая комбинация имеет значимое влияние на сердечно-сосудистые исходы. Исследование IMPROVE-IT, посвященное виторину, правда, сейчас продолжается. Анализ объединенных данных по безопасности, сравнивавший эффективность и безопасность комбинации

Статья надійшла до редакції
26 березня 2015 р.

*ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // Eur. Heart J.— (2013).— Vol. 34.— P. 3035—3087. Doi:10.1093/eurheartj/ehs108.

●Продолжение. Начало в № 1.— 2015.— С. 107—113; № 2.— 2015.— С. 103—114.

#Печатается с сокращениями.

ции эзетимиб/статинов с монотерапией при СД и без СД ($n = 21794$) [237], показал, что комбинированная терапия дает больше преимуществ в отношении всех основных показателей липидного обмена. Исследование SHARP сообщает о 17 % уменьшении больших связанных с атеросклерозом событий при ХБП в группе лечения эзетимибом со статином против плацебо [238]. В таком контексте следует подчеркнуть, что, несмотря на равенство относительного снижения событий у больных СД и без него, абсолютное преимущество выше у больных СД, так как они подвергаются в целом большему риску.

Диабет 1 типа. Исследование СТТ включало 1466 больных СД1Т со средним возрастом 55 лет и в основном с уже случившимися сердечно-сосудистыми событиями. Этот анализ показал одинаковое снижение сердечно-сосудистых событий (ОР 0,79; 95% ДИ 0,62–1,01) по сравнению с таковым при СД2Т и с величиной «р» для отношения, равной 1,0, что подтверждало результат, несмотря на только пороговую значимость различия для подгрупп [234]. Следует иметь в виду, что нет данных исследований в отношении эффективности статинов у молодых людей с СД1Т. Однако ее следует рассматривать на индивидуальной основе у лиц высокого риска сердечно-сосудистых событий, независимо от уровня ХС ЛНП, например при СД1Т с нарушением функции почек.

Первичная профилактика. Исследование CARDS оценивало преимущества статинов у пациентов с СД2Т и хотя бы одним фактором риска: гипертензией, курением, ретинопатией или альбуминурией [239]. Было рандомизировано 2838 пациентов с СД2Т в группу аторвастатина 10 мг/день или плацебо. Исследование завершилось преждевременно в связи с 37 % снижением (95 % ДИ 17–52, $p = 0,0001$) первичной конечной точки (первое острое сердечно-сосудистое событие). В исследовании HPS участвовали 2912 пациентов (в основном, СД2Т) без предшествующей ИБС. Симвастатин (40 мг/день) снижал композитную конечную точку на 33 % (95 % ДИ 17–46; $p = 0,0003$) [240]. В исследовании ASCOT подгруппа анализа пациентов с СД без ССЗ, получавших аторвастатин 10 мг / день, имела на 23 % меньшую частоту сердечно-сосудистых событий и процедур (95 % ДИ 0,61–0,98; $p = 0,04$) [241].

Безопасность статинов. Данные крупных РКИ показывают, что статины безопасны и хорошо переносятся [242]. Частота нежелательных явлений, исключая мышечные симптомы, невысока. В большинстве случаев миопатия или рабдомиолиз связаны с лекарственным взаимодействием

при дозе статинов выше стандартной [243]. Комбинации гемфиброзила и статинов нужно избегать ввиду фармакокинетического взаимодействия, в отношении же фенофибрата и статинов данных о проблемах безопасности пока нет [228, 229].

Метаанализ с общим числом пациентов 91 140 показал, что терапия статинами ассоциирована с риском возникновения СД2Т (ОР 1,09; 95 % ДИ 1,0–1,2; $I^2 = 11\%$), риск повышался с возрастом [244]. Имело место возникновение нового случая СД2Т, когда 255 пациентов получали лечение в течение 4 лет. За это же время статины предотвращают 5,4 сердечно-сосудистого события на каждый ммоль/л снижения ХС ЛНП. Метаанализ пяти исследований статинов показал, что риск нового СД повышается вместе с интенсификацией терапии (аторвастатин или симвастатин 80 мг в день, ОР 1,12; 95 % ДИ 1,04–1,22; $I^2 = 0\%$), по сравнению с умеренными дозами (симвастатин 20 мг, правастатин 40 мг) [245]. В интенсивной группе было два дополнительных случая возникновения СД на 1000 пациенто-лет, тогда как число сердечно-сосудистых событий в 6,5 раза меньше. Недавно FDA США одобрила изменения маркировки по поводу роста уровня глюкозы и HbA_{1c} для статинов как класса препаратов (www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM293474.pdf). FDA все еще не вынесла окончательного решения по вопросу явного перевеса редукции сердечно-сосудистых событий редких случаев возникновения диабета [245, 246]. Данные, поддерживающие безопасность статинов, предоставляются метаанализом 27 рандомизированных исследований, который показал, что на каждый 1 ммоль/л снижения ХС ЛНП происходит снижение риска больших сердечно-сосудистых событий на 10 %, что выражается в абсолютном снижении на 11 на каждые 1000 пациенто-лет в течение 5 лет, без повышения частоты рака или смерти от других причин. Преимущества многократно превышают неблагоприятное влияние статинов [247].

Остаточный риск снижающей ЛНП терапии. Даже при достижении целевых уровней ХС ЛНП пациенты с СД2Т имеют повышенный риск ССЗ [224]. Это связано с множеством факторов, среди которых повышение ТГ, понижение ЛВП и наличие малых и плотных ЛНП. Существует предположение, что постановка целевых уровней снижения ТГ (если они выше 2,2 ммоль/л) и/или ХС ЛВП (если ниже 1,0 ммоль/л), может дать дополнительную пользу. В исследовании FIELD терапия фенофибратом не уменьшала количество достижения первичной конечной точки (смерть от ИБС или нефатальный ИМ), но

общее число сердечно-сосудистых событий было снижено с 14 до 12,5 % (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,80–0,99; $p = 0,035$) [228, 248]. В ACCORD 5518 пациентов были распределены в группы фенофибрата с симвастатином (20–40 мг в день) или плацебо; существенного влияния на конечные точки получено не было. В подгрупповом анализе пациентов с ТГ > 2,3 ммоль/л и ЛВП < 0,9 ммоль/л сердечно-сосудистый риск был уменьшен на 31 % в группе фенофибрата с симвастатином (для соотношения между пациентами с таким липидным профилем и не с таким, $p = 0,06$) [229]. Подгрупповой анализ людей с дислипидемией (ТГ > 2,3 ммоль/л и ЛВП < 0,9 ммоль/л) в FIELD обнаружил 27 % снижение рисков [228]. И в FIELD, и в ACCORD фенофибрат был связан с выраженной редукцией ТГ (22 %), тогда как повышение ХС ЛВП оставалось меньше, чем ожидалось (+ 2 % и + 2,4 % соответственно). Метаанализы подтвердили клиническую эффективность фибратов в отношении больших сердечно-сосудистых событий, но не в отношении сердечно-сосудистой смертности [249, 250]. Эффекты, видимо, обусловлены нормализацией ТГ [250].

Стратегии повышения ХС ЛВП. Уровень ХС ЛВП находится в обратной взаимосвязи с ССЗ как в эпидемиологических исследованиях, так и во многих исследованиях статинов [218]. Низкие уровни ХС ЛВП ассоциированы с повышением ТГ и часто обнаруживаются у пациентов с метаболическим синдромом и/или СД. Понижение ХС ЛВП в целях предотвращения ССЗ пока не имеет доказательной базы. Два недавно законченных РКИ препаратов ингибиторов белка-транспортера эфиров холестерина торцетрапиба и далцетрапиба [251, 252] не показали снижения сердечно-сосудистых событий, несмотря на 30–40 % повышение уровня ЛВП. Объяснением этому может быть неполноценность и неправильная структура частиц ЛВП. Если это правда, простое повышение количества ЛВП без улучшения функции может не влиять на степень сердечно-сосудистого риска.

На сегодня доступных фармакологических способов повысить ХС ЛВП у пациентов с СД немного. У фенофибрата в этом отношении эффективность довольно невыразительная, качество ниацина несколько лучше: он показал повышение ХС ЛВП на 15–30 %, ассоциированное с ростом Апо А1 [224, 253], помимо снижения ТГ (на 35 %), ХС ЛНП (на 20 %), Апо В и ЛП(а) (до 30 %). Хотя в исследовании было показано благоприятное влияние на ангиографические данные и на снижение площади поражения стенки сонной артерии по данным МРТ

в течение 1 года терапии [254], два недавних клинических исследования не подтвердили пользу ниацина в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений. Исследование AIM-HIGH не показало преимуществ ниацина у пациентов с метаболическим синдромом [255]. В протоколе HPS-2 THRIVE 25 673 пациента с установленным ССЗ были рандомизированы в группы плацебо или ниацин/ларопипрант на фоне терапии статином или статином/эзетимибом. Исследование было остановлено досрочно со средним периодом наблюдения 3,9 года. К этому моменту 15 % пациентов в контрольной группе и 1,45 % в группе ниацина/ларопипранта (незн.) достигли конечной точки: коронарной смерти, нефатального ИМ, инсульта или реваскуляризации коронарных артерий. Более того, был на 3,7 % значимый статистически перевес риска осложнений СД и значимый 1,8 % перевес вновь возникшего СД. В дополнение, лечение ниацином вызвало на 1,4 % более высокий риск инфекции и на 0,7 % кровотечения, включая риск геморрагического инсульта [256]. Основываясь на этих данных, Европейское медицинское агентство (ЕМА) вывело с рынка лицензию на ниацин/ларопипрант.

Поэтому модификация образа жизни с отказом от курения, повышением физической активности, снижением массы тела и уменьшением потребления быстрых углеводов остается краеугольным камнем терапии по повышению ЛВП.

У пациентов с высокими ТГ (> 5,4 ммоль/л) обучение правильному образу жизни (с акцентом на снижении веса и отказом от алкоголя при его злоупотреблении), а также улучшение контроля гликемии являются главными целями. Риски, ассоциированные с ТГ, — это острый панкреатит и полинейропатия. В анализе данных ряда РКИ использование статинов было ассоциировано с меньшим риском панкреатита у пациентов с нормальным или слегка повышенным уровнем триглицеридов. Фибраты не были эффективны в защите или даже повышали риск [257]. Омега-3 жирные кислоты (2–4 г/день) могут быть использованы для понижения ТГ у лиц с гипертриглицеридемией [258]. Не существует, правда, уверенности, что такие добавки достоверно несут преимущества для сердечно-сосудистой системы при СД.

