

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
И ПЕРЕПОДГОТОВКИ КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

КАФЕДРА ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ
С КУРСОМ ГЕРИАТРИИ И ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2026

УДК 616.379-008.64-06:616.1(075.9)

ББК 54.151.6,23+54.10я78

C22

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 18.12.2024 г., протокол № 4

Авторы: д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии Белорусского государственного медицинского университета Т. В. Мохорт; канд. мед. наук, доц., зав. каф. общей врачебной практики с курсом гериатрии и паллиативной медицины Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения И. В. Патеюк; д-р мед. наук, проф., проф. каф. эндокринологии Белорусского государственного медицинского университета А. П. Шепелькевич; д-р мед. наук, доц., доц. каф. эндокринологии Белорусского государственного медицинского университета Н. В. Карлович

Рецензенты: зам. гл. врача по организационно-методической работе Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения, гл. внештатный специалист по эндокринологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь О. Б. Салко; каф. внутренних болезней № 2 с курсом ФПКиП Гомельского государственного медицинского университета

Сахарный диабет и сердечно-сосудистая патология : учебно-методическое пособие / Т. В. Мохорт, И. В. Патеюк, А. П. Шепелькевич, Н. В. Карлович. – Минск : БГМУ, 2026. – 123 с.

ISBN 978-985-21-2214-6.

Посвящено особенностям ведения пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями с широким освещением современных подходов к ведению этой категории пациентов на основе международных рекомендаций.

Предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Общая врачебная практика», повышения квалификации врачей-эндокринологов, врачей-терапевтов, врачей-кардиологов, врачей общей практики, клинических ординаторов и врачей-интернов.

УДК 616.379-008.64-06:616.1(075.9)

ББК 54.151.6,23+54.10я78

ISBN 978-985-21-2214-6

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2026

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБ — альфа-адреноблокатор
АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АР ГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
АРНИ — ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина
АСК — ацетилсалициловая кислота
АСКВЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
ББ — бета-адреноблокатор
БМК — блокатор кальциевых каналов
БРА — блокаторы рецептора ангиотензина II
ДАД — диастолическое артериальное давление
ДАТТ — двойная антиагрегантная терапия
иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4
ИМ — инфаркт миокарда
ИНТГ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2
КВ — сердечно-сосудистые
КВР — сердечно-сосудистый риск
ЛЖ — левый желудочек
ЛС — лекарственные средства
МКН-ХБП — Минеральные и костные нарушения, ассоциированные с хронической болезнью почек
МОЖ — модификация образа жизни
НОАК — новые оральные антикоагулянты
ОГТТ — оральная проба на толерантность к глюкозе
ПОАК — пероральные антикоагулянты
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ — рандомизированные клинические исследования
САД — систолическое артериальное давление
СД — сахарный диабет
СД 1 — сахарный диабет 1-го типа
СД 2 — сахарный диабет 2-го типа

рСКФ — скорость клубочковой фильтрации
СН — сердечная недостаточность
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССС — сердечно-сосудистые события
ТПД — тиазидоподобный диуретик
ФВ — фракция выброса
ФП — фибрилляция предсердий
ХБП — хроническая болезнь почек
ХКС — хронический коронарный синдром
ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭДКА — эугликемический кетоацидоз
ЭхоКГ — эхокардиография
BNP — мозговой натрийуретический пептид
ESC — Европейское общество кардиологов
HbA1c — гликированный гемоглобин
NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа)
UACR — соотношение альбумина к креатинину в моче

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ РИСКИ

Согласно отчету Международной федерации диабета (IDF) за 2021 г., около 537 млн человек во всем мире имеют сахарный диабет (СД), что составляет примерно 10,5 % населения мира. Это состояние повлекло за собой расходы на здравоохранение в размере 966 млрд долларов. Прогнозы указывают на всплеск случаев СД до 783 млн (12,2 %) к 2045 г., а сопутствующие расходы на здравоохранение по оценкам превысят 1054 млрд долларов [1]. Однако почти половина всех людей с диабетом не знают о своем заболевании. Распространенность СД увеличивается в группах населения, образ жизни которых быстро изменился с более традиционного на более современный, что связано с повышенным риском развития СД 2-го типа (СД 2). Существует высокая корреляция между СД 2 и избыточный массой тела или ожирением, а также возрастом, этнической принадлежностью и семейным

анамнезом, хотя точные причины остаются неизвестными. Предполагается, что в развитие СД 2 вносят вклад факторы наследственности, влияния внешней среды, особенности образа жизни, старение населения, урбанизация и др. Аналогичная динамика заболеваемости прослеживается в Республике Беларусь (рис. 1).

Около 30 % пациентов с СД 2 имеют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), и эти люди — как с СД 2, так и с атеросклеротическими кардиоваскулярными заболеваниями (АСКВЗ) — сталкиваются со значительно более высоким риском преждевременной смерти и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) по сравнению с людьми только с любым из этих состояний. С другой стороны, у пациентов с ССЗ частота выявления СД 2 превышает общепопуляционную [2]. Пациенты с СД 2 подвержены повышенному риску развития различных ССЗ (ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность (СН), мерцательная аритмия (ФП), инсульт, заболевания аорты и периферических артерий). Кроме того, СД является значимым фактором риска развития хронической болезни почек (ХБП), которая сама по себе связана с развитием ССЗ. Сочетание СД с этими кардиоренальными сопутствующими заболеваниями повышает риск не только СССР, но и смертности от ССЗ и всех причин. Действующие рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению ССЗ у пациентов с СД призваны служить руководством по профилактике и лечению проявлений ССЗ у пациентов с СД на основе данных, опубликованных до конца января 2023 г. [3].

За последнее десятилетие результаты различных крупных исследований сердечно-сосудистых исходов (CVOT) у пациентов с СД с высоким КВР с использованием новых средств для снижения уровня глюкозы, таких как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (ИНТГ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1), а также новые антагонисты нестероидных минералокортикоидных рецепторов (финеренон) существенно расширили доступные терапевтические возможности, что привело к появлению многочисленных научно обоснованных рекомендаций по лечению этой группы пациентов. Комплексная вторичная профилактика включает изменение образа жизни, активный контроль артериального давления (АД) и липидов, использование антитромбоцитарных препаратов, контроль гликемии и др.

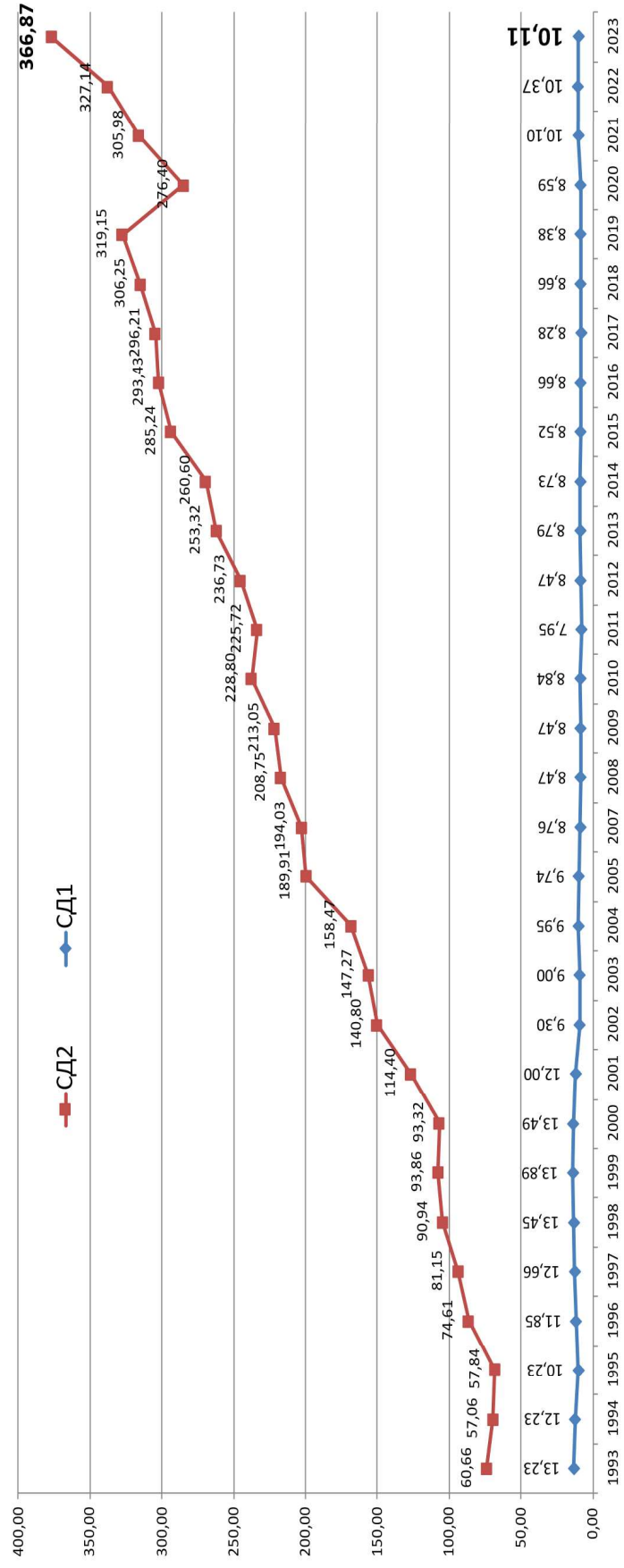


Рис. 1. Динамика первичной заболеваемости СД 1 и СД 2 в Республике Беларусь (1993–2023 гг.)

ДИАГНОСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА

Как указывалось выше, более 50 % пациентов с СД 2 не знают о своем заболевании. Задержка диагностики обусловлена сравнительно невысокими уровнями гликемии в начале заболевания, его олигосимптомностью и связана с запаздыванием инициации лечения [4]. Этот факт определяет необходимость скрининга СД 2 в группах риска, к которым относятся ССЗ. Аномальный метаболизм глюкозы подразделяется на две клинические категории: СД и предиабет, которые являются биохимическими определениями.

Для диагностики СД 2 могут использоваться 4 подхода, основанные на оценке:

- тощачовой гликемии;
- рандомного уровня глюкозы в течение дня;
- результатов орального теста на толерантность к глюкозе (ОГТТ);
- гликированного гемоглобина (HbA1c).

При наличии у пациента типичных проявлений гипергликемии — полидипсии, полиурии, сухости кожи, похудания при сохраненном аппетите и других симптомов — достаточно однократного выявления гипергликемии натощак $\geq 7,0$ ммоль/л. При отсутствии характерных симптомов рекомендуется 2-кратное исследование, подтверждающее гипергликемию. Аномальный метаболизм глюкозы подразделяется на две клинические категории: диабет и предиабет, которые являются биохимическими определениями (обсуждаются ниже). Актуальные рекомендации основаны на использовании у бессимптомных или олигосимптомных пациентов 2-кратного определения тощачовой гликемии или тощачовой гликемии и HbA1c, или тощачовой гликемии и ОГТТ. Такая последовательность продиктована доказательствами того, что тощачовая гипергликемия и HbA1c являются более значимыми предикторами сосудистых осложнений, чем гликемия после приема глюкозной нагрузки [5]. Уровень глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л является диагностическим для СД (рекомендуется 2 теста для диагностики при отсутствии симптомов гипергликемии). У пациентов с типичными симптомами достаточно одного теста, и следует отметить, что голодание определяется как отсутствие потребления калорий в течение как минимум 8 ч.

При проведении ОГТТ после пероральной нагрузки глюкозой, эквивалентной 75 г глюкозы, двухчасовой уровень глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л является диагностическим для СД. Двухчасовой уровень глюкозы 7,8–11,0 ммоль/л (140–199 мг/дл) указывает на нарушение толерантности к глюкозе, и у человека диагностируется предиабет. ОГТТ проводится в случае сомнительных значений гликемии для уточнения клинического диагноза, для диагностики гестационного СД или при наличии ограничений возможности выполнить HbA1c. Лимитации ОГТТ включают наличие острых заболеваний,

кратковременный прием ЛС, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, β -адреноблокаторы), при диагностированном СД или выявленной тощаковой гликемии $> 7,0$ ммоль/л или случайной гипергликемии $> 11,1$ ммоль/л. Следует отметить, что ОГТТ следует проводить в состоянии покоя, т. к. физические упражнения во время теста могут сделать результаты недействительными.

Случайный уровень глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л, выявленный однократно, также является диагностическим показателем СД при наличии симптомов. При отсутствии симптомов для диагностики СД требуются два случайных уровня глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л. Одночасовой ОГТТ $\geq 8,6$ ммоль/л был предложен в качестве лучшего предиктора диабета, чем двухчасовой ОГТТ $\geq 11,1$ ммоль/л, и связан с сосудистыми осложнениями и смертностью, однако требуется дальнейшая проверка, прежде чем эта новая мера будет широко принята.

В настоящее время, на основании данных высококачественных эпидемиологических исследований, доказано, что HbA1c может быть использован для диагностики диабета. Преимущества HbA1c включают простоту измерения, ограниченную внутрииндивидуальную изменчивость и удобство тестирования в любое время без необходимости голодания. HbA1c не используется в качестве диагностического критерия при следующих болезнях и состояниях: анемии, гемоглобинопатии, во II и III триместрах беременности, при гемодиализе, после недавней кровопотери или переливания крови, на фоне лечения эритропоэтином, остром начале СД 1. Признано, что HbA1c $\geq 6,5$ % является диагностическим показателем СД, а критерии определения предиабета — 5,7–6,4 %. Сочетание повышения HbA1c и глюкозы натощак в диапазоне СД является диагностическим показателем при отсутствии симптомов СД. Также ограничением метода является использование различных аналитических подходов, лимитирующих точность исследования. В случае, если эти два показателя не совпадают, следует повторить исследование HbA1c или, что предпочтительнее, провести ОГТТ, который остается золотым стандартом для диагностики СД в неясных случаях.

Критерии диагностики СД не отличаются от используемых в Республике Беларусь и приведены в табл. 1 и на рис. 2 [6, 7].

Таблица 1

Диагностические критерии СД и других нарушений гликемии

Показатель		Норма	Предиабет	СД
Гликемия натощак, ммоль/л	Натощак, цельная капиллярная кровь	$< 5,6$	$\geq 5,6 - \leq 6,1$ (нарушенная гликемия натощак)	$\geq 6,1$
	Натощак, плазма венозной крови	$< 6,1$	$\geq 6,16 - \leq 7,0$ (нарушенная гликемия натощак)	$\geq 7,0$

Показатель		Норма	Предиабет	СД
Глюкозо-толерантный тест	Через 2 ч после 75 г глюкозы, цельная капиллярная кровь, плазма венозной крови	$< 7,8$	$\geq 7,8 - \leq 11,1$ (нарушенная толерантность к глюкозе)	$\geq 11,1$
HbA1c, %	Цельная кровь	$< 5,7$	$\geq 5,7 - \leq 6,5$	$\geq 6,5$

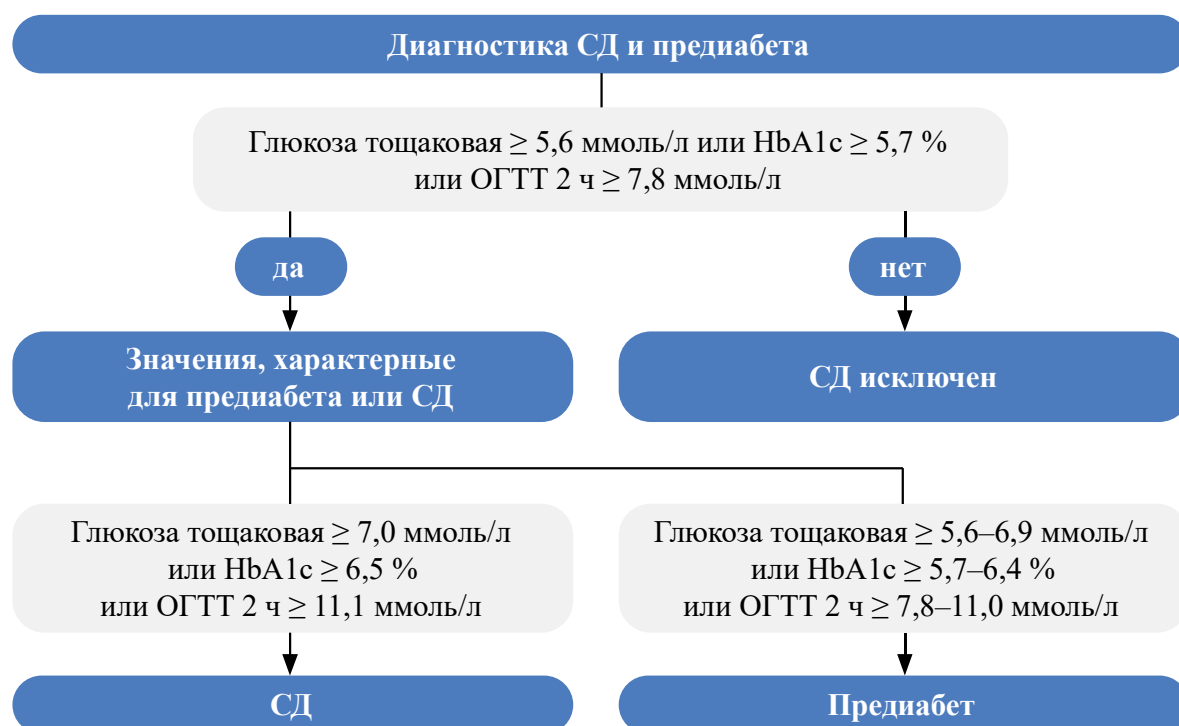


Рис. 2. Схема диагностики предиабета и СД

Важно помнить, что при госпитализации по экстренным показаниям и развитии стрессовой гипергликемии оптимальным тестом, подтверждающим наличие хронической гипергликемии, то есть СД 2, может быть использован только уровень HbA1.