6.4.4. Пробелы в знаниях

- Роль ЛВП в регуляции секреции инсулина бета-клетками требует дальнейших исследований.
- Эффективность и безопасность препаратов, повышающих или улучшающих ЛВП, пока неясна.

Таблиця 12. Дислипидемія при діабеті

Рекомендації	Клас ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Терапія статинами рекомендується пацієнтам з СД обоих типів при очень високому ризику з цільовим рівнем ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л или со зниженням его рівня более чем на 50 %	I	A	227, 234, 238
Статини рекомендуються при СД 2 типа високого ризику з цільовим ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л	I	A	227, 234
Статини можуть бути применену пацієнтів з СД 1 типа високого ризику незалежно от исходного рівня ХС ЛНП	IIb	C	—
Вторинною ціллю может быть уровень ХС не-ЛВП < 2,6 ммоль/л у пацієнтів з СД очень високого ризику и < 3,3 ммоль/л при високому ризику.	IIb	C	—
Інтенсифікація терапії статинами должна рассматриваться до назначения комбинації статинів з езетимібом	IIa	C	—
Использование препаратів для підвищення рівня ХС ЛВП в цілях предотвращения ССЗ при СД 2 типа не рекомендується	III	A	251, 252, 256

Примечание. ^аКлас рекомендацій; ^буровень доказательности; ^сссылки, поддерживающие уровень доказательности; СД — сахарный диабет, ХС — холестерин, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности.

- Относительный вклад ЛВП и их содержание в плазме в патогенез ССЗ должен быть прояснен.

6.4.5. Рекомендації по лечению дислипидемии при диабете

См. табл. 12.

6.5. Функция тромбоцитов

Тромбоцит играет важнейшую роль в активации и прогрессировании атеротромбоза [259]. Аномалии агрегации тромбоцитов при СД *ex vivo* описаны целым рядом исследователей [260], и как постпрандиальная, так и постоянная гипергликемия были признаны серьезными детерминантами активации тромбоцитов *in vivo* в ранние и поздние фазы течения СД2Т [261, 262].

6.5.1. Аспирин

Аспирин тормозит зависимую от тромбосана А2 активацию тромбоцитов, необратимо блокируя ЦОГ-1 [263]. Не было проведено исследований, специально посвященных дозо- и временной зависимости действия аспирина на тромбоциты при СД2Т, поэтому сейчас рекомендуется применять его ежедневно в дозе 75–162 мг, то есть так же, как у пациентов без СД [263, 264]. Однократное в день применение аспирина, однако, может не полностью ингибировать ЦОГ-1 и функцию тромбоцитов [265–267], возможно, в связи с ускоренным жизненным циклом их при СД [268]. Это заставляет предполагать дополнительные положительные эффекты применения аспирина дважды в день при сочетании ССЗ и СД [268, 269].

Вторичная профилактика. Первый обзор исследований тромбоцитов показал, что антитромбоцитарная терапия (главным образом, аспирин) одинаково эффективна среди пациентов с уже

имеющимся симптоматически проявляющимся ССЗ, независимо от наличия СД [270]. Было проанализировано данные по «серьезным сосудистым событиям» (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или сосудистая смерть) примерно 4500 пациентов с СД в рандомизированных исследованиях и обнаружено, что лечение антитромбоцитарными препаратами давало пропорциональное снижение почти на четверть [270]. Поэтому нет объективных причин лечить пациентов с СД и ССЗ не так, как пациентов ССЗ без СД, и низкие дозы аспирина обычно рекомендуются в обеих ситуациях для лечения как острых ишемических синдромов, так и их вторичной профилактики [263].

Первичная профилактика. Низкодозовый аспирин рекомендуется рядом североамериканских организаций для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий у взрослых с СД [264, 271]. Но прямых доказательств его эффективности и безопасности или нет, или данные не позволяют сделать однозначный вывод [272, 273]. Так, в наиболее свежем метаанализе, включавшем три протокола, проводившихся специально среди больных СД, и шесть протоколов, в которых такие пациенты представляли подгруппу внутри более широкой популяции, аспирин обнаружил связь с незначимым 9 % снижением риска коронарных событий (ОР 0,91; 95 % ДИ 0,79–1,05) и незначимое 15 % снижение риска инсульта (ОР 0,85; 95 % ДИ 0,66–1,11) [264]. Следует подчеркнуть, что в общее число больных с СД, включенных в эти девять протоколов, входили 11 787 лиц с экстраполированной 10-летней частотой возникновения коронарных событий от 2,5 до 33,5 % [264]. Эти результаты интерпретировались с предположением о том, что аспирин приводит к умеренному уменьшению риска сердечно-сосудистых событий, но ограниченный

объем данных не позволяет дать точную оценку. Из-за такой неясности антитромбоцитарная терапия аспирином взрослым с низким риском ССЗ не рекомендована 5-м объединенным комитетом Европейского общества кардиологов и других обществ по сердечно-сосудистой профилактике [89].

Отношение риск — польза для аспирина. На основании данных метаанализов шести исследований по первичной профилактике, применение аспирина было ассоциировано с 55 % повышением риска экстракраниальных (в основном, желудочно-кишечных) кровотечений, как у лиц без (большинство), так и с СД [274]. В целях нахождения равновесия между потенциальной пользой и неблагоприятным действием аспирина в первичной профилактике эти данные могут отражать лучший возможный сценарий, поскольку лица с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений были исключены, а люди старческого возраста представлены недостаточно [274]. В том же анализе наличие СД исходно было связано с двукратным повышением сосудистых событий, но и с 50 % повышением риска больших экстракраниальных кровотечений в период наблюдения [274].

Рекомендации Общества эндокринологов, как и Научное постановление ADA/АНА/АССF, отдают аспирину предпочтение к использованию у взрослых с СД, если 10-летний риск сердечно-сосудистых событий > 10 % [271, 264]. Однако относительно слабо подчеркивается и в том, и другом документе, что необходимо оценивать индивидуальный риск кровотечений у пациента. Тогда как 10-летний риск сердечно-сосудистых событий при СД может варьироваться десятикратно [264], годовой риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ варьируется примерно стократно в общей популяции, в зависимости от возраста и анамнеза язвенной болезни [263, 275].

6.5.2. Блокаторы рецепторов АДФ

Клопидогрель, необратимо блокирующий рецепторы тромбоцитов к аденозиндифосфату (АДФ) P2Y₁₂, является альтернативой для пациентов, имеющих противопоказания к аспирину или имеют клинически выраженное заболевание периферических сосудов, поскольку его спектр показаний столь же широк, как у аспирина [276, 277]. Более того, клопидогрель (75 мг × 1 р. д.) имеет дополнительный кардиопротективный эффект, если комбинируется с низкими дозами аспирина (75—160 мг × 1 р. д.) у пациентов с ОКС и тех, кому выполняется чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [276]. Существует, правда, информация из исследования CHARISMA о

том, что клопидогрель, добавленный к применяемому аспирину, может приводить к тяжелым последствиям у пациентов с поздними стадиями нефропатии [278]. Более эффективные блокаторы рецепторов АДФ — это прасугрел и обратимо действующий препарат тикагрелор [276].

В исследовании TRITON-TIMI 38 прасугрел (60 мг нагрузочной дозы и затем 10 мг ежедневно) оказался достоверно лучше клопидогреля (300 мг и затем 75 мг в день) в предотвращении повторных ишемических событий после ОКС; но в общей когорте исследования это преимущество оказалось связано с повышенным риском кровотечений при тромболлизисе по поводу ОИМ [279]. В подисследовании больных СД было обнаружено сходное снижение частоты ишемических событий, но среди этих пациентов не было увеличения кровотечений [280]. Тикагрелор (180 мг нагрузочная доза, затем 90 мг дважды в день) также оказался эффективнее клопидогреля (300—600 мг нагрузки и затем 75 мг ежедневно) в снижении риска смерти от сердечно-сосудистых причин и общей смертности в течение 12 мес в общей когорте после ОКС [281], а также снижал число ишемических событий у больных СД без явной провокации кровотечений [282]. Важно, что тикагрелор оказался лучше и у больных с ОКС и нарушением функции почек [283]. Не существует убедительных доказательств, лучше или хуже клопидогрель или новые препараты у больных СД и без него [276]. Об использовании данных средств при ЧКВ см. раздел 7.2.

6.5.3. Пробелы в знании

- Оптимальный антитромботический режим для первичной профилактики ССЗ при СД не установлен.

6.5.4. Рекомендации по антитромбоцитарной терапии у пациентов с диабетом

См. табл. 13.

6.6. Многофакторный подход

6.6.1. Принципы многофакторного подхода

Пациенты с нарушением обмена глюкозы однозначно требуют ранней оценки риска ССЗ и сопутствующих заболеваний. Это включает оценку: 1) факторов риска (привычки и образ жизни, включая курение, гипертензию и дислипидемию); 2) макро- и микрососудистых заболеваний и автономной дисфункции; 3) коморбидности (например, СН, аритмии); 4) провоци-

Таблиця 13. Антитромбоцитарна терапія у пацієнтів з діабетом

Рекомендації	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Антитромбоцитарна терапія аспірином у пацієнтів з діабетом і низьким серцево-судинним ризиком не рекомендується	III	A	272—274
Антитромбоцитарна терапія для первинної профілактики може бути розглянута у пацієнтів високого ризику з СД на індивідуальній основі	IIb	C	—
Аспірин в дозі 75—160 мг в день рекомендовано як вторинна профілактика СД	I	A	270
Блокатори рецепторів АДФ рекомендовано пацієнтам з СД і ОКС на 1 рік після ЧКВ (тривалість залежить від типу стента). Пацієнтам з ЧКВ і ОКС слід дати перевагу прасугрелу і тикагрелору	I	A	276, 277, 280, 282, 284
Клопидогрел рекомендується як альтернативна антитромбоцитарна терапія при непереносимості аспірина	I	B	280, 285

Примечание. ^аКласс рекомендацій; ^буровень доказательности; ^сссылки, поддерживающие уровень доказательности; СД — сахарный диабет; ОКС — острый коронарный синдром; ЧКВ — чрескожное вмешательство.

руемой ишемии по данным нагрузочного теста, стресс-эхокардиографии или скинтиграфии миокарда; 5) механических свойств миокарда, его работоспособности по данным эходоплероскопии и магнитно-резонансной визуализации [286]. Диагностическая ценность нагрузочного тестирования, стресс-ЭхоКГ и скинтиграфии миокарда не всегда однозначно позволяют установить ишемию миокарда при СД. Этому мешают высокий болевой порог ввиду автономной дисфункции, многосудистая природа ИБС, изменения на ЭКГ, наличие периферического атеросклероза и применение множества лекарственных препаратов.