Анализ индивидуальных данных участников, полученных в 73 исследованиях с участием 294 998 человек без известной истории СД или ССЗ на момент исходной оценки, продемонстрировал сравнимость всех применяемых подходов для прогнозирования риска ССЗ [5].

Диагностика СД показана при наличии факторов риска развития СД 2:

- избыточная масса тела или ожирение: индекс массы тела (ИМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$;
- возраст старше 45 лет;
- семейный анамнез (СД у родственников первой степени родства);

- АГ (артериальное давление (АД) > 140/90 мм рт. ст. или пациент принимает антигипертензивные ЛС);
- другие ССЗ;
- гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия;
- привычно низкая физическая активность (ходьба или другая динамическая физическая нагрузка менее 30 мин в сутки или менее 3 ч в неделю);
- женщины, родившие ребенка с массой тела более 4 кг или имевшие клинический диагноз «гестационный СД»;
- женщины с синдромом поликистозных яичников.

Риск СД 2 расценивают как высокий при избыточной массе тела или ожирении в сочетании с одним (или более) любым другим фактором риска.

Для оценки риска развития СД 2 может быть использована шкала FINDRISC (The Finnish Diabetes Risk Score). Высокий риск СД 2 устанавливают при сумме баллов > 15.

КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

После диагностики нарушения метаболизма глюкозы следующим шагом является определение типа СД для начала соответствующей терапии.

Клиническая классификация, принятая Всемирной организацией здравоохранения в 2019 г. [8], включает:

- 1) СД 1: с абсолютным дефицитом инсулина, обусловленным аутоиммунным поражением бета-клеток;
- 2) СД 2: с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью;
- 3) гибридные формы СД: медленно развивающийся иммуноопосредованный СД; СД 2, склонный к кетозу;
- 4) другие специфические типы СД:

– моногенный диабет: моногенные дефекты β -клеточной функции: GCK (MODY-диабет взрослого типа у молодых), HNF-1 α (MODY-диабет взрослого типа у молодых), HNF-4 α (MODY-диабет взрослого типа у молодых); HNF-1 β (RCAD — поликистоз почек с диабетом); mtDNA 3243 (MIDD — наследственный диабет от матери в сочетании с глухотой), KCNJ11 (PNDM — продолжающийся неонатальный диабет; TNDM — транзиторный неонатальный диабет и DEND — неонатальный диабет в сочетании с эпилепсией), 6q24 (TNDM), ABCC8 (MODY), INS (PNDM — продолжающийся неонатальный диабет; TNDM — транзиторный неонатальный диабет), WFS1 (Wolfram syndrome), FOXP3 (IPEX syndrome), EIF2AK3 (Wolcott-Rallison syndrome); моногенные дефекты в действии инсулина: INSR Type A — резистентность к инсулину типа А; лепречаунизм (синдром Донахью); синдром Рабсона–Менденхолла, LMNA FPLD — семейный парциальный липоатрофический

диабет; некоторые другие формы диабета, возникающие вследствие мутации гена рецептора инсулина (PPARG FPLD, AGPAT2 CGL, BSCL2 CGL);

– болезни экзокринной части поджелудочной железы: панкреатит; фиброкалькулезная панкреатопатия; травма, панкреатэктомия, новообразования поджелудочной железы; кистозный фиброз (муковисцидоз); гемохроматоз;

– эндокринопатии: акромегалия, гиперкортизолизм, глюкагонома, феохромоцитома, гипертиреоз, соматостатинома, альдостерома и другие синдромы;

– СД, индуцированный ЛС или химическими препаратами: глюкокортикостероидами, тиазидными диуретиками, α -, β -адреномиметиками, α -интерфероном, тиреоидными гормонами, никотиновой кислотой, diaзоксидом, пентамидином и другими ЛС;

– СД, индуцированный инфекциями: врожденной краснухой, цитомегаловирусом и другими инфекциями; необычные (редкие) формы иммуноопосредованного СД: синдром ригидного человека («Stiff-man» syndrome), синдром полиэндокринной аутоиммунной недостаточности I и II (APS I и II) типов; другие заболевания с образованием аутоантител к рецепторам инсулина — системная красная волчанка, пигментно-сосочковая дистрофия кожи (acanthosis nigricans);

– другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД: Дауна, Клайнфельтера, Тернера, Лоренса–Муна–Бидля, Прадера–Вилли, атаксия Фридрейха, хорей Гентингтона, миотоническая дистрофия, порфирия;

– неклассифицированные формы СД;

– гипергликемия, впервые выявленная во время беременности:

1) СД, выявленный при беременности;

2) гестационный СД.

Из многообразия приведенных типов СД наиболее распространенным является СД 2, который обусловлен инсулинорезистентностью и наиболее жестко связан с избыточной массой тела или ожирением и ССЗ. Вторую позицию занимает СД 1, значимость которого возросла вследствие улучшения качества лечения и увеличения продолжительности жизни.

ПРЕДИАБЕТ

Дисгликемия в диапазоне предиабета связана с повышенным риском субклинических и манифестных ССЗ (атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АСКВЗ), ХБП, СН). Несколько недавних крупных перспективных исследований демонстрируют примерно линейный риск с ростом HbA1c даже ниже порогового значения для предиабета [9]. В среднем 1 из 3 взрослых живет с недиагностированным СД и предиабетом, который

связан с повышенным риском смертности от разных патологий, в том числе ССЗ (включая ИБС и инсульт). Сравнительный анализ когорт предиабета и нормогликемии свидетельствует об увеличении риска смерти в когорте предиабета независимо от его фенотипа (нарушение толерантности к глюкозе и/или нарушение гликемии натощак) [10].

Изменения образа жизни рекомендуются в качестве основной меры профилактики и лечения СД 2, поэтому тактика ведения предиабета включает мероприятия по модификации образа жизни (МОЖ), аналогичные СД 2, и потенциальное использование ЛС. МОЖ направлена в первую очередь на нормализацию массы тела, минимизацию вариабельности гликемии и предупреждение КВР.

В обновленных рекомендациях по питанию для лиц с избыточным весом или ожирением, подверженных повышенному риску развития СД 2, указывается на необходимость снижения веса как минимум на 5 %, придерживаясь МОЖ, включающей диету с ограниченным потреблением энергии (скандинавскую, средиземноморскую или вегетарианскую) и повышенную физическую активность в соответствии с индивидуальными потребностями [11]. У пациентов с СД 2 ремиссия (уровень HbA1c < 6,5 % в течение 3 мес. без применения глюкозоснижающих препаратов) может быть достигнута за счет устойчивого снижения веса. Заменители питания (белково-углеводные коктейли) могут быть использованы временно для стимулирования снижения веса в качестве «полной замены рациона» (замены всех приемов пищи) либо в качестве замены 1–2 приемов пищи в день.

Допустимо употребление большого количества углеводов при условии соблюдения рекомендаций, касающихся потребления пищевых волокон. В качестве источников пищевых волокон следует рекомендовать цельные зерна, овощи, бобовые, семена, орехи и цельные фрукты, прошедшие минимальную обработку, или употребление пищевых добавок, содержащих клетчатку. Умеренное потребление свободного или добавленного сахара должно составлять менее 10 % от общего количества потребляемой энергии (допустимо использовать некалорийные подсластители с умеренным содержанием сахара).

Пищевые жиры должны поступать в основном из растительных продуктов с высоким содержанием как моно-, так и полиненасыщенных жиров. Потребление насыщенных и трансжиров должно включать < 10 % и < 1 % от общей энергии, соответственно. При сокращении потребления насыщенных жиров их следует заменять растительными полиненасыщенными жирами, содержащими Омега-6 жирные кислоты и Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, которые играют важную роль в функционировании нервной, иммунной, сердечно-сосудистой систем.

Потребление белка для людей со стабильным и нормальным весом и СД в возрасте до 65 лет с рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуется в количестве 10–20 % от общей калорийности рациона (в возрасте 65 лет и старше — 15–20 % от общей калорийности). При этом следует минимизировать потребление красного и обработанного мяса. При наличии избыточного веса или ожирения при рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м² в краткосрочной перспективе (до 12 мес.) может быть рекомендовано потребление белка в количестве 23–32 %.

Рекомендуется придерживаться разнообразного рациона питания, в котором особое внимание уделяется потреблению цельного зерна, цельнозерновых овощей и фруктов, бобовых, орехов, семян и негидрогенизированных масел нетропических растений. При этом следует минимизировать потребление мяса (особенно красного и обработанного), подслащенных напитков, сладостей и очищенных злаков. Среди разнообразия используемых диет (DASH, флекситарианство, кето-диета, интервальное питание, диета Аткинса и др.) общепризнанным лидером по пользе признается средиземноморская диета. Наиболее рекомендуемые режимы питания обеспечивают:

- средиземноморский — улучшение уровня гликемии, других факторов КВР и снижение риска ССЗ и смертности от всех причин [12];
- скандинавский (северный) — улучшение ИМТ (и других факторов КВР) и снижение риска ССЗ;
- вегетарианский — улучшение гликемии и других факторов КВР [11].

Вторым, абсолютно необходимым компонентом МОЖ, является физическая активность, которая рассматривается с позиций влияния на метаболизм углеводов, и мощный фактор кардиоваскулярной протекции. Оптимальная физическая активность должна составлять 150 мин в неделю при нагрузке средней активности или 75 мин при интенсивной нагрузке. Подчеркивается важность поведения в течение суток:

- нагрузка средней интенсивности (способствует улучшению метаболического профиля и профилактике саркопении);
- упражнения на сопротивление, которые оптимизируют чувствительность к инсулину и гликемический контроль;
- ограничение сидения (каждые 30 мин должно быть обеспечено кратковременное движение, улучшающее метаболизм глюкозы);
- оптимизация режима сна (> 8 ч и < 6 ч негативно влияют на HbA1c) [13].

Отказ от курения является ключевым вмешательством в МОЖ у пациентов с СД 2 с ССЗ или без них, т. к. это опция снижения смертности у пациентов с ССЗ на 36 % [14].

МОЖ путем консультирования по вопросам питания, замены пищевых продуктов и физической активности на первом этапе привела, согласно данным исследования Action for Health in Diabetes (Look AHEAD; 5145 пациентов

с СД 2, 59 % женщин, средний возраст — 58 лет, средний индекс массы тела (ИМТ) — 36 кг/м²), в среднем к снижению массы тела на 8,6 %, что было связано со значительным снижением HbA1c и АД. Анализ, проведенный через 16,7 лет после начала исследования (9,6 лет вмешательства и затем наблюдение), показал, что у участников, которые потеряли ≥ 10 % веса за 1 год вмешательства, риск смертности был снижен на 21 % (HR 0,79; 95 % ДИ 0,67–0,94; P = 0,007) [15]. Снижение массы жира в организме было достоверно связано с более низким риском СН.

Позитивные эффекты МОЖ были подтверждены и другими исследованиями (DiRECT, ARTEMIS Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial) [16, 17]. Исследование, проведенное в Китае, включало 14 231 участников (средний возраст — 58,08 лет) с предиабетом без исходного ССЗ, оценивали ССС в зависимости от динамики показателей гликемии в течение 8,75 лет. В итоге было продемонстрировано, что возвращение от предиабета к нормогликемии было связано со снижением риска КВ смерти (HR 0,78; 95 % ДИ 0,64–0,96), ИМ (HR 0,62; 95 % ДИ 0,40–0,97), инсульта (HR 0,79; 95 % ДИ 0,63–0,98) и смертности от всех причин (HR 0,82; 95 % ДИ 0,68–0,99) по сравнению с прогрессированием в СД 2 [18]. Эти факты подтверждают, что при ведении предиабета целью является достижение ремиссии — снижение уровня HbA1c до значения $< 6,5$ %, сохраняющегося на протяжении как минимум 3 мес. при отсутствии приема глюкозоснижающей терапии. При этом основным фактором, определяющим потенциал достижения ремиссии, является снижение массы тела. Наиболее эффективным методом снижения массы тела является бариатрическая хирургия, которая обеспечивает повышение чувствительности к инсулину посредством активации β -клеток поджелудочной железы путем задействования различных механизмов. По результатам исследования STAMPEDE различные бариатрические вмешательства обеспечили достижение ремиссии у 23–29 % пациентов [19].

В реальной клинической практике 90,3 % пациентов не следуют рекомендациям по МОЖ в течение длительного времени, что определяет актуальность разработки образовательных программ для пациентов, эффективность которых невысока [20]. Альтернативным вариантом является использование различных ЛС, способных снизить риск развития СД 2. В течение многих лет были проведены наблюдения с целью оценки эффективности и безопасности метформина, блокатора альфа-глюкозидазы (акарбоза), тиазолидиндионов (троглитазон, росиглитазон), производных сульфонилмочевины, ингибитора липаз (орлистат), ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (идПП-4), ИНТГ-2, АР ГПП-1, андрогенов, заместительной менопаузальной терапии, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецептора

ангиотензина II (БРА) и др. Несмотря на широкий спектр потенциальных лекарственных влияний, выбор средств для интервенции лимитирован:

- доказанными негативными влияниями на здоровье (троглитазон, росиглитазон, производные сульфонилмочевины);
- необходимостью наличия строгих показаний и исключения противопоказаний при назначении ЛС (андрогены, эстрогены и прогестины и др.);
- стоимостью (ИНТГ-2 и АР ГПП-1).

Американская диабетическая ассоциация признает различные препараты, включая акарбозу, орлистат, АР ГПП-1 и тиазолидиндионы, которые могут снижать частоту прогрессирования СД, но рекомендует метформин на основании убедительных доказательств и долгосрочных данных о безопасности. На основании результатов исследования программы профилактики диабета (Diabetes Prevention Program Outcomes Study — DPPPOS) было показано, что метформин значительно снижает развитие СД у лиц с исходной концентрацией глюкозы в плазме натощак 6,1–6,9 по сравнению с 5,6–6,0 ммоль/л и уровнями HbA1c 6,0–6,4 % против < 6,0 % и у женщин с анамнезом гестационного СД. В связи с этим было предложено использовать программу для лечения людей с предиабетом.

В настоящее время терапия метформином для профилактики СД 2 должна быть рекомендована пациентам с предиабетом, особенно в возрасте 25–59 с ИМТ ≥ 35 кг/м², с нарушением гликемии натощак или HbA1c $\geq 6,0$ %, а также женщинам с предшествующим гестационным СД [21]. Следует учитывать, что при длительном приеме метформина возможно развитие дефицита витамина B₁₂, что диктует необходимость рассмотреть возможность периодического его измерения, особенно при наличии анемии / периферической нейропатии и коррекции при необходимости.

Предиабет связан с повышенным КВР, поэтому у этой категории пациентов следует проводить скрининг и лечение факторов риска. С этих позиций представляет интерес потенциал использования блокаторов системы ренин-альдостерон-ангиотензин (РААС). Известные факты влияния блокаторов РААС получили подтверждение в метаанализе 19 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с включением 145 939 участников с медианой наблюдения 4,5 года: иАПФ и БРА обеспечили снижение риска СД — отношение рисков (ОР) составило 0,84 [95 % 0,76–0,93]) и 0,84 [0,76–0,92] соответственно [22].

В качестве потенциальных агентов могут рассматриваться:

- иДПП-4 — экспериментальные исследования показали улучшение функции β -клеток, постпрандиальных и тощаковых уровней глюкозы и прогрессирования предиабета [23];
- АР ГПП-1 семаглутид — в исследовании SELECT (8803 пациентов в группе семаглутида и 8801 пациентов — в группе плацебо), включавшем лиц

≥ 45 лет с ИМТ ≥ 27 кг/м² и с ССЗ, но без СД (HbA1c < 6,5 %) при снижении массы тела отмечено, что длительный прием семаглутида ускоряет регрессию к биохимической нормогликемии и замедляет прогрессирование к биохимическому СД при снижении КВ смерти [24];

– ИНТГ-2 — метаанализ 4 РКИ (5655 участников с предиабетом, получавшие ИНТГ-2 по причине СН или ХБП) продемонстрировал снижение риска СД 2 — ОР 0,79 (95 % ДИ 0,68–0,93); относительные риски впервые выявленного диабета при приеме дапаглифлозина и эмпаглифлозина составили 0,68 (95 % ДИ 0,52–0,89) и 0,87 (95 % ДИ 0,72–1,04) соответственно [25];

– нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов финеренон в рамках анализа подгрупп исследования FINEARTS-HF (РКИ, включающего 6001 пациентов с СН, наряду со снижением первичной конечной точки (ухудшение проявлений СН и ССС на 16 % по сравнению с плацебо)) обеспечил снижение впервые выявленных случаев СД 2 на 25 % у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ [26].

Таким образом, существуют новые опции для использования современных ЛС, потенциально способных привести к ремиссии предиабета.

ВЕДЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Современные рекомендации по ведению СД 2 основаны на понимании высокого риска ССЗ и заболеваний почек (ХБП) при этой патологии. В основу оценки КВР положены данные анамнеза, длительность СД 2, наличие АСКВЗ и поражение органов мишеней. Тяжелая степень поражения органов мишеней определяется в случаях выявления:

- рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² независимо от альбуминурии;
- СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² при наличии микроальбуминурии (соотношение альбумина к креатинину в моче [UACR] 30–300 мг/г; стадия А2);
- протеинурии (UACR > 300 мг/г; стадия А3);
- наличия микрососудистых заболеваний по крайней мере в трех различных местах (например, микроальбуминурия (стадия А2) плюс ретинопатия плюс нейропатия).

Второй аспект, который учитывается при выборе тактики ведения пациента с СД 2, — наличие АСКВЗ. Факторы, которые позволяют верифицировать документированное АСКВЗ, включают:

- наличие ИМ, острого коронарного синдрома или инсульта в анамнезе;
- данные о проведенной реваскуляризации коронарных или периферических артерий;
- аневризму аорты или облитерирующее заболевание периферических артерий.

Визуализационно-установленное АСКВЗ рассматривается при выявлении бляшки на коронарографии, коронарной КТ или каротидном ультразвуковом исследовании [27]. По мнению экспертов Европейского общества гипертензии каротидный атеросклероз КИМ > 1,5 мм или локальное утолщение КИМ > 0,5 мм, или локальное превышение КИМ на 5 % по сравнению с соседним участком является критерием АСКВЗ [28].

Оценка кардиоваскулярного риска при сахарном диабете

Категории сердечно-сосудистых рисков при СД приведены в табл. 2.

Таблица 2

Категории КВР при СД [3]

Категория риска	Критерии	Оценка 10-летнего риска ССЗ (SCORE2-Diabetes)
Очень высокий риск	Пациенты с СД и установленным ССЗ или с поражением органов-мишеней при наличии 3 или более факторов риска	< 20 %
Высокий риск	Пациенты, не соответствующие очень высокому риску	10–20 %
Умеренный риск	Пациенты, не соответствующие очень высокому риску	5–10 %
Низкий риск	Пациенты, не соответствующие очень высокому риску	< 5 %

У пациентов в возрасте ≥ 40 лет с СД 2 без атеросклеротических бляшек или тяжелого поражения органов мишеней рекомендуется оценивать 10-летний риск ССЗ с помощью обновленного алгоритма SCORE2-Diabetes. Используемые ранее модели имеют некоторые ограничения, для устранения которых была разработана шкала SCORE2-Diabetes. Эта шкала предназначена для оценки 10-летнего риска фатального и нефатального ИМ и инсульта у пациентов с СД 2, на основании которой идентифицируют пациентов с низким, умеренным, высоким или очень высоким риском (калькулятор доступен на официальном сайте ESC (<https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>) [29]. При оценке учитываются как обычные факторы риска ССЗ (возраст, курение, АД, уровень холестерина), так и специфичные для СД (возраст на момент постановки диагноза, HbA1c, pСКФ). При оценке КВР важно учитывать не только данные анамнеза, но и результаты диагностических тестов, указывающие на наличие ИБС или тяжелого поражения органов-мишеней. Значимость оценки риска ССЗ представляет важность, т. к. является основой для выбора глюкозоснижающей терапии и целевых уровней липидов.

Определение целевых показателей гликемии

В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular risk in diabetes) была выявлена связь с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти в группе пациентов с целевым уровнем HbA1c менее 6,0 %, что привело к досрочному прекращению исследования. В результате анализа причин возрастания риска смерти было установлено повышение риска гипогликемических эпизодов в группе жесткого контроля, что получило подтверждение в других РКИ и определило целевой уровень HbA1c менее 7,0 % [30]. Целевые показатели гликемического контроля не изменились по показателю HbA1c (рис. 2). Для большинства пациентов это HbA1c менее 7 %, что соответствует уровню гликемии натощак 4,4–7,2 ммоль/л и после еды < 10,0. Показатели гликемии приведены в связи с необходимостью понимания достижения цели не только по долгосрочному показателю (HbA), но и при определении гликемии при домашнем мониторинге с использованием глюкометра. Выбор целевого уровня гликемического контроля должен учитывать доказанный факт связи гипогликемий с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (рис. 3). Следует учитывать, что данные наблюдательных исследований показали U-образную связь между HbA1c и клиническим исходом, что позволяет предположить о том, что более низкий HbA1c не всегда лучше.



Рис. 3. Целевые показатели гликемического контроля

В качестве дополнительной опции контроля гликемии обосновано использование систем постоянного мониторингирования. Констатируется, что воздействие гипогликемии при нахождении во времени ниже целевого по данным

непрерывного мониторинга гликемии $< 1\%$ (то есть < 15 мин/сут) связано с повышением риска ССС, а вариабельность гликемии становится потенциальным фактором КВР [2]. Таким образом, подчеркнута важность недопущения гипогликемий при ведении пациентов с ССЗ, поэтому основа глюкозоснижающей терапии — использование препаратов без риска гипогликемий и обеспечивающих снижение риска кардиоваскулярных событий.

После перенесенных ССС контроль гликемии приобретает особую актуальность. Доказано, что гипергликемия после острого коронарного синдрома связана с худшим клиническим исходом [31]. С другой стороны, исследование DIGAMI 2 (инфузия инсулина и глюкозы при СД и остром ИМ) показало численное увеличение смертности в группе вмешательства, особенно у пациентов, получавших инсулинотерапию, что подтверждает неблагоприятную роль гипогликемии в этой популяции [32]. Это определяет, с одной стороны, актуальность крупномасштабных исследований с использованием непрерывного мониторинга гликемии для оценки уровня глюкозы и получения ответа на вопрос о том, улучшает ли оптимизация гликемии у пациентов с ССЗ и СД 2 клинический исход. А, с другой стороны, очевидно, что интенсификация глюкозоснижающей терапии при развитии острого ССЗ с инициацией инсулинотерапии и повышением риска гипогликемических эпизодов свидетельствует в пользу более широкого употребления непрерывного мониторинга гликемии.

Глюкозоснижающая терапия сахарного диабета 2-го типа

Общие принципы. Доказательства, полученные в многочисленных исследованиях, по оценке влияния глюкозоснижающей терапии на КВР, позволили экспертам выделить категории ЛС:

1. В качестве препаратов первой линии — препараты, обеспечивающие КВ преимущества и обеспечивающие снижение риска независимо от гликемического контроля.

2. Для дополнительного гликемического контроля — препараты:

- имеющие КВ выгоды;
- с доказанной КВ безопасностью;
- без доказанного снижения КВ риска.

В табл. 3 приведена градация глюкозоснижающих ЛС в зависимости от их влияния на КВР [3].

Старт терапии должен находиться в зависимости от категории сердечно-сосудистых рисков, определенных по шкале SCORE2-DIABETES, наличия АСКВЗ и/или поражения органов мишеней (табл. 4) [3].

Таблица 3

Градация глюкозоснижающих агентов по влиянию на КВР

Категории	Препараты
Имеющие КВ преимущества и обеспечивающие снижение риска независимо от гликемического контроля	АР ГПП-1 ИНКТГ-2
<i>Для дополнительного контроля</i>	
Имеющие КВ выгоды	Метформин Пиоглитазон
С доказанной КВ безопасностью	иДПП-4 Эртуглифлозин Производные сульфонилмочевины — гликлазид и глимепирид Гларгин и Деглютек Ликсенадид, оральные семаглутид, экзенатид
Без доказанного снижения КВ риска	Инсулины короткого действия, другие производные сульфонилмочевины — глибенкламид, гликвидон

Таблица 4

Старт глюкозоснижающей терапии в зависимости от категорий КВР, определенных по шкале SCORE2-DIABETES

Категория риска	Препараты для старта терапии
Низкий или умеренный риск < 10 %. Отсутствие АСКВЗ или поражения органов-мишеней	Метформин
Высокий риск ≥ 10 %. Отсутствие АСКВЗ или поражения органов-мишеней	Метформин и/или ИНТГ-2* и/или АР ГПП-1**
Очень высокий риск. Наличие АСКВЗ	ИНТГ-2 и/или АР ГПП-1

* ИНТГ-2.

** АР ГПП-1.

У пациентов с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском обоснован старт глюкозоснижающей терапии с метформином.

АР ГПП-1 или ИНТГ-2 рекомендованы в качестве препаратов первой линии у пациентов высокого и очень высокого КВР на основании результатов РКИ. Метформин может использоваться в качестве монотерапии или в комбинации с ИНТГ-2 или АР ГПП-1 у пациентов с высоким КВР.

Метформин. Основной механизм действия связан с его способностью подавлять глюконеогенез, снижать образование свободных жирных кислот, окисление жиров, а также повышать чувствительность периферических

рецепторов к инсулину, что способствует утилизации глюкозы клетками. История метформина длится более 65 лет, что само по себе свидетельствует о его значимости. С позиций оценки его гликемических эффектов важно понимать, что метформин не вызывает гипогликемий, способствует незначительному снижению массы тела и может комбинироваться с другими глюкозоснижающими препаратами. Влияние метформина на КВР впервые была показана в UKPDS, ставшее золотым стандартом в диабетологии. В данном исследовании у пациентов с избыточным весом и ожирением с недавно диагностированным СД 2 без предшествующих ССЗ применение метформина привело к снижению частоты ИМ на 39 %, коронарной смерти — на 50 % и инсульта — на 41 % в течение медианного периода 10,7 лет [33]. Эти результаты нашли подтверждение в метаанализе 13 РКИ, в котором объединенные риски смертности от всех причин, КВ смерти, ИМ, инсульта и заболеваний периферических сосудов были незначительно снижены, что подтверждает сердечно-сосудистую безопасность метформина [34].

АР ГПП-1. АР ГПП-1 — класс глюкозоснижающих препаратов, являющихся аналогами эндогенного ГПП-1 — пептида, синтезируемого в желудочно-кишечном тракте человека, который вносит значимый вклад в контроль постпрандиальной гликемии, стимулируя глюкозозависимую секрецию инсулина. Особенностью стимулирующего эффекта АР ГПП-1 является его реализация в ответ на попадание пищи в желудок, что обеспечивает отсутствие риска гипогликемии. Эти препараты также оказывают другие эффекты — глюкозозависимое снижение секреции глюкагона, задержку скорости опорожнения желудка, снижение аппетита, улучшение функции ЛЖ и снижение АД и др. АР ГПП-1 короткого действия вводят 1 раз в сутки (ликсисенатид) или 2 раза в сутки (эксенатид); АР ГПП-1 длительного действия вводят 1 раз в сутки (лираглутид) или 1 раз в неделю (эксенатид с медленным высвобождением, семаглутид, дулаглутид, албиглутид).

К настоящему времени доказано, что кроме глюкозоснижающего действия АР ГПП-1 обеспечивают кардио- и нефропротективные эффекты за счет улучшения функции эндотелия, снижения воспаления и агрегации тромбоцитов, уменьшения пролиферации гладких мышц, улучшения стабильности бляшки, повышения кровотока и др.

По результатам исследований LEADER (лираглутид), SUSTAIN-6 (семаглутид), REWIND (дулаглутид) АР ГПП-1 обеспечивают кардиопротективные эффекты (снижение первичной 3-компонентной конечной точки (MACE): кардиоваскулярная смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт), включая снижение риска развития инсультов, нефропротекцию, что связано со значимым снижением гликемии, проявлений инсулинорезистентности, массы тела (рис. 4) [3].

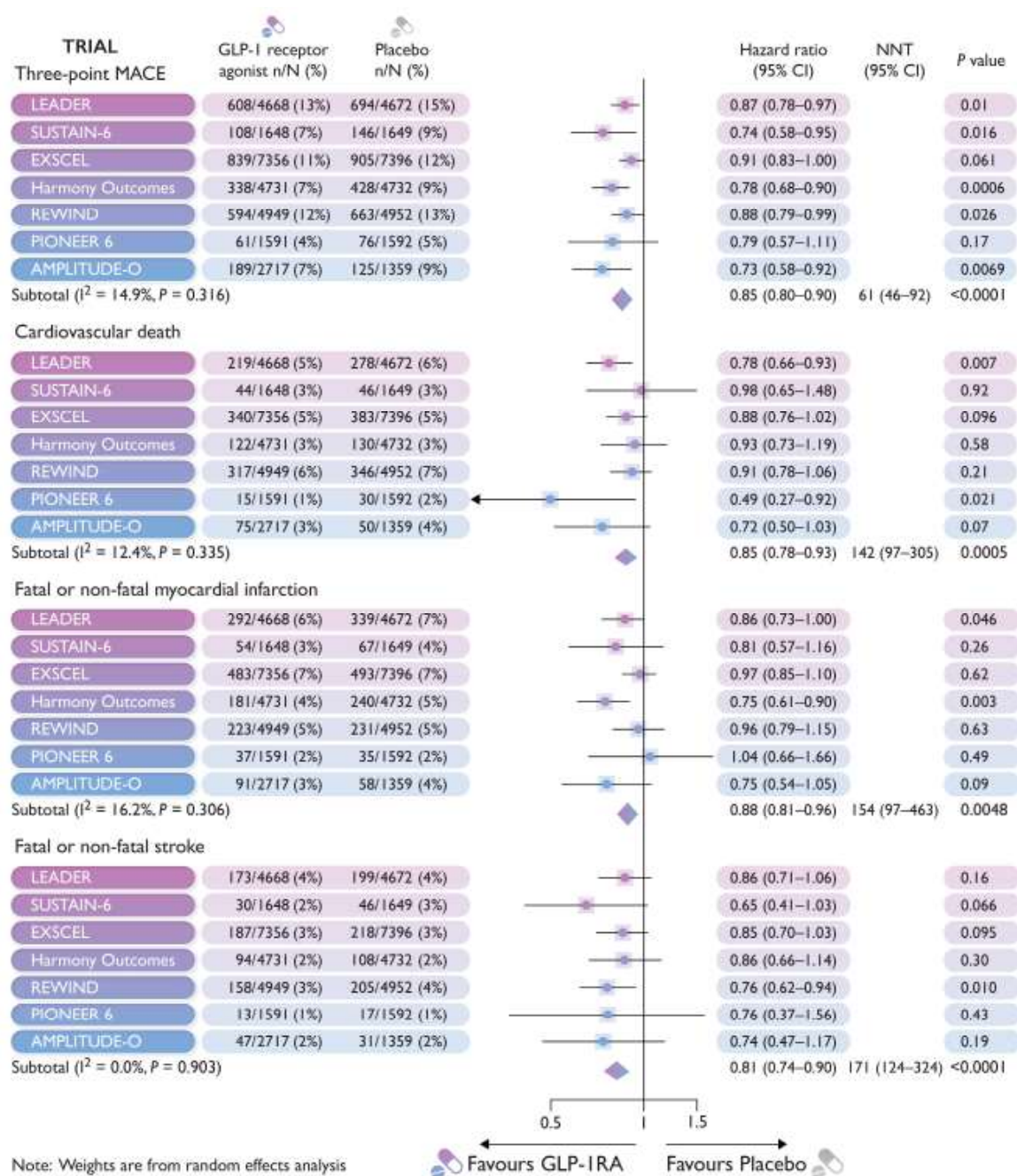


Рис. 4. Метаанализ кардиоваскулярных исходов РКИ с использованием АР ГПП-1 (Eur Heart J, Vol. 44, Iss. 39, 14 October 2023, P. 4043–4140, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>)

Снижение массы тела при использовании АР ГПП-1 максимально, в сравнении с любыми другими антигипергликемическими препаратами, поэтому АР ГПП-1 предпочтительно использовать у пациентов с ожирением (препараты разрешены для лечения ожирения у лиц без СД). Ликсенадид, оральные семаглутид, экзенатид в настоящее время не являются препаратами первой линии, что обусловлено либо недостижением снижения КВР

(ликсенатид, экзенатид), либо продолжающимися исследованиями (оральный семаглутид). К основным ограничениям применения АР ГПП-1 относятся диспепсии, риск развития панкреатита у пациентов с соответствующим анамнезом и предрасполагающими факторами, стоимость и ограниченная доступность. Побочным эффектом использования АР ГПП-1 может быть гастропарез, но при целенаправленном исследовании задержка опорожнения желудка зарегистрирована только для твердой пищи [35].