Общий риск сердечно-сосудистых осложнений во многом относится к синергическому взаимодействию между РИ, дисфункцией бета-клеток и последующей гипергликемией, но также связан с накоплением факторов риска. Поэтому эффективное уменьшение риска базируется на тщательном выявлении и устранении всех модифицируемых факторов, как можно видеть на шкалах и в системах оценки риска (например, UKPDS) [101]. Следует отметить, однако, что такие инструменты требуют постоянного обновления [287]. Более подробно см. раздел 5. Целесообразность интенсифицированного многофакторного подхода к лечению пациентов с СД2Т в общей практике изучалась в исследовании ADDITION [288]. Частота возникновения первого сердечно-сосудистого события была равна 7,2 % (13,5 на 1000 человеко-лет), в интенсивной группе 8,5 % (15,9 на 1000 человеко-лет), в группе стандартной терапии 6,7 % (12,5 на 1000 человеко-лет), соответственно (ОР 0,91; 95 % ДИ 0,69—1,21). Был сделан вывод о том, что вмешательства с целью усиления терапии на ранних стадиях СД2Т ассоциируются с незначительной редукцией частоты сердечно-сосудистых событий и смерти [26, 289]. Возможным ограничителем доверия к данным ADDITION был только слегка более качественный контроль

важных ФР (HbA_{1c}, холестерин, АД) в группе интенсивного лечения. Напротив, ценность многофакторного вмешательства при наличии микроальбуминурии у пациентов с СД была продемонстрирована в исследовании STENO 2, в котором использована высокоселективная выборка 160 пациентов, подвергнутых интенсивному многофакторному целенаправленному лечению или обычной терапии. Цели в группе интенсивного подхода были: HbA_{1c} < 6,5 %, общий ХС < 4,5 ммоль/л, АД < 130/80 мм рт. ст. Все пациенты в этой группе получали блокаторы РААС и низкие дозы аспирина. Хотя стратегии лечения не всегда были достигнуты в группе интенсивного лечения, общая организация была намного лучше, чем в группе обычного. Это привело к примерно 50 % уменьшению частоты микро- и макрососудистых событий в течение 7,8 года наблюдения. Наиболее успешно была достигнута цель в отношении холестерина, делая крайне важную роль статинов в общей стратегии профилактики [290, 291]. Затем целенаправленная терапия была рекомендована пациентам в обеих группах. Их наблюдали в общей сложности 13 лет. К этому моменту пациенты, исходно относившиеся к интенсивной группе, показали уменьшение общей смертности на 20 %, а ОР по смерти, в сравнении с обычной группой, составило 0,54 (95 % ДИ 0,3—0,9; p < 0,02). Абсолютное снижение риска сердечно-сосудистых событий было равно 29 %. Кроме того, произошло существенное сокращение диабетической нефропатии (ОР 0,6; 95 % ДИ 0,4—0,9; p = 0,01) [156]. При экономическом анализе интенсивное лечение пациентов оказалось более эффективным, чем обычное. Поскольку увеличенные расходы на интенсивный тип лечения были связаны с затратами на препараты и врачебные консультации, такой тип лечения может стать преобладающим (т.е. жизнеспасающим, эффективным по стоимости при использовании генерических препаратов в первичном звене оказания помощи) [292].

Таблиця 14. Цели лечения пациентов с сахарным диабетом или нарушением толерантности к глюкозе и ишемической болезнью сердца

АД (мм рт. ст.)	< 140/85
При нефропатии	Систолическое < 130
Контроль гликемии	Обычно < 7,0 (53 ммоль/моль)
HbA _{1c} ^a	Индивидуально < 6,5—6,9 % (48—52 ммоль/моль)
Липидный профиль, ммоль/л	Очень высокий риск < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) или снижение на 50 % и более.
ХС ЛНП	Высокий риск < 2,5 ммоль/л (< 100 мг/дл)
Стабилизация тромбоцитов	Пациентам с ССЗ и СД — аспирин 75—160 мг/день
Курение	Отказ обязателен
Пассивное курение	Нет
Физическая активность	Умеренная или интенсивная не менее 150 мин в неделю
Масса тела	Цель — стабилизация веса при избыточном весе и при ожирении у лиц с СД базируется на балансе калорий; при нарушении толерантности — на снижении веса для предотвращения развития СД
Пищевые привычки	
Потребление жира	
(% от общей энергии в пище):	
— общий жир	< 35
— насыщенный	< 10
— мононенасыщенные жирные кислоты	> 10
— пищевые волокна	> 40 г/день (или 20 г/000 ккал/день)

Примечание. ^aСтандарт по исследованию контроля диабета и осложнений; HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; СД — сахарный диабет; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; АД — артериальное давление.

Таблиця 15. Многофакторный контроль риска при диабете

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Стратификация риска должна рассматриваться как часть работы с пациентами с СД и НТГ	IIa	C	—
Оценка сердечно-сосудистого риска рекомендуется лицам с СД и НТГ как основа многофакторного контроля	I	B	156, 213
Цели лечения, как показано в табл. 14, должны рассматриваться для больных СД и НТГ с сердечно-сосудистой патологией	IIa	B	156, 213

Примечание. ^aКласс рекомендаций; ^bуровень доказательности; ^cссылки, поддерживающие уровень доказательности; СД — сахарный диабет, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе.

Данные Европейского исследования сердечно-сосудистой патологии в отношении диабета поддерживают многофакторный подход, обозначая его краеугольным камнем ведения пациентов. Среди 1425 пациентов с СД2Т и ИБС 44 % получали основанную на доказательной базе фармакотерапию, в которую входили аспирин, бета-блокаторы, блокаторы РААС и статины — при отсутствии противопоказаний. Пациенты с подобной комбинацией препаратов показали существенно меньшую смертность (3,5 против 7,7 %; $p = 0,001$) и меньшее число сердечно-сосудистых событий (11,6 против 14,7 %; $p = 0,05$) после одного года наблюдения, в сравнении с теми, кто не получал полной комбинации этих препаратов [213]. Взвешенное ОР для взаимоотношения СД и лечения показало, что применение основанного на доказательной базе комплекса препаратов при СД2Т имеет независимый защитный эффект (ОР для смерти = 0,4). Пример неадекватного подхода с применением одно-

го препарата для снижения частоты ССЗ взят из исследования, в котором были рандомизированы 37 пациентов с ожирением и ИР, без СД, для применения розиглитазона, фенофибрат или диеты с ограничением калорий. Ни одно из указанных воздействий не оказалось эффективным в нормализации всех (или хотя бы большинства) метаболических нарушений (т.е. массы тела, чувствительности к инсулину, ХС, ТГ и 2ч-ГП) у этих пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском [293].

Стратегии лечения представлены в табл. 14.

6.6.2. Пробелы в знаниях

- Плейотропные эффекты сахароснижающей терапии в отношении исходов ССЗ пока полностью не понятны.

6.6.3. Рекомендации по многофакторному воздействию на риски при диабете

См. табл. 15.

7. ОРГАНИЗАЦІЯ ПОМОЦІ ПРИ СТАБІЛЬНОЇ І НЕСТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧЕСЬКОЇ БОЛЕЗНІ СЕРЦЯ ПРИ САХАРНОМ ДІАБЕТЕ

7.1. Оптиміальне медикаментозне лічення при хронічеській ішемічеській болейні серця і діабете

Діабет асоційований з ухудошенням прогноза у пацієнтів з острою і стабільною ІБС [294–296]. Это ясно в отношении больных с диагностированным СД и НТГ [297], и хотя абсолютный риск выше у мужчин, пропорциональное повышение риска выше для женщин, у которых потеря кардиопротективного эффекта развивается вместе с СД [298]. Все пациенты с ИБС без известных ранее проблем с гликемией должны, в целях адекватной стратификации риска и целенаправленного лечения, пройти исследование гликемического статуса. Повышенные уровни HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак могут помочь установить диагноз СД [299], но нормальные значения не исключают наличие проблем с глюкозой. Соответственно, как описано в разделе 3.3, наиболее полезный метод скрининга — ГТГ [3, 38], который не должен выполняться ранее чем через 4–5 дней после ОКС (т. е. ИМ или нестабильной стенокардии), чтобы минимизировать ложноположительные результаты [300, 301].

Внутригоспитальная и долгосрочная смертность от ИМ снизилась, но исходы по-прежнему плохи среди пациентов с СД. Причины этому не объяснены, однако более высокая частота осложнений в сочетании с нехваткой достаточного основанного на доказательствах лечения, играет немалую роль [302, 303].

Поскольку лишь несколько фармакологических исследований было проведено в отношении пациентов с СД, информация по лечению обычно основывается на подгрупповом анализе более широких исследований. Главный недостаток здесь — рассмотрение пациентов с СД, подходящих по критериям для участия в протоколе, но у которых фенотип диабета не прояснен в достаточной мере. Более того, пациенты с ССЗ часто имеют метаболический синдром или не обнаруженный СД. С такими ограничениями, доступная информация поддерживает примерно равную эффективность воздействия на сердечно-сосудистый риск при СД или без него. С учетом более высокого риска сердечно-сосудистых событий, абсолютные преимущества оказываются выше для больных СД, а объем воздействия для предотвращения одного сердечно-сосудистого события ниже в этой популяции [213].

7.1.1. Бета-адреноблокаторы

Как показано в Европейских рекомендациях по ИБС, бета-блокаторы показаны при всех формах ИБС, с различной степенью доказанности и уровнем рекомендаций [304–308]. Бета-блокаторы уменьшают симптоматику ишемии миокарда (стенокардию) у больных со стабильной ИБС и могут давать преимущества в прогнозе, как было показано в проспективных плацебо-контролируемых исследованиях [305]. Бета-блокаторы особенно эффективны в улучшении прогноза после ИМ у пациентов с СД, благодаря снижению вероятности реинфаркта, внезапной смерти или желудочковых аритмий [309, 310]. Бета-блокаторы могут иметь негативные метаболические влияния, например, увеличивая РИ или маскируя симптомы гипогликемии, — и здесь, по-видимому, есть разница между невазодилатирующими бета-1-антагонистами (например, метопролол или атенолол) и бета-блокаторами с вазодилатирующими свойствами (например, бета/альфа-блокаторы карведилол и лабеталол, бета-1-блокатор с эффектом модулирования синтеза NO небиволол). Последние, как показано, имеют лучший глюкометаболический профиль [311]. Общий положительный эффект бета-блокады на прогноз перевешивает отрицательные глюкометаболические эффекты.