Поскольку рецепторы ГПП-1 экспрессированы на клетках щитовидной железы, теоретически существует вероятность влияния АР ГПП-1 на развитие рака щитовидной железы. Однако результаты последнего метаанализа эту связь не выявили [36]. Более того, существует точка зрения, что настороженность и активный скрининг тиреоидной карциномы может быть фактором, увеличивающим вероятность диагностики рака «in situ».

Многочисленные исследования, проведенные по оценке плеiotропных эффектов АР ГПП-1, подтверждают:

- влияние на клинические, биохимические и гистологические маркеры жировой печени и фиброза у пациентов с метаболически-ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП) [37];
- снижение риска когнитивного дефицита в сравнении с производными сульфонилмочевины и иДПП-4 [38];
- снижение риска рака груди и базальноклеточной карциномы, но повышение риска колоректального рака [39].

Сердечно-сосудистые преимущества, наблюдаемые при лечении АР ГПП-1, могут быть вторичными по отношению к улучшению гликемии, т. к. АР ГПП-1 оказывают влияние:

- на атеросклероз, вызывая уменьшение образования сосудистых поражений, вероятно посредством противовоспалительного механизма;
- незначительное снижение АД, опосредованное сохранением эндотелий-опосредованной вазорелаксации;
- предотвращение ремоделирования сосудов и фиброза;
- миокард (повышение поглощения глюкозы миокардом и сдвиг в сторону более энергетически благоприятного метаболизма субстрата за счет увеличения окисления глюкозы и лактата, что поддерживает сердечную сократимость и снижение апоптоза кардиомиоцитов);
- снижение частоты инсультов (за счет задействования многофакторных механизмов, в том числе влиянием на агрегацию тромбоцитов);
- СН (уменьшение экспрессии в миокарде провоспалительного маркера TNF α и ядерной локализации ядерного фактора- κ B; повышение выработки АТФ; уменьшение эпикардальных жировых депо; снижение апоптоза кардиомиоцитов) [40].

ИНТГ-2. Основным механизмом действия этого класса препаратов является инсулинонезависимым, связанным с увеличением экскреции глюкозы с мочой. ИНТГ-2 селективно экспрессируется в почках, при этом он является основным переносчиком, участвующим в процессе реабсорбции глюкозы в почечных канальцах. Торможение почечного транспорта глюкозы сопровождается снижением ее реабсорбции в почечных канальцах и выведением с мочой. Основным механизмом действия определяет снижение уровня тощаковой и постпрандиальной гликемии, HbA1c у пациентов с СД 2. ИНТГ-2 обеспечивают снижение инсулинорезистентности, отсрочку использования 2-го препарата, не вызывают гипогликемии, способствуют снижению массы тела (потеря калорий), а также обеспечивают незначительное снижение АД и интенсивности гипотензивной терапии.

Класс ИНТГ-2 продемонстрировал снижение КВР (за исключением эрфуглифлозина). На рис. 5 представлены данные результатов РКИ с использованием ИНТГ-2, свидетельствующие о снижении смертности от всех причин, смерти от ССЗ, госпитализации по причине СН, а также почечной конечной точки (повышение креатинина, необходимость почечно-заместительной терапии или смерть по причине патологии почек) [3]. Следует отметить, что при использовании ИНТГ-2 было зарегистрировано максимальное снижение проявлений и прогрессии СН.

Кардио- и нефропротективные эффекты обусловлены:

- гемодинамическими эффектами (натрийурез и осмотический диурез);
- внутриклеточными метаболическими влияниями (увеличение продукции кетоновых тел, в частности — свободных жирных кислот и β -гидроксibuтирата вследствие повышения уровня глюкагона и повышения продукции АТФ);
- электролитными изменениями (блокада натрий-водородного обменника 1 сопровождается снижением уровней натрия и кальция в цитозоле и повышением кальция в митохондриях, что сопровождается повышением синтеза АТФ);
- влиянием на маркеры ССЗ (уровни N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, высокочувствительного тропонина I, растворимой изоформы стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, и галектина-3 и др.);
- ингибированием реабсорбции натрия и глюкозы, что приводит к усилению дистальной доставки натрия к *m. densa*, усилению тубулогломерулярной связи, сужению приносящей артериолы и повышению СКФ [41, 42].

Дополнительные влияния ИНТГ-2 включают снижение:

- количества эпизодов пароксизмов ФП;
- выраженности анемии (влияние на фибробласты);
- уровня мочевой кислоты и случаев подагры;
- гиперкалиемии при ХБП и приеме иАПФ и/или БРА;

- проявлений метаболически-ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП);
- риска ретинопатии;
- частоты апноэ сна;
- эволюции предиабета в СД при лечении СН [43, 44, 45, 46, 47, 48].

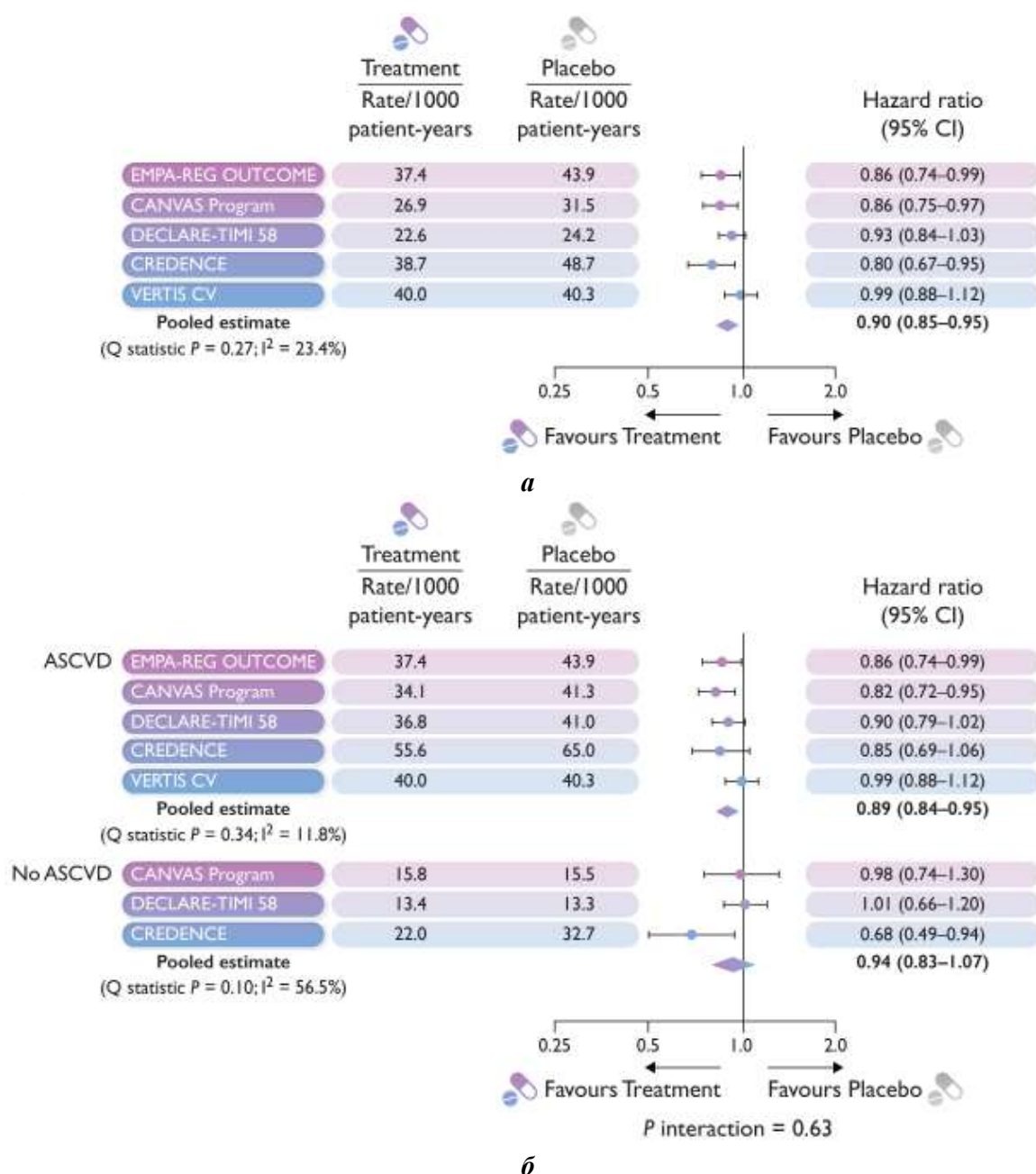


Рис. 5. Метаанализ кардиоваскулярных исходов РКИ с использованием ИНТГ-2: *a* — общие серьезные неблагоприятные CCC; *б* — серьезные неблагоприятные CCC в зависимости от статуса АСКВЗ (Eur Heart J, Vol. 44, Iss. 39, 14 October 2023, P. 4043–4140, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>)

Факторами, лимитирующими назначение ИНТГ-2, являются риски:

- урогенитальных инфекций;
- гиповолемии (особенно у пожилых пациентов с нарушениями регуляции жажды или одновременном приеме диуретиков);
- эугликемического кетоацидоза (при декомпенсированном СД, особенно СД 1, и использование низкоуглеводной диеты).

По результатам метаанализа 11 РКИ риск развития инфекций мочевыводящего тракта на фоне приема ИНТГ-2 составляет лишь 7 % (ОР 1,07; 95 % ДИ 1,02–1,13) [49]. Более частым проявлением является урогенитальный кандидоз, протекающий в виде вульвовагинита/баланита. Эти состояния обусловлены глюкозурическим эффектом препаратов на фоне скомпрометированного гуморального и клеточного иммунитета и усугубляются недостаточным соблюдением гигиенических норм, частым использованием антибактериальной терапии при бессимптомной бактурии или незначительной лейкоцитурии, ношением синтетического облегающего белья, использованием памперсов. Указанные проявления обычно носят легкую или умеренную степень тяжести и легко поддаются лечению. Более того, соблюдение рекомендаций позволяет минимизировать риск урогенитальной патологии. Ключевой момент — своевременное информирование пациентов о глюкозурии и необходимости соблюдения гигиенических мероприятий. Пациентам и их партнерам должны быть даны разъясняющие практические рекомендации по соблюдению гигиенических правил, позволяющих минимизировать риск кандидозной инфекции. Кроме того, следует учитывать, что предрасполагающими факторами являются женский пол, предшествующая инфекция по данным анамнеза. Прием кортикостероидов и иммуномодулирующих препаратов по причине коморбидной патологии, а также терапия эстрогенами не связаны с дополнительным риском генитальных инфекций при назначении ИНТГ-2 [50].

Гиповолемия, риск которой повышается у пожилых пациентов с нарушениями регуляции жажды, при одновременном приеме диуретиков или в случае гипертермии требует адекватного восполнения объема посредством потребления жидкости и коррекции дозы диуретиков.

Эугликемический кетоацидоз (ЭДКА) похож на диабетический кетоацидоз, но при этом состоянии отсутствует классический компонент гипергликемии — уровень глюкозы в крови обычно составляет < 11,1 ммоль/л, хотя может быть несколько выше. ЭДКА, связанный с применением ИНТГ-2, встречается с частотой 0,5/1000 пациенто-лет при СД 2, продолжительность применения ИНТГ-2 до появления ЭДКА варьирует в диапазоне 0,3–420 дней [51]. В табл. 5 приведены потенциальные факторы, провоцирующие эугликемический кетоацидоз, и рекомендации по ведению этих категорий пациентов [52].

Таблица 5

Факторы, предрасполагающие к развитию ЭДКА, и рекомендации по ведению

Провоцирующий фактор	Рекомендации по ведению
Острые состояния, такие как острая инфекция, диарея, ИМ	Отменить прием ИНТГ-2 до стабилизации состояния
Среднее и большое оперативное вмешательство	Отменить прием ИНТГ-2 за 72 ч до операции
Бариатрическая операция с предварительной гипоуглеводной диетой (в течение 1–2 нед.)	Отменить прием ИНТГ-2 за 2 нед.
Состояния гиповолемии, например, подготовка к колоноскопии; чрезмерная физическая нагрузка (марафонский бег)	Отменить прием ИНТГ-2 за 48 ч
Злоупотребление алкоголем (длительное — более суток — употребление алкогольных напитков)	Незамедлительная отмена ИНТГ-2
Соблюдение низкоуглеводной диеты	Отменить прием ИНТГ-2
Резкое снижение дозы инсулина	Постепенное уменьшение дозы инсулина

иДПП-4. иДПП-4 относится к классу инкретиновой терапии. В отличие от АР ГПП-1 их действие основано на блокаде фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и предупреждении деградации эндогенного ГПП-1. Очевидно, что их эффекты, реализующиеся посредством влияния эндогенного ГПП-1 в физиологических концентрациях слабее, чем влияние АР ГПП-1 в супрафизиологических концентрациях. В РКИ по оценке сердечно-сосудистой безопасности у пациентов с СД 2 с высоким КВР было продемонстрировано отсутствие негативного и позитивного влияния иДПП-4 по первичной конечной точке MACE. По результатам метаанализа РКИ не выявлено существенной разницы в риске MACE между группами иДПП-4 и плацебо, хотя отмечен значительно более низкий риск MACE по сравнению с производными сульфонилмочевины [53]. В исследовании SAVOR-TIMI 53 (оценка сосудистых исходов саксаглиптина) было отмечено увеличение риска госпитализации по поводу СН по сравнению с плацебо [54].

Следует понимать, что иДПП-4 относятся к ЛС с доказанной КВ безопасностью и характеризуются прекрасным спектром переносимости, что определяет потенциал их использования у пациентов с непереносимостью метформина, при ХБП С1-5 (хотя доказательства нефропротективных свойств существенно уступают АР ГПП-1 и ИНТГ-2), при патологии печени. иДПП-4 не вызывают гипогликемий, не оказывают влияния на массу тела и могут использоваться в комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины, ИНТГ-2.

Другие глюкозоснижающие средства. Производные сульфонилмочевины. В реальной клинической практике широко используются производные сульфонилмочевины, механизм действия которых обусловлен стимуляцией секреции инсулина. Оптимальными препаратами с доказанной КВ безопасностью являются гликлазид и глимепирид, профиль переносимости которых характеризуется минимальными в классе производных сульфонилмочевины рисками гипогликемий и прибавки массы тела. В Республике Беларусь в основном используется гликлазид, безопасность и эффективность которого продемонстрирована в крупном реальном наблюдательном исследовании EASYDia. В общей сложности 7170 участников из восьми стран в возрасте ≥ 35 лет с $\text{HbA1c} \geq 7,5\%$, не получавших инсулинотерапию, получали гликлазид MR 30–120 мг в сутки. В конце исследования клинически значимые улучшения HbA1c (среднее изменение — 1,78 %) были отмечены во всех исходных слоях HbA1c ($> 7,0$ до $\leq 8,0\%$; $> 8,0$ до $\leq 9,0\%$; $> 9,0$ до $\leq 10,0\%$ и $> 10,0\%$), классификациях ИМТ (18,5 до $< 25,0$; 25,0 до $< 30,0$ и $\geq 30,0$ кг/м²) и независимо от первоначальной схемы лечения диабета ($P < 0,001$ во всех случаях). В отличие от подгрупп с ИМТ 25,0–30,0 и $\geq 30,0$ кг/м², в которых была зарегистрирована потеря веса 0,9 и 2,2 кг соответственно ($P < 0,001$ по сравнению с исходным весом), подгруппа с ИМТ 18,5–24,9 кг/м² набрала в среднем 0,5 кг ($P < 0,02$ по сравнению с исходным весом). Тяжелые гипогликемические явления наблюдались редко (0,06 %) [55]. Низкая частота гипогликемий на фоне соблюдения поста Рамадана подтверждена в исследовании DIA-RAMADAN и анализа базы данных для изучения клинической практики Великобритании (CPRD) [56, 57].