7.1.2. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Лечение иАПФ и АРА должно быть начато во время госпитализации по поводу ОКС и продолжено затем для пациентов с СД и ФВ ЛЖ < 40 %, артериальной гипертензией или ХБП [304, 306, 307], а также рассмотрено для всех пациентов с ИМ с подъемом ST (STEMI). Пациентам с СД и стабильной ИБС также рекомендуются иАПФ [305]. Исследование HOPE показало 25 %-ное снижение ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с известной сосудистой патологией или СД, рандомизированных в группы рамиприла и плацебо. Это соответствовало предварительному подгрупповому анализу пациентов с СД [312]. Примерно такая же положительная тенденция наблюдалась в подгруппе пациентов с СД в исследовании EUROPA, включавшем популяцию низкого сердечно-сосудистого риска [313]. Исследование ONTARGET сравнивало иАПФ рамиприл и АРА телмисартан в популяции высокого риска, сходной с HOPE. При таком сравнении один к одному, телмисартан оказался равен рамиприлу в отношении первичных исходов (общая и сердечно-сосудистая смертность, ИМ, инсульт или госпитализа-

ция в связи с СН), тогда как комбинация обоих препаратов вызывала больше нежелательных явлений без прироста преимуществ [210].

7.1.3. Липидснижающие средства

Положительный эффект статинов при ИБС и СД точно установлен. Более подробно терапия описана в разделе 6.4.

7.1.4. Нитраты и антагонисты кальция

Нет данных о прогностическом влиянии нитратов, но они могут использоваться в качестве симптоматических средств [304, 306, 307]. Блокаторы кальциевых каналов эффективны в снятии симптомов ишемии; верапамил и дилтиазем могут предотвращать повторный инфаркт и смерть [304–307]. Эти препараты могут быть подходящими для длительного использования у пациентов без СН как альтернатива бета-блокаторам или когда бета-блокаторы оказываются не самым лучшим выбором, например, при ХОБЛ. Комбинация антагонистов кальция и бета-блокаторов опасна риском брадикардии, нарушений атриовентрикулярного проведения или ухудшения функции ЛЖ. В качестве альтернативы также могут быть использованы дигидропиридины, как амлодипин, фелодипин, никардипин.

7.1.5. Ивабрадин

Препарат, специфично снижающий ЧСС при синусовом ритме, антиангинальный ингибитор if потока — первичный модулятор спонтанной диастолической деполяризации синусового узла. Ивабрадин показан для лечения стабильной стенокардии и ИБС у пациентов с противопоказаниями или непереносимостью бета-блокаторов, либо в комбинации с бета-блокаторами, если на их фоне сохраняются симптомы или при ЧСС >70 в 1 мин, особенно, при наличии дисфункции ЛЖ. Он может быть использован у ряда пациентов с ОКС без подъема ST в случае непереносимости бета-блокаторов или недостаточном снижении ЧСС при приеме их максимальной переносимой дозы [305, 306]. Высокая ЧСС связана с ухудшением прогноза при СД [314], и ивабрадин эффективен в предотвращении приступов стенокардии у этих пациентов без каких-либо проблем в отношении безопасности или влияния на обмен глюкозы [315].

7.1.6. Антитромбоцитарные и антитромботические средства (см. также разделы 6.5 и 7.2)

Во вторичной профилактике антитромбоцитарная терапия в виде низкодозового аспирина (75–160 мг) или клопидогреля (отдельно или в

комбинации) снижает риск инсульта, ИМ или сосудистой смерти, хотя преимущества обычно оказываются меньше при наличии СД [316]. У пациентов с ОКС без подъема ST особенно эффективными у больных СД кажутся блокаторы P₂Y₁₂ рецепторов, хотя это и не было подтверждено в недавнем исследовании Early-ACS [317].

Другие антитромбоцитарные препараты, как тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрель, прасугрел и тикагрелор), снижают риск сердечно-сосудистых событий, если добавляются к аспирину при ОКС [284, 304, 307]. Частота сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта снижается с 11,4 до 9,3 % (ОР 0,8; 95 ДИ 0,72–0,90), как было показано для больных СД [282]. В сравнении клопидогреля и аспирина (исследование CAPRIE), у пациентов с недавним ишемическим инсультом, инфарктом миокарда или периферическим атеросклерозом, тем из них, которые страдают СД и ССЗ, защита от серьезных сердечно-сосудистых событий была лучше у клопидогреля, чем у аспирина. Годовой уровень событий у пациентов с СД был 15,6 % в группе клопидогреля и 17,7 % — аспирин, то есть абсолютное снижение риска было 2,1 % (p = 0,042), что соответствует снижению ОР на 13 % (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,77–0,88); было меньше и кровотечений. Ввиду более высокого числа событий у пациентов с СД абсолютные преимущества клопидогреля более заметны в этом клиническом сегменте [285]. В подгрупповом анализе исследования TRITON пациенты с СД имели тенденцию к большему снижению ишемических событий без явного повышения частоты кровотечений при приеме прасугрела в сравнении с клопидогрелем [280]. Очень важно отметить, что во многих исследованиях не делаются отдельные выводы по исходам у больных СД, и рекомендации основываются на имеющейся доказательной базе исследований, включающих пациентов и с СД, и без него [318].

7.1.7. Контроль глюкозы при остром коронарном синдроме

Повышенный уровень глюкозы плазмы (ГП) во время ОКС ассоциирован с более серьезным прогнозом у пациентов с СД, чем без СД [319–323]. Гипергликемия может иметь отношение к ранее недиагностированным колебаниям гликемии, а также индуцируется стрессом и выбросом катехоламинов, повышением СЖК, снижением продукции инсулина с повышением РИ и гликогенолизом [301], что имеет негативное влияние на метаболизм миокарда и его функцию (см. раздел 4). Две стратегии были проверены в попытках улучшить прогноз пациентов с ОКС.

Метаболическая модуляция включает в себя введение глюкозо-инсулиново-калиевой смеси (ГИКС), вне зависимости от наличия СД или повышения ГП. Она основана на предположении о том, что повышение внутриклеточного калия стабилизирует кардиомиоциты и способствует транспорту глюкозы в клетки [324]. Другие положительные эффекты — это снижение уровня бета-окисления СЖК, смещение в сторону использования глюкозы для продукции энергии и усиление функции эндотелия и фибринолиза [301]. РКИ не показали преимуществ в заболеваемости и смертности, как было показано Клонером и Несто [324]. Это могло быть связано с повышением ГП или перегрузкой жидкостью при инфузии ГИКС. Исследование IMMEDIATE, в котором пациенты рандомизировались в среднем через 90 мин после начала предполагаемого ОКС во внебольничном экстренном центре медицинской помощи и получали ГИКС или плацебо, показало снижение частоты комбинированных исходов или остановки сердца, или внутригоспитальной смертности в группе ГИКС, но на предписанные конечные точки это влияния не оказывало (например, на прогрессирование ОКС в ИМ в течение 24 ч) [325].

Контроль гликемии был исследован в РКИ DIGAMI 1 и 2 [326, 327] и в HI-5 [328]. Первое DIGAMI включало 620 пациентов с СД и ОИМ, рандомизированных в группу 24-часовой инфузии глюкозы и инсулина, за которой следовало многократное введение инсулина, либо в группу стандартной сахароснижающей терапии [326]. Смертность после 3,4 лет была 33 % в группе инсулина и 44 % ($p = 0,011$) в контрольной группе [329]. В DIGAMI 2 не удалось показать преимуществ в прогнозе. Наиболее вероятное объяснение такому несоответствию состоит в том, что в DIGAMI 1 [326, 330] уровень HbA_{1c} при госпитализации снизился более существенно (на 1,5 % с уровня 0,1 %), если сравнивать с 0,5 % (от 8,3 %) в DIGAMI 2 [327]. Кроме того, использование бета-блокады, статинов и реваскуляризации было более интенсивно в DIGAMI 2.

Различия между уровнями глюкозы в контрольной и инсулиновой группах HI-5 были незначительными, и не было показано изменения смертности среди пациентов, получавших лечение инсулином [328]. Объединенные данные из трех этих исследований подтвердили, что инфузия инсулина—глюкозы не уменьшает смертность при отсутствии контроля глюкозы у пациентов с ИМ и СД (ОР 1,07; 95 % ДИ 0,85–1,36, $p = 0,547$) [331]. Поскольку ни DIGAMI 2, ни HI-5 не достигли различий в контроле глюкозы между интенсивно леченой и контрольной груп-

пами, остается открытым вопрос, насколько эффективно снижение уровня глюкозы.

В исследовании HEART2D сравнивались эффекты прандиального (инсулин перед едой трижды в день, $n = 557$) и базального контроля гликемии (длительно действующий инсулин один или два раза в день, $n = 558$) на сердечно-сосудистые события у пациентов с СД2Т. Целевые уровни глюкозы были: постпрандиальная 7,5 ммоль/л, тощаковая 6,7 ммоль/л. Базальная группа имела более низкий средний уровень глюкозы (7,0 против 8,1 ммоль/л; $p < 0,001$), но аналогичный уровень глюкозы ежедневно натощак/перед едой (7,7 против 7,3 ммоль/л; $p = 0,233$) в сравнении с прандиальной группой и одинаковым уровнем HbA_{1c}. Исследование было остановлено при средней длительности наблюдения 963 дня в связи с недостатком эффективности [173].

Некоторые регистры позволяют предположить, что существует J- или U-образная зависимость между ГП и прогнозом [320, 322, 323] в том смысле, что и гипогликемия, и гипергликемия могут быть прогностически неблагоприятны. Компенсаторные механизмы, индуцируемые гипогликемией, например, усиление выброса катехоламинов, могут усилить ишемию миокарда или провоцировать аритмии [332, 333]. Недавние данные показывают, что гипогликемические эпизоды указывают на пациента высокого риска по другим причинам (например, СН, дисфункция почек и нарушения питания) и гликемия не является независимым фактором риска, при коррекции статистического анализа [334, 335].

Рациональные выводы из DIGAMI 1 [326, 330] могут состоять в том, что СД и ИМ будут протекать более благоприятно, если контроль гликемии будет адекватным в случае очень высокого исходного уровня (> 10 ммоль/л). Движение в сторону нормогликемии, с менее строгими целями у лиц с выраженной сопутствующей патологией, является разумной целью, но конкретные задачи еще должны быть поставлены. Инфузия инсулина — наиболее эффективный способ достижения быстрого контроля над гликемией. В долгосрочной перспективе контроль гликемии представлен в разделе 6.2.

7.1.8. Пробелы в знаниях

- Роль и оптимальный уровень контроля гликемии в отношении исходов ОКС все еще требуют установки.
- Возможно ли уменьшить размер инфаркта при помощи очень рано начатой инфузии ГИК, сразу после симптомов, напоминающих ИМ?