Инсулинотерапия с позиций КВР. Инсулинотерапия является единственной опцией лечения СД, не имеющей противопоказаний и позволяющей в любых клинических ситуациях, в том числе неотложных, обеспечить достижение гликемических целей.

Два базальных инсулина были официально оценены в специализированных РКИ с оценкой кардиоваскулярных исходов. В исследовании ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention) 12 537 пациентов (средний возраст — 63,5 года) с высоким риском ССЗ с предиабетом или СД 2 были рандомизированы в группы инсулина гларгина, титрованного до уровня глюкозы в крови натощак $\leq 5,3$ ммоль/л (≤ 95 мг/дл), или стандартного лечения без использования инсулина. После медианного периода наблюдения в 6,2 года частота ССС не различалась между группами сравнения, но увеличивалась частота гипогликемии и наблюдалось умеренное увеличение веса [58]. Позднее появились публикации по сравнительной оценке гларгина с различной концентрацией (100 МЕ/мл и 300 МЕ/мл), свидетельствующие о снижении риска гипогликемических эпизодов (в течение дня и ночных) при минимальной прибавке массы тела [59].

В исследовании DEVOTE (A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) не было выявлено между группами существенной разницы в первичной совокупности ССС, нефатального ИМ или нефатального инсульта. В группе ежедневного использования инсулина деглудек, длительность действия которого составляет 42 ч, наблюдалось снижение частоты гипогликемии [60]. К настоящему времени завершено исследование QWINT-5, в котором была проведена оценка эффективности инсулина эфситора, вводимого 1 раз в неделю, не показавшая при равноценном гликемическом контроле снижение риска гипогликемий [61].

Тактика назначения инсулинотерапии. Показаниями для инициации инсулинотерапии при СД 2 являются HbA_{1c} более 11 %, симптомы гипергликемии или симптомы катаболизма — похудание, полиурия, жажда и невозможность исключить СД 1. После старта инсулинотерапии в базис-болюсном режиме и достижения целевых показателей может быть рассмотрен перевод пациента на комбинацию базального инсулина, таблеточных средств и/или АР ГПП-1.

У пациентов, которые не достигли своих индивидуальных гликемических целей, выбор последующих средств для снижения уровня глюкозы должен учитывать индивидуальные гликемические цели и цели по весу, а также наличие других метаболических сопутствующих заболеваний и риск гипогликемии. Старт инсулинотерапии должен быть предложен пациенту при исчерпанности используемых методов лечения, включая МОЖ. Базальный инсулин является наиболее удобным начальным лечением инсулином и может быть добавлен к метформину и другим неинсулиновым инъекционным препаратам для лиц с СД 2. Стартовая доза инсулина оценивается на основе массы тела (0,1–0,2 ед./кг/сутки) и степени гипергликемии с индивидуальным титрованием в течение нескольких дней или недель по мере необходимости. Основное действие базального инсулина заключается в ограничении выработки глюкозы печенью и ограничении гипергликемии в ночное время и между приемами пищи. При этом прием препаратов, снижающих уровень глюкозы, может быть продолжен после начала инсулинотерапии (если нет противопоказаний или непереносимости) для получения постоянного гликемического и метаболического эффекта (то есть эффекта в отношении веса, кардиометаболических или почечных показателей). Главные ограничения использования инсулина связаны с повышенным риском гипогликемии и увеличением массы тела. Также важно исключить явление «сверхбазализации» во время инсулинотерапии, которое может проявляться в виде базальной дозы, превышающей ~ 0,5 ед./кг/сутки, значительной разницы между уровнем глюкозы в течение дня, эпизодов гипогликемии (осознаваемой или неосознаваемой) и высокой гликемической изменчивости [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекомендованная тактика выбора глюкозоснижающей терапии, основанная на оценке КВР и результатах доказательной медицины, указывает на преимущества для КВ смертности от использования АР ГПП-1 и ИНТГ-2 у пациентов с АСКВЗ.

Принципиально важно понимание того, что кардиопротективный эффект сохраняется независимо от решений о гликемическом контроле (рис. 6).

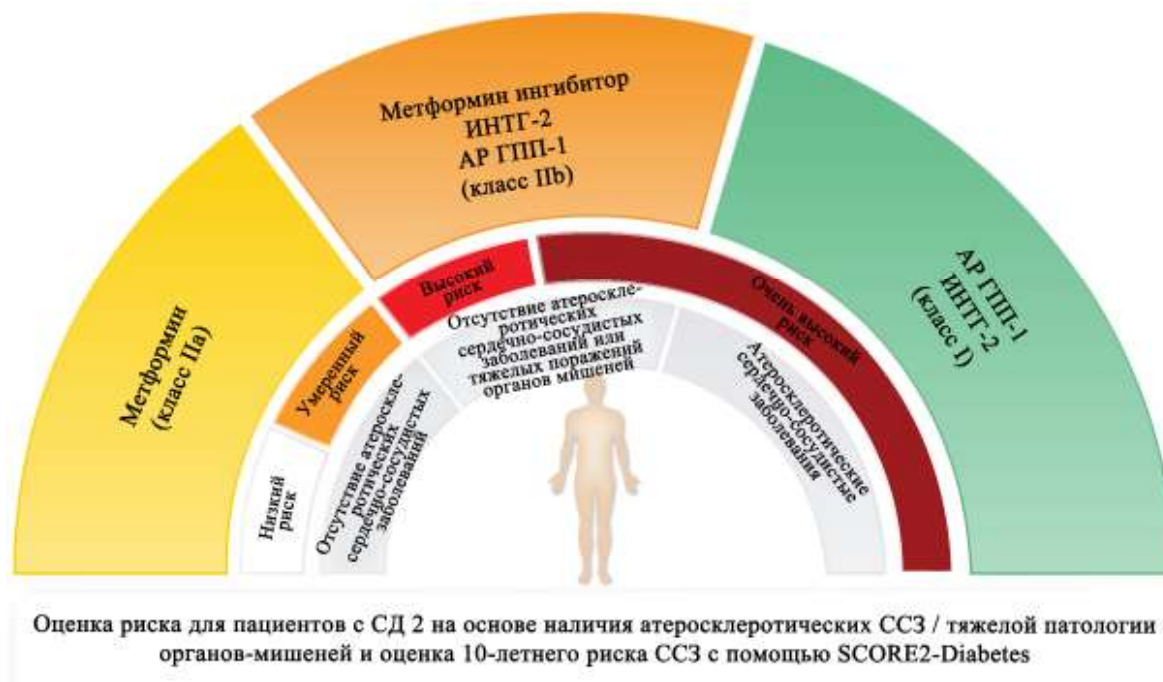


Рис. 6. Глюкозоснижающая терапия для пациентов с СД 2 в зависимости от КВР

Глюкозоснижающая терапия является компонентом полифакторного воздействия, включающего МОЖ, назначение статинов, антитромботической терапии, блокаторов РААС, БРА и других методов лечения, снижающих риск ССЗ.

Практически сходные рекомендации по выбору медикаментозной терапии определены Американской диабетологической ассоциацией в Стандартах медицинской помощи пациентам с СД на 2024 г. Основные различия заключаются в выделении группы риска АКСВЗ, включающей пациентов в возрасте старше 55 лет с двумя или более факторами риска, включая ожирение, АГ, курение, дислипидемию и альбуминурию; предпочтительности назначения ИНТГ-2 при доказанной сердечной недостаточности. При ХБП — старт терапии с ИНТГ-2 на фоне максимальных доз блокаторов РААС. Определен потенциал использования терзипатида — двойного агониста рецепторов ГПП-1 и глюкозозависимого инсулилотропного полипептида для достижения гликемических целей и снижения массы тела [62].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Hossain, M. J.* Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused / M. J. Hossain, M. Al-Mamun, M. R. Islam // *Health Sci Rep.* – 2024. – Vol. 7, № 3. – e2004.
2. *Trends in the Association Between Diabetes and Cardiovascular Events, 1994–2019* / C. Ke, L. L. Lipscombe, A. Weisman [et al.] // *JAMA.* – 2022. – Vol. 328, № 18. – P. 1866–1869.
3. *ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)* / N. Marx, M. Federici, K. Schütt [et al.] // *European Heart Journal.* – 2023. – Vol. 44, № 39. – P. 4043–4140.
4. *Global estimates of undiagnosed diabetes in adults* / J. Beagley, L. Guariguata, C. Weil, A. A. Motala // *Diabetes research and clinical practice.* – 2014. – Vol. 103, № 2. – P. 150–160.
5. *Emerging Risk Factors Collaboration. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease* / E. Di Angelantonio, P. Gao, H. Khan [et al.] // *JAMA.* – 2014. – Vol. 311, № 12. – P. 1225–1233.
6. *American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes–2024* // *Diabetes Care.* – 2024. – № 47 (Suppl. 1). – P. 20–42.
7. *Диагностика и лечение пациентов с сахарным диабетом (взрослое население) : клинический протокол : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 21 июня 2021 г. № 85.* – URL: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/1КП_Диагностика_и_лечение_пациентов_сахарным_диабетом_взр_население_пост_МЗ_21_06_2021_№85.pdf (дата обращения: 20.10.2024).
8. *World Health Organization (WHO) (2019). Classification of Diabetes Mellitus.* – 36 p.
9. *Hoffmann, A. P.* Glycated Hemoglobin as an Integrator of Cardiovascular Risk in Individuals Without Diabetes: Lessons from Recent Epidemiologic Studies / A. P. Hoffmann, M. C. Honigberg // *Curr Atheroscler Rep.* – 2022. – Vol. 24, № 6. – P. 435–442.
10. *Admission glucose as a prognostic marker for all-cause mortality and cardiovascular disease* / C. Djupsjö, J. Kuhl, T. Andersson [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 258.
11. *Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes* // *Diabetologia.* – 2023. – Vol. 66, № 6. – P. 965–985.
12. *Mediterranean diet, cardiovascular disease and mortality in diabetes : a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized clinical trials* / N. Becerra-Tomás, S. Blanco Mejía, E. Viguiouk [et al.] // *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2020. – Vol. 60, № 7. – P. 1207–1227.
13. *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)* / M. J. Davies, V. R. Aroda, B. S. Collins [et al.] // *Diabetes Care.* – 2022. – Vol. 45, № 11. – P. 2753–2786.
14. *Critchley, J. A.* Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review / J. A. Critchley, S. Capewell // *JAMA.* – 2003. – № 290. – P. 86–97.

15. Look AHEAD Research Group. Effects of Intensive Lifestyle Intervention on All-Cause Mortality in Older Adults With Type 2 Diabetes and Overweight/Obesity: Results From the Look AHEAD Study // *Diabetes Care*. – 2022. – Vol. 45, № 5. – P. 1252–1259.
16. *Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial* / M. E. Lean, W. S. Leslie, A. C. Barnes [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391, № 10120. – P. 541–551.
17. *Effects of Physical Activity and Exercise Training on Cardiovascular Risk in Coronary Artery Disease Patients With and Without Type 2 Diabetes* / J. J. Karjalainen, A. M. Kiviniemi, A. J. Hautala [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38, № 4. – P. 706–715.
18. *Reversion From Pre-Diabetes Mellitus to Normoglycemia and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in a Chinese Population: A Prospective Cohort Study* / X. Liu, S. Wu, Q. Song, X. Wang // *J. Am Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10, № 3. – e019045.
19. *Diabetes remission after bariatric surgery* / M. Chumakova-Orin, C. Vanetta, D. P. Moris, A. D. Guerron // *World J Diabetes*. – 2021. – Vol. 12, № 7. – P. 1093–1101.
20. *Alefishat, E. A. Self-Reported Adherence among Individuals at High Risk of Metabolic Syndrome: Effect of Knowledge and Attitude* // E. A. Alefishat, R. K. Abu Farha, M. M. Al-Debei // *Med Princ Pract*. – 2017. – Vol. 26, № 2. – P. 157–163.
21. *American Diabetes Association Professional Practice Committee; 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes–2024* // *Diabetes Care*. – 2024. – № 47 (Suppl. 1). – P. 43–51.
22. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis* / M. Nazarzadeh, Z. Bidel, D. Canoy [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398, № 10313. – P. 1803–1810.
23. *Management of a prediabetes case with the DPP-4 inhibitor sitagliptin* / J. L. Johnson, K. S. O'Neal, C. C. Pack, M. K. Kim // *Ann Pharmacother*. – 2014. – Vol. 48, № 6. – P. 811–815.
24. *SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes by Baseline HbA1c and Change in HbA1c in People With Overweight or Obesity but Without Diabetes in SELECT* / I. Lingvay, J. Deanfield, S. E. Kahn [et al.] // *Diabetes Care*. – 2024. – Vol. 47, № 8. – P. 1360–1369.
25. *Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and New-onset Type 2 Diabetes in Adults With Prediabetes: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials* / Y. Mori, O. K. Duru, K. R. Tuttle [et al.] // *J C E M*. – 2022. – Vol. 108, № 1. – P. 221–231.
26. *FINEARTS-HF Committees and Investigators. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction* / S. D. Solomon, J. J. V. McMurray, M. Vaduganathan [et al.] // *N E J M*. – 2024.
27. *ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice* / F. L. J. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulders [et al.] // *Eur Heart J*. – 2021. – Vol. 42, № 34. – P. 3227–3337.
28. *2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA)* / G. Mancia [et al.] // *J. Hypertens*. – 2023. – Vol. 41, № 12. – P. 1874–2071.
29. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes* / H. C. Gerstein, M. E. Miller, R. P. Byington [et al.] // *N E J M*. – 2008. – Vol. 358, № 24. – P. 2545–2559.

30. *Postprandial Glucose Spikes, an Important Contributor to Cardiovascular Disease in Diabetes?* / N. M. J. Hanssen, M. J. Kraakman, M. C. Flynn [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2020. – № 7. – P. 570553.
31. *Does a strict glycemic control during acute coronary syndrome play a cardioprotective effect? Pathophysiology and clinical evidence* / A. Caturano, R. Galiero, P. C. Pafundi [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2021. – № 178. – P. 108959.
32. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes* / R. R. Holman, S. K. Paul, M. A. Bethel [et al.] // *N E J M.* – 2008. – Vol. 359, № 15. – P. 1577–1589.
33. *Griffin, S. J.* Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes / S. J. Griffin, J. K. Leaver, G. J. Irving // *Diabetologia.* – 2017. – Vol. 60, № 9. – P. 1620–1629.
34. *Quantified Metrics of Gastric Emptying Delay by Glucagon-Like Peptide-1 Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis With Insights for Periprocedural Management* / B. Hiramoto, T. R. McCarty, N. A. Lodhia [et al.] // *Am J. Gastroenterol.* – 2024. – Vol. 119, № 6. – P. 1126–1140.
35. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials* / G. A. Silverii, M. Monami, M. Gallo [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2024. – Vol. 26, № 3. – P. 891–900.
36. *GLP-1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Future Perspectives* / R. Nevola, R. Epifani, S. Imbriani [et al.] // *Int J. Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 2. – P. 1703.
37. *12-month neurological and psychiatric outcomes of semaglutide use for type 2 diabetes: a propensity-score matched cohort study eClinicalMedicine* / R. De Giorgi [et al.] // *Lancet.* – 2024. – № 74. – P. 102726.
38. *Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with risk of cancers-evidence from a drug target Mendelian randomization and clinical trials* / Y. Sun, Y. Liu, Y. Dian [et al.] // *Int J. Surg.* – 2024. – Vol. 110, № 8. – P. 4688–4694.
39. *GLP-1 receptor agonist-based therapies and cardiovascular risk: a review of mechanisms* / N. Mullur, A. Morissette, N. M. Morrow, E. E. Mulvihill // *J. Endocrinol.* – 2024. – Vol. 19, 263, № 1. – e240046.
40. *Verma, S.* SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review / S. Verma, J. J. V. McMurray // *Diabetologia.* – 2018. – Vol. 61, № 10. – P. 2108–2117.
41. *Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors* / H. J. L. Heerspink, M. Kosiborod, S. E. Inzucchi, D. Z. I. Cherney // *Kidney Int.* – 2018. – Vol. 94, № 1. – P. 26–39.
42. *Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial* / T. A. Zelniker, M. P. Bonaca, R. H. M. Furtado [et al.] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141, № 15. – P. 1227–1234.
43. *Dapagliflozin Improves Erythropoiesis and Iron Metabolism in Type 2 Diabetic Patients with Renal Anemia* / T. Osonoi, S. Shirabe, M. Saito [et al.] // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2023. – № 16. – P. 1799–1808.
44. *Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Nephrolithiasis Risk in Patients With Type 2 Diabetes* / J. M. Paik, H. Tesfaye, G. C. Curhan [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2024.
45. *Therapeutic outcome of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials* / C. Hu, T. Qu, L. Li [et al.] // *Afri Health Sci.* – 2023. – Vol. 23, № 2. – P. 416–421.

46. *The effect of dapagliflozin on uric acid excretion and serum uric acid level in advanced CKD* / Y. Iwata, S. Notsu, Y. Kawamura [et al.] // *Sci Rep.* – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 4849.
47. *Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor vs Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Use With Risk of Incident Obstructive Airway Disease and Exacerbation Events Among Patients With Type 2 Diabetes in Hong Kong* / P. C. M. Au, K. C. B. Tan, D. C. L. Lam [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2023. – Vol. 6, № 1. – e2251177.
48. *Net effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in different patient groups: a meta-analysis of large placebo-controlled randomized trials* / N. Staplin, A. J. Roddick, J. Emberson [et al.] // *eClinicalMedicine.* – 2021. – Vol. 41, № 2. – P. 101163.
49. *Risk factors for genital infections in people initiating SGLT2 inhibitors and their impact on discontinuation* / A. P. McGovern, M. Hogg, B. M. Shields [et al.] // *BMJ Open Diabetes Res Care.* – 2020. – Vol. 8, № 1. – e001238.
50. *Chow, E. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors* / E. Chow, S. Clement, R. Garg // *BMJ Open Diabetes Research and Care.* – 2023. – № 11. – e003666.
51. *Салухов, В. В. Практические аспекты инициации и применения ингибиторов SGLT2 в стационаре и на амбулаторном этапе* / В. В. Салухов, Г. Р. Галстян, Т. С. Ильинская // *Сахарный диабет.* – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 275–287.
52. *Kaneko, M. Meta-analysis of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors use and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus* / M. Kaneko, M. Narukawa // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2016. – № 116. – P. 171–182.
53. *Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial* / B. M. Scirica, E. Braunwald, I. Raz [et al.] // *Circulation.* – 2014. – № 130. – P. 1579–1588.
54. *Leiter, L. A. Effectiveness of gliclazide MR 60 mg in the management of type 2 diabetes: analyses from the EASYDia trial* / L. A. Leiter, M. V. Shestakova, I. Satman // *Diabetol Metab Syndr.* – 2018. – P. 10–30.
55. *DIA-RAMADAN study investigators. A real-world study in patients with type 2 diabetes mellitus treated with gliclazide modified-release during fasting: DIA-RAMADAN* / M. Hassanein, S. Al Sifri [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2020. – № 163. – P. 108154.
56. *Zaccardi, F. Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes* / F. Zaccardi, E. Jacquot // *D O M.* – 2020. – Vol. 22, № 12. – P. 2417–2426.
57. *ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia* / H. C. Gerstein, J. Bosch, G. R. Dagenais [et al.] // *N E J M.* – 2012. – Vol. 367, № 4. – P. 319–328.
58. *Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes* / R. Ritzel, R. Roussel, G. B. Bolli [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2015. – Vol. 17, № 9. – P. 859–867.
59. *DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes* / S. P. Marso, D. K. McGuire, B. Zinman [et al.] // *N E J M.* – 2017. – Vol. 377, № 8. – P. 723–732.
60. *Once-weekly insulin efsitora alfa versus once-daily insulin degludec in adults with type 1 diabetes (QWINT-5): a phase 3 randomised non-inferiority trial* / R. M. Bergenstal [et al.] // *Lancet.* – 2024. – № 404, iss. 10458. – P. 1132–1142.
61. *American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes–2024* // *Diabetes Care.* – 2024. – № 47, suppl. 1. – P. 158–178.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

АГ и СД 2 являются основными факторами риска ССЗ, которые вызывают до 7,5 млн случаев смерти во всем мире, несмотря на совершенствование методов антигипертензивной и сахароснижающей терапии [1, 2].

По данным экспертов ВОЗ, АГ и СД являются двумя превалирующими факторами КВР, уступающими место лишь ожирению. Наличие СД значительно увеличивает риск появления АГ, что на фоне резкого увеличения распространенности СД становится одним из факторов, непосредственно влияющих на показатели ССЗ и смертности [3, 4]. По данным последних исследований EUROASPIRE, проведенных ESC/EURObservational Research Programme (EORP), АГ в анамнезе наблюдалась у 80 % мужчин и у 87 % женщин с установленным СД, а также у 74 % мужчин и у 81 % женщин с недавно диагностированным СД и ИБС в анамнезе [5].

В то же время повышение АД обладает самостоятельным диабетогенным эффектом. Так, согласно метаанализу, повышение САД на каждые 20 мм рт. ст. сопровождается увеличением риска развития СД на 77 % [6]. Кроме того, по данным исследования SMART, в случае исходно высокого КВР у больных с АГ по сравнению с лицами без АГ риск развития СД выше в 1,48 раза независимо от уровня АД [7].

Общие патофизиологические аспекты АГ и СД включают сложные взаимодействия между факторами окружающей среды и поведением, генами, гормональными сетями и многоорганными системами (почечной, сердечно-сосудистой и центральной нервной системой). Кроме того, задействованы сосудистые и иммунные механизмы (рис. 7). Нарушение регуляции этих процессов приводит к опосредованному повреждению органов и неблагоприятным исходам ССЗ [8].

Важно отметить, что при СД 2 увеличивается частота развития резистентной АГ, что еще больше ухудшает кардиоваскулярный прогноз [9, 10].

Длительная АГ вызывает повреждение органов и в конечном итоге приводит к сердечно-сосудистым, цереброваскулярным и клиническим заболеваниям почек.

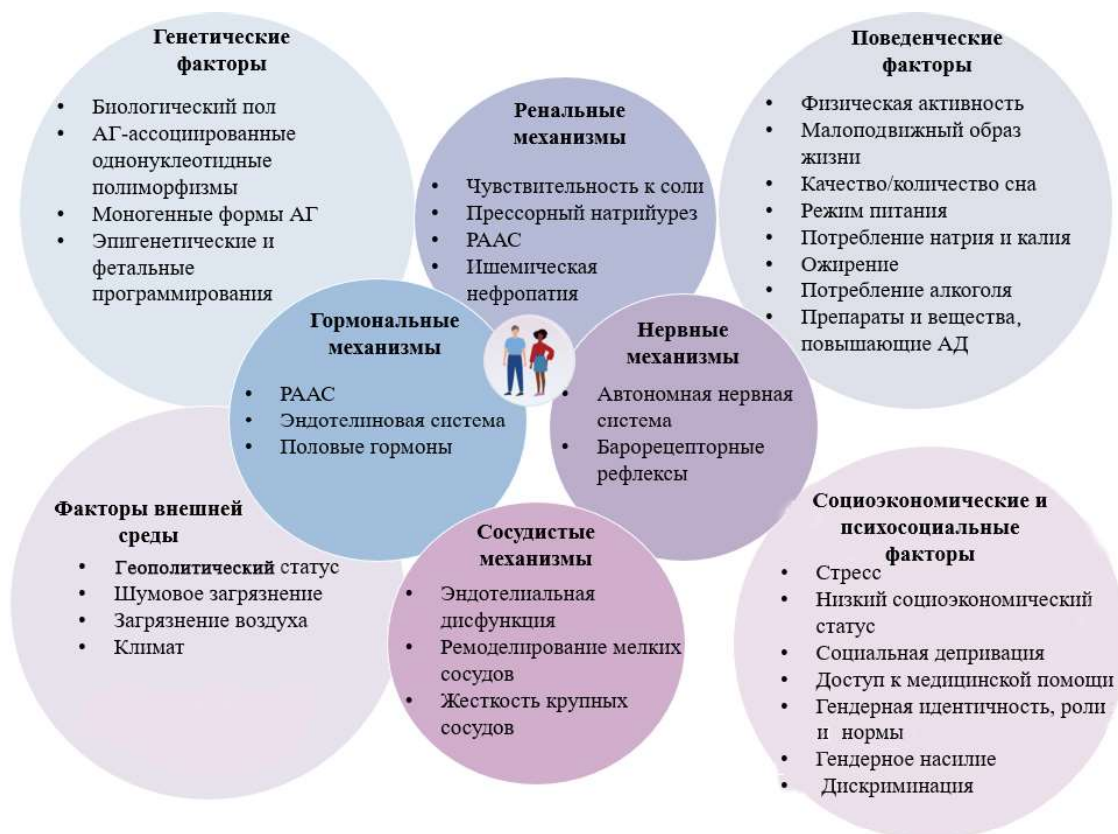


Рис. 7. Патофизиология повышенного АД и АГ

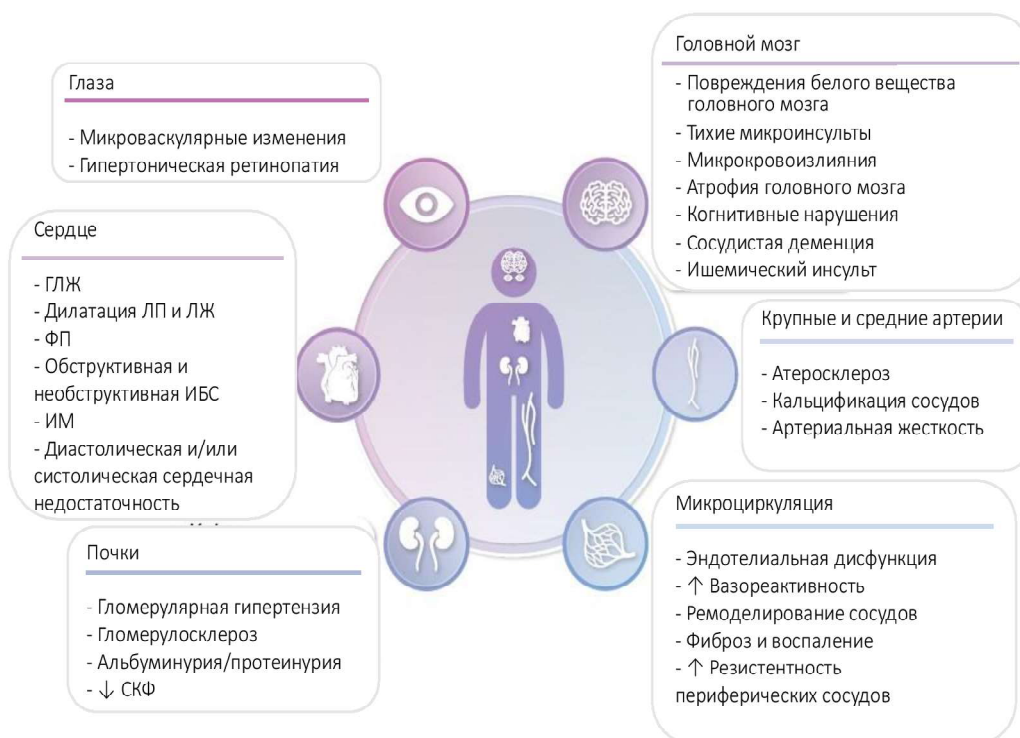


Рис. 8. Повреждения органов-мишеней и ССЗ при АГ и повышенном АД

ДИАГНОСТИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В 2024 г. экспертами Европейского общества кардиологов в обновленных рекомендациях «Руководство по лечению повышенного артериального давления и гипертензии» предложено использование измерений АД вне офиса для диагностики и постоянного лечения АГ, отражая растущее количество доказательств более тесной связи домашнего и амбулаторного мониторинга с результатами, возможности выявления гипертензии «белого халата» и скрытой гипертензии, и возможности участия пациентов и совместного принятия решений [11].

Для облегчения принятия решений о лечении рекомендуется классифицировать АД как неповышенное АД, повышенное АД и АГ (табл. 6) [11].

Таблица 6

Сравнение пороговых значений измерения АД в клинике, дома и амбулаторно для выявления АГ и повышенного АД

Категория АД	Офисное АД (мм рт. ст.)	Домашнее АД (мм рт. ст.)	Дневное СМАД (мм рт. ст.)	24-часовое СМАД (мм рт. ст.)	Ночное СМАД (мм рт. ст.)
Не повышенное АД	< 120/70	< 120/70	< 120/70	< 115/65	< 110/60
Повышенное АД	120/70– < 140/90	120/70– < 135/85	120/70– < 135/85	115/65– < 130/80	110/60– < 120/70
Гипертензия	≥ 140/90	≥ 135/85	≥ 135/85	≥ 130/80	≥ 120/70

Также этим документом предложены особенности выявления следующих состояний при измерении АД:

– постуральная/ортостатическая гипотензия: снижение САД ≥ 20 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 10 мм рт. ст. при принятии вертикального положения;

– гипертензия «белого халата»: АД, которое выше порогового значения для диагностики гипертензии в офисе, но ниже порогового значения в домашних/амбулаторных условиях, например $\geq 140/90$ мм рт. ст. в офисе, но $< 135/85$ мм рт. ст. дома/амбулаторно в дневное время (или 24-часовое АД $< 130/80$ мм рт. ст.);

– скрытая гипертензия: АД ниже диагностического порога гипертензии в офисе, но выше диагностического порога гипертензии в домашних/амбулаторных условиях, например, $< 140/90$ мм рт. ст. в клинике, но $\geq 135/85$ мм рт. ст. дома/амбулаторно днем (или 24-часовое АД $\geq 130/80$ мм рт. ст.);

– офисное АД или клиническое АД (термины взаимозаменяемы): можно измерить вручную или с помощью автоматического устройства, кроме

того, автоматизированное офисное АД может измеряться в условиях присутствия медицинского работника или в автономном режиме;

– измерение АД в домашних условиях: подход к измерению АД вне офиса, когда пациент измеряет свое собственное АД дома с помощью проверенного прибора (обычно осциллометрического манжетного устройства, надеваемого на плечо);

– амбулаторное измерение АД (СМАД): измерение АД вне офиса с использованием полностью автоматизированного осциллометрического устройства, обычно в течение 24 ч, и измерение АД через заданные интервалы времени.

Диагностика и определение степени АГ у пациентов с СД проводится по тем же принципам, что и в общей популяции. В табл. 7 приведена классификация АД, измеренного в медицинском учреждении, и определение степеней АГ [12].

Таблица 7

Классификация АД, измеренного в медицинском учреждении, и определение степеней гипертензии (Российская ассоциация кардиологов 2024)

Категория	САД (мм рт. ст.)		ДАД (мм рт. ст.)
Оптимальное	≤ 120	и	≤ 80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
АГ 1-й степени	140–159	и/или	90–99
АГ 2-й степени	160–179	и/или	100–109
АГ 3-й степени	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая гипертензия	≥ 140	и	≤ 90
Изолированная диастолическая гипертензия	≤ 140	и	≥ 90

Данные рекомендации особенно актуальны для пациентов с СД, поскольку при этой патологии чаще встречается изолированная амбулаторная АГ и ортостатическая гипотензия (табл. 8).

Таблица 8

Определение АГ в зависимости от метода измерения АД: измеренного в медицинском учреждении, СМАД или ДМАД

Метод измерения	САД (мм рт. ст.)		ДАД (мм рт. ст.)
АД, измеренное в медицинском учреждении*	≥ 140	и/или	≥ 90
Амбулаторное АД — дневное (или в период бодрствования), среднее	≥ 135	и/или	≥ 85
Ночное (или во время сна), среднее	≥ 120	и/или	≥ 70

Метод измерения	САД (мм рт. ст.)		ДАД (мм рт. ст.)
Среднее за 24 ч	≥ 130	и/или	≥ 80
Среднее при домашних измерениях	≥ 135	и/или	≥ 85

* В том числе активный мониторинг АД при помощи дистанционных технологий [13].