Таблиця 16. Ведення пацієнтів со стабільної и нестабільної коронарної болєзньо серця и диабетом

Рекомендації	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Всем пациентам с ССЗ необходим скрининг расстройств обмена глюкозы	I	A	294, 295
Бета-блокаторы следует применять для снижения заболеваемости и смертности у пациентов с СД и ОКС	IIa	B	309, 310
иАПФ и АРА показаны пациентам с СД и ИБС для снижения риска сердечно-сосудистых событий	I	A	210, 312, 313
Статины показаны пациентам с СД и ИБС для снижения риска сердечно-сосудистых событий	I	A	227
Аспирин показан пациентам с СД и ИБС для снижения риска сердечно-сосудистых событий	I	A	274, 316
Ингибиторы рецепторов АДФ тромбоцитов показаны пациентам с СД и ИБС для снижения риска сердечно-сосудистых событий	I	A	280, 282, 284, 285, 304, 307
Контроль гликемии на основе инсулина следует использовать при ОКС с выраженной гипергликемией (>10 ммоль/л) с учетом сопутствующих заболеваний	IIa	C	—
Контроль гликемии, который можно достичь различными стратегиями снижения глюкозы, следует использовать у пациентов с СД и ОКС	IIa	B	326, 328, 330

Примечание. ^аКласс рекомендацій; ^буровень доказательности; ^сссылки, поддерживающие уровень доказательности; СД — сахарный диабет; ОКС — острый коронарный синдром; иАПФ — ингибиторы АПФ; АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина; ИБС — ишемическая болєзнь серця.

7.1.9. Рекомендації по ведению пациентов со стабильной и нестабильной ишемической болєзньо серця

См. табл. 16.

7.2. Реваскуляризация

Четверть всех процедур реваскуляризации миокарда проводится у больных СД. У них эта процедура осложнена более диффузным атеросклеротическим поражением и большим вовлечением эпикардальных сосудов, более высокой склонностью к развитию рестенозов после ЧКВ, окклюзии шунтов после АКШ и неуклонному прогрессированию атеросклероза с появлением новых стенозов [336]. Это приводит к более высокому риску, включая смертность в долгосрочной перспективе, которая наблюдается у больных СД, независимо от стратегий реваскуляризации [337]. Данные о влиянии реваскуляризации миокарда на пациентов с СД были получены параллельно с развитием технологий ЧКВ, АКШ и фармакотерапии, и потому сложно проводить прямые сопоставления [308, 338].

7.2.1. Реваскуляризация миокарда при стабильной и нестабильной ишемической болєзнь серця

Стабильная ИБС. Рандомизированное сравнение оптимального медикаментозного лечения (ОМЛ) с реваскуляризацией (как с АКШ, так и с ЧКВ) проводилось у больных СД с соответствующими показаниями, проводилось в исследовании VARI 2D [339]. После выбора ЧКВ или АКШ в качестве оптимальной стратегии, пациенты рандомизировались в группу ОМЛ или ОМЛ в сочетании реваскуляризации. Спустя

пять лет не было обнаружено серьезных различий в отношении комбинированной конечной точки — смерти, ИМ или инсульта: 12 % и в группе ОМЛ, и ОМЛ с реваскуляризацией. В хирургической группе было значимо меньше больших нежелательных кардиальных и цереброваскулярных явлений у больных с АКШ (78 %), нежели в группе ОМЛ (70 %; $p = 0,01$), однако не было различий по выживаемости (АКШ 86 %, ОМЛ 84 %; $p = 0,33$). В группе ЧКВ, включавшей пациентов с заведомо менее выраженной ИБС, чем в группе АКШ, не было выявлено существенных различий по большим нежелательным явлениям или выживаемости по сравнению с ОМЛ. В течение последующего наблюдения, 38 % пациентов из группы ОМЛ была проведена хотя бы одна реваскуляризация по причине развития клинической картины ишемии, тогда как в группах исходно хирургического лечения — 20 %. Это показывает, что консервативная стратегия с ОМЛ сохраняет минимум 80 % вмешательств в течение последующих 5 лет. В целом, не считая особых ситуаций вроде стеноза ствола левой коронарной артерии > 50 %, проксимального стеноза передней межжелудочковой артерии или трехсосудистого поражения со сниженной функцией ЛЖ, реваскуляризация миокарда у пациентов с СД не повышала выживаемость при сравнении с медикаментозной терапией. При переносе этих данных в общую практику необходимо помнить, что результаты были получены в отобранной популяции. Так, пациенты были исключены, если им требовалась немедленная реваскуляризация или при наличии стеноза ствола левой коронарной артерии, а также при креатинине > 177 мкмоль/л, $HbA_{1c} > 13 \%$,

СН III–IV ФК или анамнеза ЧКВ, или АКШ за последние 12 мес.

Острые коронарные синдромы. Не было показано взаимодействия между реваскуляризацией миокарда и наличием СД по данным исследований по лечению ИМ без подъема ST [340–342]. Ранняя инвазивная стратегия улучшала исходы в общей популяции в данных исследованиях [303, 340, 342] с большими преимуществами у пациентов с СД в протоколе TACTICSTIMI 18 [342]. У пациентов с ИМ с подъемом ST анализ объединенных данных (n = 6315) из 19 РКИ по сравнению первичной ЧКВ с тромболитизмом показал, что у пациентов с СД (n = 877, 14 %), леченных реперфузионной стратегией, была выше летальность, в сравнении с пациентами без СД. Преимущества первичной ЧКВ в сравнении с тромболитизмом были установлены и при СД и без него [343]. У больных СД было существенно задержано начало реперфузии и было дольше время ишемии, по-видимому, в связи с атипичной картиной заболевания. Снижение 30-дневной смертности, обнаруженное в группе лечения ЧКВ, было наиболее выраженным именно в этой группе. Ввиду более высокого абсолютного риска, число, необходимое для лечения было существенно ниже при СД (NNT 17; 95 % ДИ 11–28), чем без СД (NNT 48; 95 % ДИ 37–60). Подгрупповой анализ больных СД исследования OAT подтвердил, что, как и без СД, реваскуляризация закрытой инфаркт связанной артерии в течение 3–28 дней после ИМ не улучшает исходов [344].

7.2.2. Вид вмешательства: коронарное шунтирование и чрескожное вмешательство

Более частое повторение процедур реваскуляризации после ЧКВ постоянно обнаруживалось у пациентов с СД, включавшихся в РКИ по сравнению АКШ и ЧКВ. Метаанализ данных 10 РКИ (7812 пациентов) обоих типов реваскуляризации показывает существенное преимущество по выживаемости у больных СД метода АКШ (рис. 7.1) [337]. Пятилетняя смертность была 20 % при ЧКВ и 12 % при АКШ (ОР 0,7; 95 % ДИ 0,6–0,9), тогда как никакой разницы не было у пациентов без СД; взаимосвязь между типом реваскуляризации и наличием СД была значимой. Специально изучение эффективности и безопасности АКШ и ЧКВ при СД было проведено в исследовании CARDia [345]. Появление покрытых стентов (ПС), совпавшее по времени с набором пациентов в исследование, привело к смешанному использованию голметаллических (ГС) и ПС, 31 и 69 % соответственно. После одного года не было значимого разли-

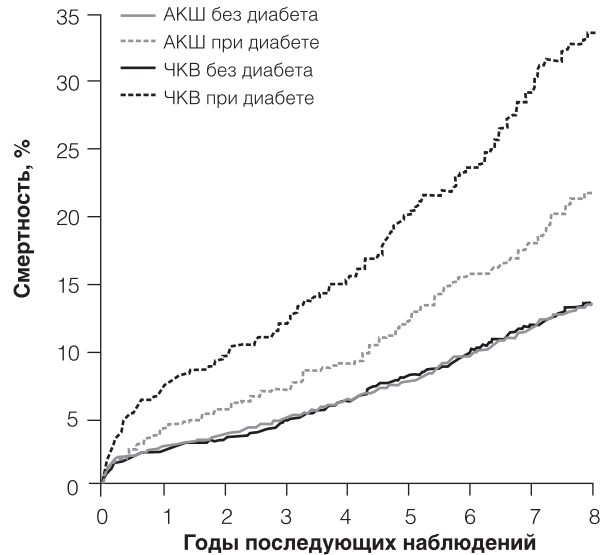


Рис. 7. 1. Смертность пациентов, которым проводилось АКШ или ЧКВ в зависимости от статуса диабета По данным 10 рандомизированных исследований. Публикуется с разрешения Hlatky и соавт.

чия в частоте композитной конечной точки по смерти, ИМ или инсульту (несколько выше — частота ИМ), но был значимо больший уровень повторных процедур в группе ЧКВ (2 против 12 %; p < 0,001). Возможность выводов была ограничена небольшой популяцией исследования (n = 510).

Литература по АКШ и ЧКВ противоречива ввиду неточностей в регистрах, параллельного внедрения ПС и, не считая исследования FREEDOM, нехватки достаточно информативных РКИ. Тот факт, что большую часть информации приходится получать из подгруппового анализа исследований популяций, в которых СД может встречаться нечасто, создает серьезные сложности. Как следствие частых реваскуляризации, в исследовании SYNTAX [346], выполненном в эпоху покрытых паклитакселом стентов, частота больших коронарных и цереброваскулярных событий в течение одного года для ЧКВ была в два раза выше, чем для АКШ. В специально выделенной подгруппе больных СД, относительный риск повторной реваскуляризации был еще выше (ОР 3,2; 95 % ДИ 1,8–5,7; p < 0,001). У пациентов с СД и сложным поражением коронарных артерий (например, с высоким баллом по шкале SYNTAX), одногодная смертность была выше для покрытых паклитакселом стентов (14 против 4 %; p = 0,04) [347]. После пятилетнего наблюдения частота больших нежелательных явлений оказалась значимо выше при СД, как если сравнивать ЧКВ и АКШ (ЧКВ: 46,5 % против АКШ: 29,0 %; p < 0,001),