Соответствующие значение САД/ДАД для клинического, ДАД, дневного, ночного и 24-часового СМАД представлены в табл. 9.

Таблица 9

Сопоставление значений АД по методам измерения

Клиническое АД	Домашнее АД (ДМАД)*	Среднедневное АД (СМАД)	Ночное АД (СМАД)	Среднесуточное (СМАД)
120/80	120/80	120/80	100/65	115/75
130/80	130/80	130/80	110/65	125/75
140/90	135/85	135/85	120/70	130/80
160/100	145/90	145/90	140/90	145/90

Примечание: ДМАД — домашнее мониторирование АД; СМАД — суточное мониторирование АД.

* В том числе активный мониторинг АД при помощи дистанционных технологий [13].

Регулярные измерения АД в стандартизованных условиях являются обязательными для всех пациентов с СД. АД должна быть подтверждена на обеих руках с использованием нескольких показаний, включая измерения в разные дни (исключение составляют пациенты с ССЗ и значениями АД $> 180/110$ мм рт. ст., у которых целесообразно диагностировать АД за один визит) [14].

ЦЕЛЕВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Оптимальный целевой показатель АД у пациентов с СД все еще остается предметом дискуссий. РКИ продемонстрировали пользу (снижение инсульта, коронарных событий и заболеваний почек) снижения САД до < 140 мм рт. ст. и ДАД до < 90 мм рт. ст. Однако 10-летнее исследование мониторинга когорты UKPDS не выявило преимуществ от более раннего периода жесткого контроля АД в отношении макрососудистых событий, смерти и микрососудистых осложнений [15]. В метаанализе РКИ с участием пациентов с СД или предиабетом снижение САД до ≤ 135 мм рт. ст. по сравнению с менее интенсивным контролем снизило относительный риск смертности от всех

причин на 10 %, а более интенсивный контроль АД (≤ 130 мм рт. ст.) был связан с большим снижением инсульта, но не снижал других событий [16, 17]. Приведенные данные позволили заключить, что снижение САД до < 130 мм рт. ст. может принести пользу пациентам, а его повышение > 140 мм рт. ст. или < 120 мм рт. ст. ассоциировалось с более высоким риском неблагоприятных почечных исходов у пациентов с СД [18, 19].

Многочисленные публикации по обсуждению целевых уровней АД привели к достижению следующих рекомендаций:

- целевые диапазоны офисного лечения САД в пределах 120–130 мм рт. ст. у пациентов с СД (более низкие значения приемлемы при хорошей переносимости до достижения возраста 69 лет);
- у пациентов в возрасте ≥ 70 лет рекомендуются значения САД < 140 мм рт. ст., снижающиеся до 130 мм рт. ст. при хорошей переносимости;
- целевое значение лечения ДАД < 80 мм рт. ст. рекомендуется для всех пациентов, проходящих лечение [20].

Для пациентов с АГ и СД целевой уровень САД составляет < 130 мм рт. ст. при хорошей переносимости, но не ниже 120 мм рт. ст. У пожилых пациентов в возрасте ≥ 65 лет целевой диапазон САД составляет 130–139 мм рт. ст. Целевой уровень ДАД для пациентов с АГ и СД < 80 мм рт. ст., но не менее 70 мм рт. ст. [12]. Эксперты ESC указывают, что целевыми значениями АГ являются 120–129/70–79 мм рт. ст. при переносимости лечения и с учетом некоторых исключений: возраст ≥ 85 лет, симптоматическая ортостатическая гипотензия до начала лечения, значительная слабость, ограниченная прогнозируемая продолжительность жизни (< 3 лет) [14].

ПРИНЦИПЫ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Модификация образа жизни

Стратегия лечения АГ при СД включает в качестве первоочередной рекомендации МОЖ.

Мероприятия по МОЖ:

- ограничение употребления поваренной соли до 5 г в сутки;
- увеличение потребления овощей до 300 г в сутки, орехов, ненасыщенных жирных кислот — оливкового масла; низкое потребление красного мяса; потребление молочных продуктов с низким содержанием жира; употребление рыбы не реже 2 раз в неделю;
- контроль массы тела (поддерживать ИМТ 20–25 кг/м², окружность талии менее 102 см у мужчин и менее 88 см у женщин);

- употребление алкоголя не более 14 единиц в неделю для мужчин и 7 единиц в неделю для женщин (1 единица = 125 мл вина или 250 мл пива);
- отказ от курения;
- регулярные аэробные физические нагрузки по 30–40 мин 5–7 дней в неделю [11, 21].

Сокращение потребления пищевой соли (хлорида натрия) у лиц с высоким исходным уровнем ее потребления снижает частоту ССС. Объединенные данные долгосрочных последующих испытаний по сокращению потребления соли показывают, что сокращение соли на 2,5 г в сутки связано с приблизительно 20%-ным снижением ССС на уровне общей популяции [22]. Несмотря на имеющиеся ограничения в исследованиях причинно-следственных доказательств снижения ССЗ при снижении потребления натрия, рекомендуется ограничить общее потребление натрия с пищей примерно до 2 г в сутки или менее (что эквивалентно примерно 5 г или около чайной ложки соли в день). Это включает добавленную соль и соль, уже содержащуюся в пище. Необходимо подчеркнуть, что большая часть ежедневного потребления натрия происходит за счет потребления натрия, содержащегося в обработанных пищевых продуктах.

Оптимальное потребление калия с пищей, например, за счет диеты, богатой фруктами и овощами, оказывает эффект снижения АД и может быть связано с более низким риском ССЗ. Связь между потреблением калия, САД и ССС более значима для женщин. ВОЗ рекомендует употреблять более 3,5 г в сутки (~ 90 ммоль/день) пищевого калия [23]. Кроме того, следует избегать чрезмерного потребления калия, особенно при ХБП, а у пациентов с АГ и высоким содержанием натрия в рационе следует рассмотреть возможность увеличения потребления калия в рационе (в дополнение к снижению потребления натрия в рационе). Дополнительный прием калия можно осуществить путем замены натрия на обогащенные калием соли (75 % хлорида натрия и 25 % хлорида калия) или посредством увеличения потребления калия в рационе (например, 125 г (среднего) банана содержат около 450 мг калия, или несоленый вареный шпинат (840 мг/чашка) или пюре из авокадо (710 мг/чашка)). У пациентов с ХБП и/или тех, кто принимает препараты, способные вызвать гиперкалиемию, (блокаторы РААС, спиронолактон), следует контролировать уровень калия в сыворотке.

Долгосрочное вмешательство в виде тренировок умеренно, но значительно снижает САД (на 7 мм рт. ст.) и ДАД (на 5 мм рт. ст.). Рекомендации по физической активности, направленные на снижение АД у лиц с нормальным АД или АГ, должны включать сочетание преимущественно аэробных тренировок, дополненных динамическими силовыми нагрузками.

МОЖ у лиц с избыточной массой тела и ожирением направлена на снижение массы тела, что обеспечивает улучшение факторов КВР. Это подтверждено в исследовании Look AHEAD: у пациентов, которые потеряли 5–10 % веса тела, шансы достижения снижения САД и ДАД на 5 мм рт. ст. были повышены по сравнению с лицами, потерявшими > 10 % или < 5 % [24].

Медикаментозная терапия артериальной гипертензии

Лекарственная терапия в сочетании с немедикаментозным лечением показана в случаях, если офисное САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. (алгоритм лечения АГ при СД представлен на рис. 8) [25].

В большинстве случаев рекомендуется начинать с комбинированной терапии [20]. Назначение монотерапии возможно при САД менее 150 мм рт. ст., у очень пожилых пациентов старше 80 лет и пациентов со старческой астенией. Медикаментозное лечение, снижающее АД, рекомендуется людям с предиабетом или ожирением, когда подтвержденное рабочее АД составляет $\geq 140/90$ мм рт. ст. или когда рабочее АД составляет 130–139/80–89 мм рт. ст., а прогнозируемый 10-летний риск ССЗ составляет ≥ 10 %, или у пациента имеются состояния высокого риска, несмотря на отсутствие эффекта от МОЖ в течение трех месяцев.

Могут быть использованы все доступные препараты для снижения АД, но данные убедительно подтверждают пользу использования ингибиторов РААС (иАПФ, БРА), особенно у пациентов с признаками поражения органов-мишеней (альбинурия, диабетическая ретинопатия и гипертрофия левого желудочка) в качестве препаратов первой линии.

Контроль АД при СД часто требует множественной лекарственной терапии с ингибитором РААС и блокатором кальциевых каналов (БКК) или диуретиком (комбинация иАПФ с БРА не рекомендуется в связи с повышением риска гиперкалиемии). Основными классами антигипертензивных препаратов являются иАПФ, БРА, диуретики, БКК. Использование ББ допустимо на любом этапе лечения АГ при наличии СН, стенокардии, перенесенного ИМ, ФП, беременности или ее планирования у молодых женщин. Рекомендуется рассмотреть комбинацию двух или более препаратов в фиксированных дозах в одной таблетке для улучшения соблюдения режима лечения и достижения более раннего контроля АД [26].

Старт медикаментозной терапии АГ целесообразно проводить с назначения допустимой комбинации двух метаболически нейтральных ЛС, преимущественно в одной таблетке (иАПФ, БРА, АКК, ТПД). Выбор антигипертензивной терапии и режим дозирования проводят в соответствии с показателями функции почек (рис. 9).

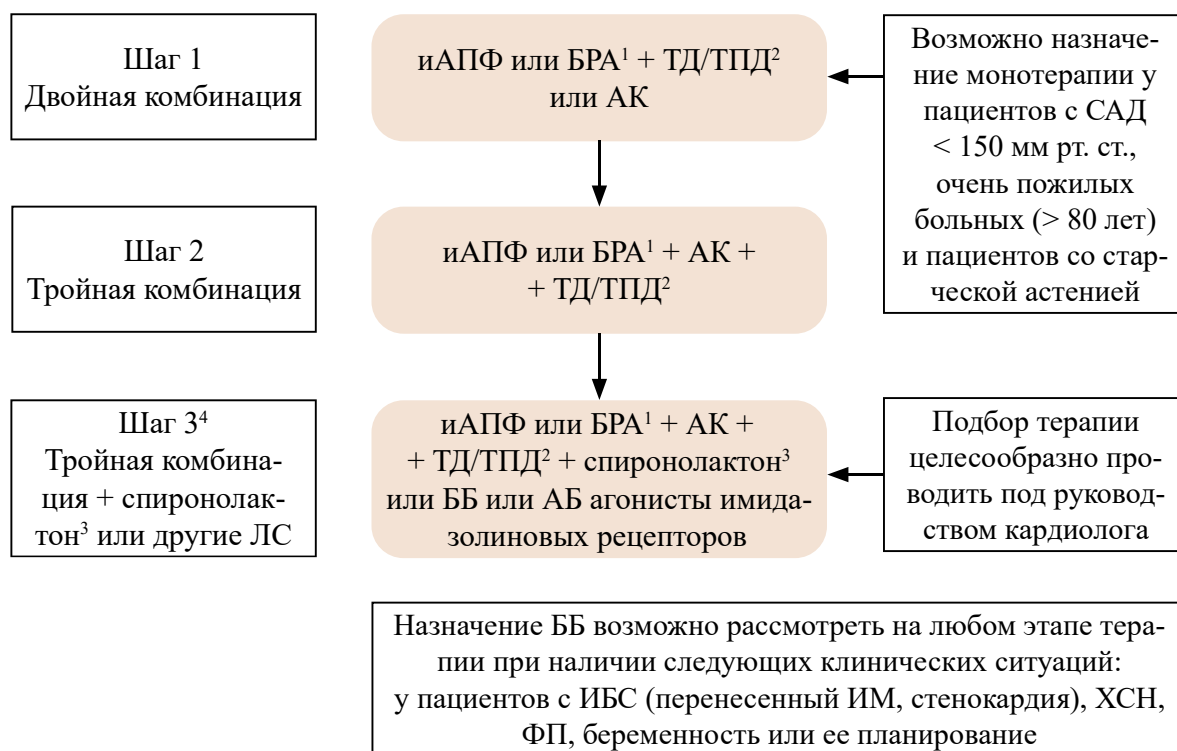


Рис. 9. Алгоритм медикаментозного лечения АГ при СД

Примечание. ТД — тиазидный диуретик, АК — антагонист кальция.

¹ При рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² следует начинать с более низких доз, контроль рСКФ и калия плазмы через 1 нед. после инициирования терапии или увеличения дозы.

² При рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² только назначение петлевого диуретика (фуросемид, торасемид).

³ При рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² не рекомендовано назначать антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) (спиронолактон, эплеренон) — высокий риск резкого ухудшения функции почек и развития гиперкалиемии.

⁴ Шаг 3 — лечение резистентной АГ: на фоне комбинированной терапии, включающей диуретик значения АД ≥ 140/90 мм рт. ст. Подбор терапии на данном этапе целесообразно проводить совместно с кардиологом.

Приведенный алгоритм практически не отличается от рекомендаций ESC по ведению АГ:

1. Старт с низкодозовых двойных комбинаций иАПФ или БРА с БКК или диуретиками 1–3 мес.

2. При неэффективности — низкодозовые тройные комбинации иАПФ или БРА с БКК и диуретиками 1–3 мес.

3. ББ могут быть добавлены при наличии показаний (стенокардия, после ИМ, СН).

4. При неэффективности — максимально переносимые дозы тройной комбинированной терапии (иАПФ или БРА/БКК/диуретики).

5. При неэффективности — добавить спиронолактон [11].

При резистентной АГ к основной трехкомпонентной терапии добавля-
ют ЛС дополнительного ряда по выбору — агонисты имидазолиновых рецеп-
торов, спиронолактон, АБ или ББ [14, 25].

Глюкозоснижающая терапия и артериальное давление

Новые поколения сахароснижающих ЛС, в частности АР ГПП-1 и
ИНТГ-2, способствуют некоторому снижению АД.

Влияние АР ГПП-1 на АД отчасти связывают со снижением массы тела.
Важно понимать, что устойчивое снижение АД незначительно (при терапии
семаглутидом снижение САД от $-1,3$ до $-2,6$ мм рт. ст. в зависимости от
дозы) с небольшим увеличением ЧСС (от $+2$ до $2,5$ уд./мин). Аналогичные
эффекты наблюдались в других исследованиях АР ГПП-1 и были получены в
результате метаанализа [27].

ИНТГ-2 представляют собой единственную группу сахароснижающих
препаратов, которые способствуют снижению АД вне зависимости от приема
антигипертензивной терапии. Этот класс ЛС обеспечивает несколько боль-
шее снижение АД чем АР ГПП-1, не изменяя ЧСС. Недавний метаанализ,
включавший 7 РКИ, продемонстрировал, что ИНТГ-2 приводят к снижению в
среднем на $3,6/1,7$ мм рт. ст. (САД/ДАД) в течение 24 ч амбулаторно, что сопос-
тавимо с эффективностью гидрохлоротиазида в низких дозах [28]. Следует
помнить, что ИНТГ-2 вызывают слабый диуретический эффект, что должно
быть учтено при планировании лечения с использованием диуретиков.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study* / G. A. Roth, G. A. Mensah, C. O. Johnson [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76, № 25. – P. 2982–3021.
2. *NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: A pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants* // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, № 10064. – P. 37–55.
3. *IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas; 9th ed.* / P. Saeedi, I. Petersohn, P. Salpea [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2019. – № 157. – P. 107843.
4. *Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: Reference and alternative scenarios for 2016 — 40 for 195 countries and territories* / K. J. Foreman, N. Marquez, A. Dolgert [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 392, № 10159. – P. 2052–2090.
5. *Gender differences in screening for glucose perturbations, cardiovascular risk factor management and prognosis in patients with dysglycaemia and coronary artery disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE surveys* / G. Ferrannini, D. De Bacquer, P. Vynckier [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2021. – № 20. – P. 1–12.