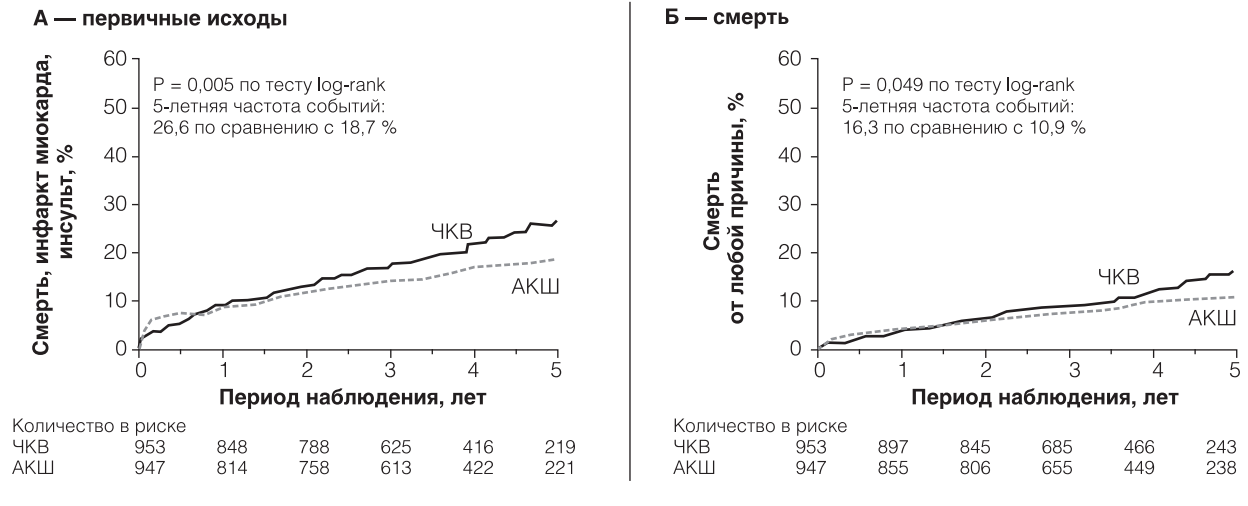


Рис. 7.2. Расчеты Каплана—Майера по первичным исходам и смерти

А — уровни композитных первичных исходов по смерти, инфаркту миокарда или инсульту; В — смерть от любой причины за период до 5 лет после рандомизации. Величина «р» рассчитывалась на основе всех имевшихся в периоде наблюдения данных при помощи теста log-rank. Публикуется с разрешения Farkouh и соавт.

так и для повторных реваскуляризаций (ЧКВ: 35,5 % против АКШ: 14,6 %; $p < 0,001$). Не было различий в композитной смертности от всех причин, плюс инсульт, плюс ИМ (ЧКВ: 23,9 % против АКШ: 19,1 %; $p = 0,26$). Подобные результаты были показаны, но с несколько меньшим числом событий, и среди пациентов без СД. Было сделано заключение, что хотя ЧКВ и может применяться у больных с менее сложным поражением артерий, АКШ должно быть методом выбора при более сложном поражении, особенно при наличии СД [348].

Напротив, при анализе пациентов с СД в рандомизированном исследовании и регистре AWESOME, включавшем больных высокого риска по АКШ (с АКШ в анамнезе, с недавним ИМ, с ФВ ЛЖ < 30 % или внутриаортальным баллонным лечением), показало отсутствие существенной разницы между способами реваскуляризации по трехлетней смертности [349]. Данные, полученные в недавних регистрах, подтверждают лучшие исходы у пациентов с СД, леченных АКШ, по сравнению с ЧКВ ПС, даже в отношении смертности, за счет, в основном, более высокой частоты инсультов [350]. В анализе данных 86244 пациентов старше 65 лет, подвергшихся АКШ, и 103549 пациентов после ЧКВ, в период с 2004 по 2008 гг., четырехлетняя выживаемость была значимо выше в группе хирургического лечения, и эта ассоциация была особенно выражена в группе СД с применением инсулина [351]. В исследовании MAIN COMPARE сообщалось о долговременных исходах 1474 пациентов с незащищенным стенозом ствола ЛКА, леченных АКШ или ЧКВ с ПС.

В этой специфической выборке частота композитной конечной точки по смерти, Q-образующему ИМ и инсульту оказалась равной, однако в подгруппе ЧКВ значимо чаще требовалась повторная реваскуляризация. Подгрупповой анализ включил 507 пациентов (34 %) с и без СД, не выявил существенных различий после коррекции данных по другим показателям [352]. В обсервационном исследовании реальных пациентов Шведского регистра ангиографии и ангиопластики, включившего 94384 последовательных случая внедрения стентов, ЧКВ с новым поколением ПС было ассоциировано с на 38 % уменьшенным риском клинически значимого рестеноза и на 23 % меньшей частотой смерти, в сравнении со старыми ПС [353]. Эти находки были поддержаны данными исходов в метаанализе 49 РКИ, включавших 50844 пациента, сравнивавших различные ПС с ГС [354]. В исследовании FREEDOM было рандомизировано 1900 пациентов, в основном, с трехсосудистым поражением, в группы лечения АКШ или ЧКВ с ПС сиролимусом или паклитакселом. Стенты нового поколения могли быть использованы, как только их одобряла FDA. Всем пациентам были назначены рекомендованные сегодня средства для контроля ХС ЛНП, систолического АД и HbA_{1c} . Первичными результатами были композитная общая смертность и нефатальный ИМ или инсульт. После медианы 3,8 лет первичный исход чаще случался в группе ЧКВ ($p = 0,005$) с пятилетним уровнем 26,6 %, тогда как в группе АКШ — 18,7 %. Преимущество АКШ было за счет как ИМ ($p < 0,001$), так и смертности ($p = 0,049$; рис. 7.2).

Было сделано заключение о том, что АКШ лучше ЧКВ для пациентов с СД и далеко зашедшей ИБС. Значимой взаимозависимости по шкале SYNTAX выявлено не было, поскольку абсолютные различия в первичных конечных точках между ЧКВ и АКШ были одинаковы у пациентов с низкой, средней и высокой оценкой по шкале SYNTAX. Учитывая широкую вариабельность пациентов, включенных во FREEDOM, этот протокол может быть репрезентативным для реальной практики. Дальнейший анализ показал, что АКШ является экономически более эффективной стратегией, чем ЧКВ [355, 356]. Таким образом, обсуждение с пациентом, объяснение ему преимуществ проведения АКШ в отношении смертности и индивидуализированная оценка риска должны быть обязательными перед выбором того или иного способа реваскуляризации [308].

7.2.3. Специальные аспекты чрескожного и хирургического способа реваскуляризации при сахарном диабете

Исследование DIABETES показало 75%-ю редукцию необходимости реваскуляризации целевой артерии у больных СД, стентированных выделяющим сиролimus ПС (7 %) по сравнению с ГС (31 %) [357]. Эта находка подтвердилась в метаанализе 35 исследований по сравнению ГС и ПС [358], который показал одинаковую эффективность стентов с сиролimusом и паклитакселом в данном отношении (ОР 0,29 для сиролимуса; 0,38 для паклитаксела), с учетом того, что двойная антитромбоцитарная терапия после имплантации ПС продолжалась не менее 6 мес. Риск смерти, ассоциированной со стентами с сиролimusом был в 2 раза выше, чем с ГС, в 8 протоколах, в которых продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии была меньше 6 мес. Напротив, не было повышения риска в 27 исследованиях ПС с двойной антитромбоцитарной терапией дольше 6 мес. Анализ Национального регистра легких, сердца и крови Института динамического регистрирования показал, что в сравнении с ГС, ПС ассоциированы с меньшим повторением реваскуляризации — в одинаковой степени для леченных инсулином или нет пациентов с СД [359]. Наконец, второе поколение стентов с сиролimusом не было лучше в отношении ухудшения по целевому сосуду после одного года наблюдения в прямом сравнении со стентами с паклитакселом, тогда как стенты с зотаролimusом были хуже стентов с сиролimusом у пациентов с СД [360, 361].

Антитромботическая терапия при СД пациентов, которым предстоит реваскуляризация по

поводу стабильной стенокардии или ОКС, не отличается от таковых без СД [317, 362, 363]. Исходно исследования ингибиторов гликопротеидов IIb/IIIa отмечали взаимодействие с СД, но это не подтвердилось в недавнем исследовании ISAR-REACT 2, выполнявшемся в эпоху клопидогреля [364]. Прасугрел лучше клопидогреля в снижении комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или ИМ, или инсульт без значимого кровотечения). Так же и тикагрелор, в сравнении с клопидогрелем в исследовании PLATO, уменьшал частоту ишемических событий при ОКС, независимо от наличия СД и контроля гликемии, а также без увеличения частоты больших кровотечений [280, 282].

Пациенты с СД, подвергающиеся АКШ, обычно имеют тяжелую ИБС и нуждаются в нескольких шунтах. Нет доказательств рандомизационного уровня качества в отношении использования одного или двух кондуитов внутренней грудной артерии (ВГА) при СД. Хотя общие данные предполагают, что билатеральные кондуиты ВГА улучшают исходы без нарушения стабильности грудины, их использование пока обсуждается, учитывая более высокую частоту инфекции раны и медиастинита при СД [365]. Недавний метаанализ показал, что выделение ВГА скелетонизацией (без сателлитных вен и фасции) уменьшает риск инфицирования раны грудины у определенных пациентов, подвергающихся билатеральному шунтированию ВГА [366], хотя рандомизированных исследований не было. Одноцентровое исследование по сравнению АКШ с билатеральной ВГА и ЧКВ при СД показало улучшение исходов (отсутствие стенокардии, реинтервенций и комбинированных больших сердечно-сосудистых событий) в хирургической группе, разницы в шестилетней выживаемости не было (86 % для АКШ и 81 % для ЧКВ) [367]. Наконец, более 50 % пациентов с плохо или относительно плохо контролируемой гликемией после хирургического вмешательства могут не быть диагностированы как страдающие СД во время предоперационной подготовки [368]. Это может привести к неадекватному периоперационному контролю гликемии, что является предиктором внутригоспитальной заболеваемости и смертности.

7.2.4. Реваскуляризация миокарда и сахароснижающая терапия

Хотя гипогликемические средства могут влиять на безопасность коронарографии, а также на ранние и поздние исходы реваскуляризации ЧКВ или АКШ, только несколько исследований

Таблиця 17. Коронарна реваскуляризація при сахарному діабеті

Рекомендації	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Оптимальний медикаментозний режим повинен бути переважним у пацієнтів со стабільної ІБС і СД, якщо тільки немає обширних областей ішемії і виражених стенозів ствола ЛКА або ПМЖВ	IIa	B	339
АКШ рекомендується пацієнтам з СД і многососудистим ураженням або комплексної (оцінка по SYNTAX > 22) ІБС для збільшення виживаємості	I	A	337, 339, 346, 350, 355, 374
ЧКВ для контролю симптомів може розглядатися як альтернатива АКШ при СД і менше складному многососудистому ураженні (SYNTAX ≤ 22) при необхідності реваскуляризації	IIb	B	347, 349, 350
Первичне ЧКВ рекомендується замість тромболітиків пацієнтам з СД і ІМ з підйомом ST, якщо проводиться поза рекомендованих лімітів часу	I	B	343
При СД і рішенні проведення ЧКВ, покриті лікарським засобом стенти рекомендуються замість голуметалічних для зниження реваскуляризації цільових артерій	I	A	351, 352
Всім пацієнтам на метформині необхідно ретельно контролювати функцію нирок при проведенні ангіографії коронарних артерій/ЧКВ	I	C	—
Якщо функція нирок падає у пацієнтів на метформині, піддаються ЧКВ або ангіографії, рекомендується зупинити лікування на 48 ч або до повернення функції нирок на вихідний рівень	I	C	—

Примечание. ^аКласс рекомендацій; ^брівень доказальності; ^сссылки, підтримуючі рівень доказальності; СД — сахарний діабет; ІБС — ішемічна хвороба серця; ЛКА — ліва коронарна артерія; ПМЖВ — передня міжжелудочкова гілка; АКШ — аортокоронарне шунтування; ЧКВ — чрескожне втручання; ІМ — інфаркт міокарда.

було присвячено взаємозв'язкам реваскуляризації міокарда при СД.

Час напіввиведення метформіна з плазми 6,2 год. Немає адекватної наукової підтримки для достатньо частого практичного припинення метформіна за 24–48 год до ангіографії або ЧКВ в зв'язі з потенціальним ризиком лактацидозу, а потім відновлення прийому через 48 год. Більш свіжі рекомендації менш радикальні [308]. Замість припинення метформіна у всіх пацієнтів, розумно проводити ретельний моніторинг функції нирок протягом 48 год після процедури з метою зупинки прийому метформіна в разі його погіршення і з відновленням прийому при відновленні функції нирок.

Ці дані спостережень викликають занепокоєння щодо прийому препаратів сульфонілмочевини у пацієнтів з ІМ, підвергнутих ЧКВ: це не було підтверджено *post hoc* аналізом в DIGAMI 2, хоча і кількість пацієнтів з первинним ЧКВ не була великою [369]. Зниження ритму і ішемічні ускладнення також зустрілися рідше у пацієнтів, які отримували гліклазид/глімепірид [370]. Тіазолідиндіони можуть бути пов'язані з меншою частотою рестенозування після ЧКВ з ГС [371], але підвищують ризик СН внаслідок затримки рідини в нирках (див. також 6.2.6).

Не в одному дослідженні не було показано, що застосування інсуліну або ГИК покращує результати ЧКВ після STEMI. Обзорні дані про пацієнтів, які піддалися АКШ, вказують на використання постійної внутрішньовенної інфузії інсуліну до досягнення відносно ста-

більного контролю глікемії (6,6–9,9 ммоль/л), незалежно пов'язана з меншою смертністю і меншим числом ускладнень, які виникали після більш строгого (< 6,6 ммоль/л) або слабкого (> 9,9 ммоль/л) контролю глікемії [372]. В протоколі BARI 2D результати були схожими у пацієнтів, які отримували засоби для підвищення чутливості до інсуліну, і пацієнтів, які отримували власний інсулін в достатній кількості для контролю глюкози крові [372]. В підгрупі АКШ призначення інсуліну було пов'язано з більшим числом серцево-судинних подій, ніж з препаратами, які підвищили чутливість [339, 373].

7.2.5. Пробіли в знанні

- Оптимальна стратегія застосування метформіна при ЧКВ поки неясна.
- Роль і оптимальний рівень глікемії в результатах реваскуляризації міокарда залишаються невідомими.

7.2.6. Рекомендації по коронарній реваскуляризації при сахарному діабеті

См. табл. 17.

9. АРИТМИИ: МЕРЦАТЕЛЬНАЯ АРИТМИЯ И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ

9.1. Діабет і мерцательна аритмія

Люди з мерцальною аритмією (МА) мають суттєво вищий ризик інсульту і в два рази вищий рівень смертності від ССЗ,

чем при синусовом ритме [429, 430]. СД часто встречается у больных с МА. Популяционные исследования показывают наличие СД у 13 % пациентов с МА [431]. СД и МА имеют связь на уровне причинных факторов, например, АГ, атеросклероз, ожирение; роль СД как независимого фактора риска МА пока не установлена.

Исследование Manitoba оценивало обусловленную возрастом встречаемость МА среди 3983 мужчин [432]. СД был значимо ассоциирован с относительным риском 1,82 при анализе. Но в многофакторной модели эта ассоциация оказалась статистически незначимой, предполагая, что повышенный риск также обусловлен наличием ИБС, АГ или СН. Во Фремингемском исследовании [433] СД был значимо ассоциирован с МА у обоих полов, даже после коррекции по возрасту и другим ФР (ОР 1,4 для мужчин и 1,6 для женщин). При разработке шкалы риска по МА во Фремингемском исследовании не учитывался СД как важный предиктор МА [434]. В другом недавнем исследовании Nicolas и соавт. [435] сообщают, что СД был независимым предиктором МА только у женщин.

Недавнее многоцентровое исследование, включившее 11 140 пациентов с СД, подтвердило, что МА относительно типична для СД2Т и показало, что при сочетании СД2Т и МА существенно повышается риск смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности, инсульта и СН [436]. Эти находки предполагают, что МА является признаком больных СД, у которых есть большая вероятность существенной пользы агрессивного вмешательства в сердечно-сосудистую патологию и ФР. Поскольку МА практически бессимптомна, значительная часть пациентов (до 30 %) с СД должна подвергаться скринингу по МА в случае любого подозрения на наличие пароксизмальной или постоянной МА при пальпации пульса, рутинной 12-канальной ЭКГ или холтеровском мониторинге.

Диабет и риск инсульта при МА. Два недавних систематических обзора, посвященных доказательной базе для ФР инсульта при МА, сделали заключение о том, что предшествующий инсульт/ТИА/тромбоэмболия, а также возраст, гипертензия, СД и порок сердца являются важными факторами риска [437, 438].

Схемы стратификации риска инсульта при СД. Простейшая схема — это CHADS₂. В 2010 г. Рекомендации ESC по лечению МА, дополненные в 2012 г., предложили новую схему. Использование понятий «низкого», «умеренного», «высокого» риска было пересмотрено с пониманием риска как континуума [439, 440]. Новая схема выражается акронимом CHA₂DS₂-VASc (СН,

гипертензия, возраст ≥ 75 лет удвоенный, СД, инсульт удвоенный, сосудистые заболевания, возраст 65–74 года и женский пол). Шкала основана на сумме баллов, причем два балла добавляются для инсульта в анамнезе и возраста старше 75 лет. СН определяется или как клинически выраженная СН, или как систолическая дисфункция (ФВ < 40 %), а сосудистое заболевание — как анамнез ИМ, множественные бляшки в аорте или перемежающаяся хромота.

Антитромботическая терапия при СД. Мета-анализ 16 РКИ с 9874 пациентами был выполнен для оценки эффективности антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапии в предотвращении инсульта при МА [441]. Пероральные антикоагулянты были эффективны в первичной и вторичной профилактике инсульта в исследованиях, включавших 2900 пациентов, с общим снижением относительного риска 62 % (95 % ДИ 48–72). Абсолютное снижение риска было 2,7 % ежегодно для первичной профилактики и 8,4 % — для вторичной. Большие внечерепные кровотечения повышались при приеме антикоагулянтов на 0,3 % ежегодно. Аспирин снижал риск инсульта только на 22 % (95 % ДИ 2–38) с абсолютным снижением на 2,7 % в год при первичном предотвращении и на 8,4 % в год для вторичной профилактики. Большие внечерепные кровотечения повышались при антикоагулянтной терапии на 0,3 % в год. Аспирин снижал риск инсульта только на 22 % (95 % ДИ 2–38) с абсолютной редукцией на 1,5 % в год для первичной и 2,5 % в год для вторичной профилактики. В пяти протоколах по сравнению антикоагулянтной терапии с антитромбоцитарными средствами у 2837 пациентов варфарин более эффективен, чем аспирин, со снижением относительного риска на 36 % (95 % ДИ 14–52). Эти данные получены совокупно у пациентов с постоянной и пароксизмальной МА.

Поддерживаемые результатами ряда исследований и Европейскими рекомендациями 2010 и 2012 гг. [439, 440], пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К или новые антикоагулянты — см. ниже) рекомендуются пациентам с МА. Выбор антитромботической терапии должен основываться на абсолютном риске инсульта/тромбоэмболии и кровотечения, а также взвешенных клинических преимуществах для данного пациента. Аспирин один не рекомендуется для предотвращения тромбоэмболических осложнений у пациентов с СД и МА, но при отказе или невозможности применения антагонистов витамина К (АВК) или новых оральных антикоагулянтов (НОАК), комбинация аспирина и клопидогреля должна быть

рассмотрена как альтернатива [442]. АВК и НОАК следует использовать, если есть хотя бы один фактор риска инсульта, с учетом того, что нет противопоказаний, и после тщательной оценки отношения риск—польза, а также с учетом предпочтений и пожеланий пациента [439, 440]. Можно заключить, что АВК и НОАК должны быть использованы при МА и СД во всех случаях, когда они не противопоказаны и когда пациент готов их принимать. При использовании АВК ключевым параметром является Международное нормализованное отношение (МНО), в диапазоне 2,0–3,0 имеющее оптимальное соотношение предотвращения инсульта и системной эмболии и риска кровотечений у пациентов с СД. Менее высокое МНО (1,8–2,5) предлагается для старческого возраста, но пока это не подтверждено исследованиями.

В протоколе ACTIVE W варфарин был лучше клопидогреля с аспирином (СОР 0,40; 95 % ДИ 18–56) без отличий по кровотечениям [442]. Группа аспирина в исследовании ACTIVE A показала, что большие сосудистые события были уменьшены при приеме аспирина и клопидогреля в сравнении с аспирином в монотерапии (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,81–0,98; $p = 0,01$) [443]. Так терапия аспирин плюс клопидогрель может рассматриваться как временная, если нет возможности принимать АВК, но не как альтернатива для пациентов с высоким риском кровотечений. Комбинации АВК с антитромбоцитарной терапией не предполагают дополнительных преимуществ в отношении ишемического инсульта и сосудистых событий и ведут к повышению числа кровотечений [439]; такие сочетания следует избегать.

Разработано два новых класса антикоагулянтов: пероральные прямые ингибиторы тромбина (например, дабигатран этексилат) и пероральные ингибиторы фактора Ха (например, ривароксабан, апиксабан, эдоксидан, бетриксибан). В исследовании RE-LY дабигатран этексилат 110 мг 2 раза в день не был хуже АВК в предотвращении инсульта и системной эмболии, и имел меньшее число больших кровотечений. Дабигатран 150 мг 2 раза в день был ассоциирован с меньшей частотой инсультов и системной эмболии с одинаковым уровнем больших кровотечений, по сравнению с АВК. Исследование апиксабана AVERROES было остановлено преждевременно ввиду ясности в отношении меньшего риска инсульта и системной эмболии при приеме апиксабана 5 мг дважды в день по сравнению с аспирином 81–324 мг однократно [445]. Недавнее исследование апиксабана ARISTOTLE, сравнивавшее варфарин и апиксабан у пациентов

с МА и средней оценкой CHADS2 2,1, показало, что апиксабан 5 мг дважды в день был лучше варфарина в предотвращении инсульта и системной эмболии, вызывал меньше кровотечений, и в итоге показал меньшую смертность [446]. У 24 % пациентов был СД. Исследование ривароксабана ROCKET, сравнивавшее варфарин с ривароксабаном, показало, что ривароксабан не хуже варфарина в предотвращении инсульта, системной эмболии и больших кровотечений среди больных с МА с довольно высоким риском по CHADS2 (в среднем 3,5) [447]. Эти новые препараты могут быть использованы вместо АВК, особенно, если они плохо переносятся или неудобны. В дополнительном анализе ROCKET уровень защиты у пациентов с СД был таким же, как и в общей популяции.

При начале антикоагулянтной терапии требуется внимание к риску кровотечений. На материале 3978 реальной когорты пациентов в Европе была разработана простая шкала риска кровотечений, известная как HAS-BLED (по 1 баллу за инсульт, анамнез кровотечения или предрасположенность, АГ, нарушение функции почек/печени, лабильное МНО, возраст > 65 лет, частый прием препаратов/алкоголя) [448]. Оценка «3» отражает высокий риск и необходимость осторожности и регулярной оценки пациентов, если им необходимо принимать антикоагулянты.

9.2. Внезапная сердечная смерть

Клинические исследования внезапной смерти при сахарном диабете. Внезапная сердечная смерть (ВСС) относится примерно к 50 % смертей от сердечно-сосудистых причин. В основном она вызвана желудочковыми тахикардиями, часто провоцируется ОКС, который может развиваться в отсутствие данных о каком-либо заболевании сердца [449, 450]. Опубликованные эпидемиологические исследования общей популяции показали, что пациенты с СД находятся в более высоком риске ВСС. Во Фремингемском исследовании СД был ассоциирован с повышенным риском ВСС в любом возрасте (почти четырехкратно); у женщин существенно сильнее, чем у мужчин [451]. В исследовании медицинских сестер [452], в которое вошла 121 701 женщина от 30 до 55 лет, наблюдавшихся 22 года, было показано, что внезапная смерть оказывалась первым признаком ССЗ в 69 % случаев. СД был сильным ФР, увеличивая риск трехкратно, тогда как АГ повышала его в 2,5 раза, а ожирение — в 1,6 раза. СД повышает относительный риск ВСС во всех этнических группах [453–455]. Недавний отчет группы исследования ARIC показал, что

величина относительного риска, ассоциированного с СД, была одинаковой и для ВСС, и для не-ВСС. В этом исследовании наличие СД нивелировало половые различия в рисках ВСС [456].

СД повышает ВСС у пациентов с СН и выживших после ИМ. По данным исследования CHARM, наличие СД было независимым предиктором смертности, включая ВСС, у пациентов с СН вне зависимости от ФВ ЛЖ [457]. При рассмотрении данных 3276 постинфарктных пациентов из Германии и Финляндии, частота ВСС была выше при СД2Т с отношением рисков 3,8 (95 % ДИ 2,4–5,8; $p < 0,001$) [458]. Частота ВСС у постинфарктных пациентов с СД и ФВ ЛЖ > 35 % была эквивалентна пациентам без СД и с ФВ ЛЖ ≤ 35 %. Частота ВСС существенно повышалась среди больных СД с ФВ < 35 %, поддерживая концепцию необходимости имплантации кардиовертера-дефибриллятора всем имеющим симптоматику (II–IV ФК NYHA) пациентам с СД и ФВ < 35 %, если это не противопоказано. Пациентам с СД2Т и застойной СН или после ИМ необходимо измерять ФВ ЛЖ, чтобы выявить кандидатов для профилактической установки кардиовертера-дефибриллятора. Также вторичная профилактическая имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана больным СД, перенесшим реанимацию в связи с устойчивой желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков, как это указано в Рекомендациях [459]. Все постинфарктные пациенты с СН должны получать бета-блокаторы, которые показали эффективность в предотвращении ВСС [449, 450].

Патофизиология ВСС при СД. Причины уменьшения электрической стабильности миокарда при СД являются следствием ряда факторов: 1) острой окклюзии коронарной артерии и наличия ИБС; 2) фиброза миокарда, ведущего к диастолической дисфункции и систолической недостаточности; 3) микрососудистой патологии и диабетической нефропатии; 4) автономной диабетической нейропатии; 5) нарушений распространения электрического импульса по миокарду, проявляющихся на ЭКГ как аномалии де- и реполяризации; 6) обструктивного ночного апноэ [459–466]. Экспериментально индуцированная гипогликемия также вызывала изменения электрофизиологических свойств миокарда. Понятие «смерти в постели», используемое для описания ВСС молодых людей с СД1Т во сне, предполагает ведущую роль гипогликемии [467].

Jouven и соавт. [455], изучавшие относительный риск ВСС в группах пациентов с разным уровнем дизгликемии, показали, что рост уровня глюкозы вел к росту риска. Последующая кор-

рекция по возрасту, курению, систолическому АД, ССЗ и сахароснижающему лечению, даже у пациентом с пограничным СД, показала, что нетощаковая гликемия от 7,7 до 11,1 ммоль/л ведет к повышенному риску ВСС (ОР 1,24 в сравнении с нормогликемией). Наличие микрососудистых заболеваний, определяемое как ретинопатия или нефропатия, а также женский пол, повышали риск во всех группах. Это исследование обращает внимание на то, что нарушение толерантности к глюкозе может быть постоянным независимым фактором, повышающим риск ВСС, в отличие от бытовавшего ранее представления об определенном пороге нарушенной толерантности. Это сочетается с текущим представлением о том, что сердечно-сосудистый риск повышается уже до того, как установлен СД, то есть при уровнях гликемии, рассматриваемых как нормальные.

Во Фремингемском исследовании [468] на крупной естественной популяции показано, что, после коррекции по ряду вариантов, значения сниженной вариабельности сердечного ритма были обусловлены уровнем глюкозы плазмы. Гипергликемия, даже слабая, может быть ассоциирована со снижением вариабельности ритма сердца [469]. Такие же данные были получены в ARIC [470], показавшем, что даже у пациентов с преддиабетом есть аномалии автономной регуляции функции сердца и вариабельности ритма. Эти исследования еще раз подтверждают, что уровни глюкозы следует рассматривать как постоянный недискретный фактор, влияющий на автономный контроль сердца. К сожалению, дизайн этих исследований не позволил показать, является ли снижение вариабельности независимым предиктором ВСС при СД. Недавнее исследование показало, что измерение автономных маркеров, таких как флуктуации ЧСС и диапазон децелераций по 24-часовому холтеровскому мониторингованию, прогнозирует развитие ВСС и смерти от сердечно-сосудистых причин среди больных СД2Т и недавним ИМ [471]. Кардиоваскулярная автономная нейропатия была значимо ассоциирована с последующей смертностью у лиц с СД в метаанализе 15 исследований [472]. Рочестерское исследование диабетической нейропатии имело дизайн для установления факторов риска ВСС и роли диабетической автономной нейропатии в популяции 462 больных СД, наблюдавшихся 15 лет [473]. Эти данные предполагают, что дисфункция почек и атеросклеротическая болезнь сердца — наиболее важные факторы риска ВСС, тогда как ни удлинение QTc, ни автономная нейропатия, не были независимыми предикторами. Это

Таблиця 18. Лечение аритмий у пациентов с сахарным диабетом

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Скрининг МА должен производиться, поскольку она нередко случается у больных СД и вносит вклад в смертность	IIa	C	—
Пероральные антикоагулянты (АВК или новые: дабигатран, ривароксабан, апиксабан) рекомендованы больным СД с МА, если не противопоказаны	I	A	439, 440, 442, 443, 445—447
Оценка риска кровотечения (шкала HAS-BLED) должна производиться при назначении антитромботической терапии у пациентов с МА и СД	IIa	C	—
Скрининг факторов риска внезапной сердечной смерти должен проводиться пациентам с СД	IIa	C	—
Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор рекомендуется пациентам с СД и ишемической кардиомиопатией с ФВ ЛЖ < 35 %, а также пережившим фибрилляцию желудочков и устойчивую желудочковую тахикардию	I	A	459
Бета-блокаторы рекомендуются пациентам с СД и СН, а также после инфаркта миокарда для предотвращения внезапной сердечной смерти	I	A	391, 401—403, 405, 406, 449, 450

Примечание. ^aКласс рекомендаций; ^bуровень доказательности; ^cссылки, поддерживающие уровень доказательности; СД — сахарный диабет; МА — мерцательная аритмия; АВК — антагонисты витамина К; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; СН — сердечная недостаточность.

исследование не включало вариабельность ритма сердца и другие параметры в число показателей, включенных в многофакторный анализ. Напротив, результаты исследования MONICA/KORA показали, что QTc был независимым предиктором ВСС, ассоциированным с трехкратным повышением у пациентов с СД и двукратным — без СД [474]. Измерения вариабельности ритма сердца и QTc могут стать ценными предикторами ВСС при СД, но данных, которые бы позволили сделать их общепринятыми и рекомендованными, пока недостаточно.

На базе имеющихся доказательств ясно, что все степени нарушения толерантности к глюкозе ассоциированы с прогрессирующим развитием ряда аномалий, которые негативно влияют на выживаемость и предрасположенность к ВСС. Идентификация независимых предикторов ВСС при СД пока не добралась до стадии, при которой возможно создать стратификаци-

онную схему и рекомендовать способы профилактики.

Заключение. ВСС является важнейшей причиной смерти при СД. Хотя ряд ФР могут быть специфически связаны с СД (как микрососудистая патология и автономная нейропатия), акцент должен делаться на первичной профилактике СД, атеросклероза и ИБС, а также вторичной профилактике сердечно-сосудистых последствий этих столь распространенных состояний.

9.3. Пробелы в знании

- Не хватает информации по долгосрочному влиянию контроля гликемии на интервал QTc.
- Какова роль гипогликемии и других предикторов в развитии ВСС?

9.4. Рекомендации по ведению пациентов с аритмиями при сахарном диабете

См. табл. 18.

Подготовила
Эмирита Николаевна Сердобинская-Канивец,
к. мед. н., науч. сотр. отдела атеросклероза и ишемической болезни сердца
ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины»

Продолжение следует
Список литературы находится в редакции