6. *Usual Blood Pressure and Risk of New-Onset Diabetes: Evidence from 4.1 Million Adults and a Meta-Analysis of Prospective Studies* / C. A. Emdin, S. G. Anderson, M. Woodward [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 66, № 14. – P. 1552–1562.
7. *Apparent therapy-resistant hypertension as risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus* / J. Holtrop, W. Spiering, H. M. Nathoe [et al.] // J. Hypertens. – 2020. – Vol. 38, № 1. – P. 45–51.
8. *Colussi, G. Hypertension and type 2 diabetes: Lights and shadows about causality* / G. Colussi, A. Da Porto, A. Cavarape // J. Hum. Hypertens. – 2020. – Vol. 34, № 2. – P. 91–93.
9. *Cardiovascular morbidity of severe resistant hypertension among treated uncontrolled hypertensives: a 4-year follow-up study* / A. Kasiakogias, C. Tsioufis, K. Dimitriadis [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2018. – Vol. 32, № 7. – P. 487–493.
10. *Update on immune mechanisms in hypertension* / S. Navaneethabalakrishnan, H. L. Smith, C. M. Arenaz [et al.] // Am J. Hypertens. – 2022. – № 35. – P. 842–851.
11. *ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension* / J. W. McEvoy, C. P. McCarthy, R. M. Bruno [et al.] // Eur Heart J. – 2024. – Vol. 45, № 38. – P. 3912–4018.
12. *Артериальная гипертензия у взрослых : клинические рекомендации 2024 г.* / Российская ассоциация кардиологов ; Российское кардиологическое общество, Российское научное медицинское общество терапевтов. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_3 (дата обращения: 14.10.2024).
13. *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines* / P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow [et al.] // Hypertension. – 2018. – № 71. – e13–e115.
14. *ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)* / N. Marx, M. Federici, K. Schütt [et al.] // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44, № 39. – P. 4043–4140.
15. *Association between difference in blood pressure reduction and risk of cardiovascular events in a type 2 diabetes population: A meta-regression analysis* / G. Grenet, H. H. Le, T. Bejan-Angoulvant [et al.] // Diabetes Metab. – 2019. – Vol. 45, № 6. – P. 550–556.
16. *Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis* / C. A. Emdin, K. Rahimi, B. Neal [et al.] // JAMA. – 2015. – Vol. 313, № 6. – P. 603–615.
17. *Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial* / K. L. Margolis, P. J. O'Connor, T. M. Morgan [et al.] // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37, № 6. – P. 1721–1728.
18. *Thomopoulos, C. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 — Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials* / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti // Journal of Hypertension. – 2017. – Vol. 35, № 5. – P. 922–944.
19. *ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice* / F. L. J. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulders [et al.] // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42, № 34. – P. 3227–3337.
20. *Артериальная гипертензия : клиническое руководство* / О. С. Павлова [и др.] ; под общ. ред. Н. П. Митьковской. – Минск : Профессиональные издания, 2023. – 68 с.

21. *Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review* / F. J. He, M. Tan, Y. Ma, G. A. MacGregor // *J. Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 75, № 6. – P. 632–647.
22. *Potassium intake: the Cinderella electrolyte* / M. O'Donnell, S. Yusuf, L. Vogt [et al.] // *Eur Heart J.* – 2023. – Vol. 44, № 47. – P. 4925–4934.
23. *Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes* / R. R. Wing, W. Lang, T. A. Wadden [et al.] // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34, № 7. – P. 1481–1486.
24. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом* / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова // *Сахарный диабет.* – 2023. – Т. 26, № 2s. – С. 1–157.
25. *Blood Pressure-Lowering Effect of Newer Antihyperglycemic Agents (SGLT-2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and DPP-4 Inhibitors)* / C. I. Liakos, D. P. Papadopoulos, E. A. Sanidas [et al.] // *Am J. Cardiovasc Drugs.* – 2021. – Vol. 21, № 2. – P. 123–137.
26. *Georgianos, P. I. Ambulatory Blood Pressure Reduction With SGLT-2 Inhibitors: Dose-Response Meta-analysis and Comparative Evaluation With Low-Dose Hydrochlorothiazide* / P. I. Georgianos, R. Agarwal // *Diabetes Care.* – 2019. – Vol. 42, № 4. – P. 693–700.

ДИСЛИПИДЕМИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Дислипидемия — один из важных факторов повышенного риска атеросклероза и КВР у пациентов с СД 2. Спектр качественных и количественных изменений липидов и липопротеинов соотносится при СД 2 с наличием ожирения, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности и сопровождается кластером аномалий липидов и аполипопротеинов. Основными компонентами дислипидемии, характерной для СД, являются умеренно повышенные уровни триглицеридов (ТГ) плазмы, липопротеинов, богатых ТГ, нормальный или слегка повышенный уровень ХС ЛПНП и низкий уровень ХС ЛПВП. Другие особенности включают изменения структуры и функции липопротеинов — образование небольших плотных частиц ЛПНП и ЛПВП, липидных и аполипопротеиновых нарушений.

Несмотря на многообразие изменений липидного профиля при СД, эпидемиологические исследования показали, что именно высокие уровни ХС ЛПНП и низкие уровни ХС ЛПВП связаны с повышенным риском ССЗ у пациентов с СД. Формирование атеросклеротических поражений вызвано локальным воспалением в сосудистой стенке, индуцированным дислипидемией, в частности, высокими уровнями ХС ЛПНП. В условиях гипергликемии активация инсулиннезависимых путей метаболизма глюкозы сопровождается формированием конечных продуктов гликирования (КПГ) и активацией их рецепторов, образованием избытка сорбита, активацией протеинкиназы С, гиперпродукцией активных форм кислорода, что приводит к усилению проявлений оксидативного стресса. Неферментативное гликирование белков с образованием

КПГ сопровождается активацией их специфических рецепторов, находящихся на поверхности эндотелиальных клеток, моноцитов, макрофагов, перицитов, мезангиальных и других клеток, принимающих участие в формировании микроангиопатий и атеросклероза. Приведенные факты подтверждаются гиперэкспрессией рецепторов КПГ при атеросклерозе и их непосредственным влиянием на вазоконстрикцию с уменьшением способности сосудов к вазодилатации за счет снижения продукции оксида азота [1].

Несмотря на различия в патогенезе СД 1 и СД 2, при СД 1 регистрируются аналогичные аномалии, которые вызывают акселерацию атеросклероза в молодом возрасте при длительной декомпенсации.

Цели в лечении дислипидемии

В систематическом анализе, включавшем 2237 участников РКИ, посвященных прогрессированию атеросклероза, было установлено, что у пациентов с СД в связи с большим количеством факторов риска наблюдался больший процент объема атеромы и общего объема атеромы. Интенсивное снижение ХС ЛПНП уменьшило скорость прогрессирования бляшек, но только до уровня, наблюдаемого у пациентов без СД с субоптимальным контролем липидов [2]. Многочисленные РКИ, включающие 18 686 пациентов с СД, с использованием гиполипидемических препаратов у пациентов с высоким КВР, в том числе у пациентов с СД 2, продемонстрировали логарифмически пропорциональное снижение ССС и смертности на каждый 1 ммоль снижения ХС ЛПНП [3]. Указанная зависимость была наиболее значимой из всего спектра дислипидемических нарушений, что позволило экспертам определить ХС ЛПНП в качестве основной цели гиполипидемической терапии. Ограниченная доказательная база, полученная на основании ограниченных интервенционных испытаний, позволяет указать на ХС не-ЛПВП (расчетная разница между измеренными значениями концентраций общего холестерина и ХС ЛПВП), который отражает суммарную концентрацию холестерина всех атерогенных фракций в сыворотке крови как на вторичную цель у пациентов с СД.

Указанные факты стали основанием для ужесточения целевых показателей ХС ЛПНП при СД, которые определяются в зависимости от категории их сердечно-сосудистого риска (рис. 10) [3].

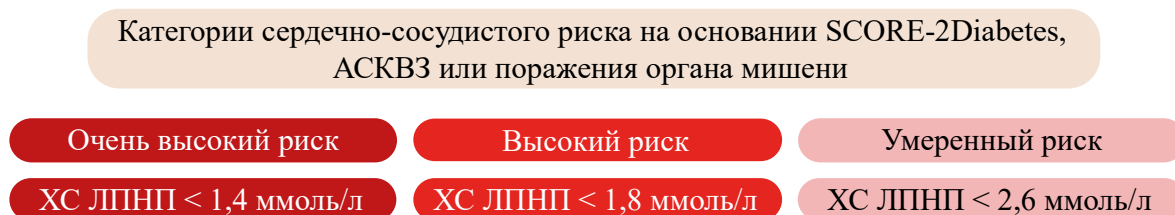


Рис. 10. Целевые показатели ХС ЛПНП при СД

ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИИ

Статины

Статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы) остаются терапией первой линии для снижения уровня ХС ЛПНП у пациентов с СД и дислипидемией из-за их эффективности в профилактике ССС и снижении смертности от ССЗ [3].

Доказано, что долгосрочное (период наблюдения — 5 лет) снижение ХС ЛПНП при использовании статинов уменьшает частоту ИМ и ишемического инсульта примерно на 25 % на каждый достигнутый уровень снижения ХС ЛПНП на 1 ммоль/л. Это соответствует предотвращению 25 крупных ССС при использовании статинов в качестве первичной профилактики и приблизительно 50 крупных ССС — при наличии манифестных ССЗ (вторичная профилактика) на каждые 1000 человек [4]. При этом интенсивный режим приема статинов (то есть 40–80 мг аторвастатина или 20–40 мг розувастатина 1 раз в сутки), обеспечивающий снижение ХС ЛПНП на 2 ммоль/л, предотвращает вдвое больше крупных сосудистых событий, а более длительное лечение дает большую пользу независимо от возраста, пола пациентов и анамнеза предшествующих ССЗ [5].

Результатом приведенных исследований явилась рекомендация ESC по использованию при СД высокоинтенсивных статинов (розувастатин и аторвастатин) в качестве терапии первой линии при высоком или очень высоком КВР, поскольку они снижают уровень ХС ЛПНП на 40–63 % и значительно уменьшают частоту серьезных церебральных и коронарных осложнений [6]. Аналогичные преимущества наблюдались при СД 1 и СД 2. Этот полезный эффект перевешивает потенциальный диабетогенный эффект статинов, оцениваемый как 9%-ное увеличение риска возникновения новых случаев СД, особенно у пожилых и у пациентов группы риска развития СД. В мета-анализе 19 РКИ приведены данные по сравнению влияния плацебо и терапии статином на уровни показателей гликемического контроля: у участников без исходного СД средний уровень глюкозы увеличился на 0,04 ммоль/л при низкоинтенсивной или умеренной интенсивности и при высокоинтенсивной терапии статинами на 0,06 ммоль/л, а HbA1c — на 0,06 % при низкоинтенсивной или умеренной терапии и на 0,08 % при высокоинтенсивной терапии. Очевидно, что эти показатели могли привести к выявлению СД только у участников, которые имели высокий риск СД, что получило подтверждение — 62 % новых случаев СД выявили у участников, которые имели высокий риск СД [7].

Статины безопасны и, как правило, хорошо переносятся. Субъективные побочные эффекты (усталость, миалгии и симптомы со стороны нервной системы) встречаются чаще, чем объективные побочные эффекты из-за

эффекта ноцебо, причем женщины испытывают побочные эффекты чаще, чем мужчины. В большинстве случаев миопатии или рабдомиолиза наблюдаются лекарственные взаимодействия с более высокой, чем стандартная, дозой статина или комбинацией с гемфиброзилом. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что 70–90 % пациентов, сообщающих о непереносимости статинов, способны принимать их при повторном назначении [8].

Факт возможного влияния статинов на когнитивные функции, особенно у пожилых пациентов, не получил подтверждения. Метаанализ 36 исследований, посвященный взаимосвязи использования статинов и риска деменции или болезни Альцгеймера, показал, что статины были связаны с уменьшением риска деменции. Для болезни Альцгеймера связь со статинами на основе 21 исследования также была снижена [9]. В другом исследовании, включавшем анализ наблюдения за 119 013 пациентами старше 60 лет с периодом наблюдения 7,2 года, использование статинов не было связано с повышенным риском возникновения болезни Альцгеймера, особенно в группе высокой приверженности к приему статинов [10].

Эзетимиб

Эзетимиб (селективный ингибитор абсорбции холестерина и некоторых растительных стероидов в подвздошной кишке) является потенциальной адъювантной терапией при недостижении целевых уровней ХС ЛПНП. Исследование IMPROVE-IT продемонстрировало значительное снижение составной конечной точки MACE у пациентов после острого коронарного синдрома, получавших комбинацию статина и эзетимиба, с более выраженным эффектом в подгруппе пациентов с диабетом [11]. Поэтому сочетание эзетимиба со статином рекомендуется для пациентов с СД и недавним острым коронарным синдромом, особенно когда требуется целевой уровень ЛПНП < 1,4 ммоль/л (55 мг/дл), который не достигается с помощью одного статина.

В субанализе пациентов, включенных в IMPROVE-IT, не было выявлено увеличения риска впервые выявленного СД при добавлении эзетимиба к терапии статинами [12]. Имеющиеся данные о повышенном всасывании холестерина у молодых людей с СД 1 предполагают большую эффективность эзетимиба в этой популяции, которую еще предстоит оценить с помощью специальных РКИ [13].

Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9)

Ингибиторы PCSK9 эволокумаб и алирокумаб представляют собой моноклональные антитела, которые воздействуют на белок, участвующий в регуляции рецептора ЛПНП на гепатоците, и значительно снижают уровень ХС ЛПНП. Применяемые вместе с высокоинтенсивной терапией статинами

(с эзетимибом или без него), ингибиторы PCSK9 значительно снижали MACE в подгруппах пациентов с СД и АСКВЗ, включенных в исследования FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES [14, 15].

Использование ингибиторов PCSK9 лимитировано их стоимостью и доступностью, но этот класс препаратов актуален для использования у пациентов очень высокого КВР.

Новый представитель этого класса — инклисиран — подавляет синтез PCSK9 в печени с длительным эффектом. Его применение доказанно обеспечивает 50%-ное снижение ХС ЛПНП у пациентов с СД, принимающих статины с высоким уровнем ХС ЛПНП и АССЗ (два исследования фазы 3 — ORION-10 и ORION-11) [16].

Фибраты и другие препараты, снижающие уровень триглицеридов

Альтернативным вариантом для первичной профилактики КВР является использование Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [17]. Согласно Европейским рекомендациям 2021 г. по профилактике ССЗ, употребление Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот снижает риск ИБС на 16 %, инсульта — на 6 % и ХСН — на 7 %. Для достижения этой цели может быть использовано употребление жирной морской рыбы не реже 1–2 раз в неделю, причем незамороженной, или Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

Потенциальное использование фибратов для снижения уровня ТГ довольно ограничено из-за риска миопатии при комбинированном приеме со статинами и незначительной пользы, продемонстрированной в РКИ, за исключением анализа подгрупп, включающего субъектов с очень высоким уровнем ТГ.

В настоящее время фенофибрат не является рекомендованным препаратом для обеспечения снижения КВР и профиля его побочных эффектов. В то же время доказательства пользы использования фенофибрата при СД выходят за рамки оценки влияния на ССЗ. Доказано, что фенофибровая кислота активизирует АМФ-зависимую киназу, что препятствует апоптозу клеток эндотелия и перикардиальных клеток, подавляя избыточную проницаемость и, в конечном итоге, приводит к замедлению скорости прогрессии диабетической ретинопатии, что получило подтверждение в исследованиях FIELD и ACCORD [18, 19]. В последнем исследовании пациентов с СД 2 и метаболическим синдромом (группа статины + фенофибрат (n = 22 395), группа только статинов (n = 43 191)) было подтверждено, что добавление фенофибрата к статинам было связано со значительно более низким риском прогрессирования диабетической ретинопатии по сравнению с терапией только статинами [20]. Приведенные факты позволяют рассматривать потенциал использования фенофибрата с учетом оценки соотношения риска и пользы.

Пемафибрат — новый селективный модулятор рецептора- α , активируемого пролифератором пероксисом, с превосходным соотношением пользы и риска по сравнению с обычными фибратами. Однако исследование PROMINENT, инициированное для оценки эффективности профилактики MACE у пациентов с СД, было прекращено досрочно в связи с отсутствием клинической пользы [21].

В случаях сохраняющегося повышения уровней ТГ на фоне терапии статинами может быть использован стабильный эфир эйкозапентаеновой кислоты икосапент этил, который предпочтительнее других омега-3 жирных кислот (2 г два раза в сутки). Эта рекомендация основана на доказательстве его благоприятного влияния на сердечно-сосудистые исходы, о котором сообщалось в исследовании REDUCE-IT [22].

Бемпедоевая кислота

Бемпедоевая кислота относится к новым классам гиполипидемических ЛС. Это пролекарство, которое снижает синтез холестерина путем ингибирования аденозинтрифосфат (АТФ) цитратлиазы, с очень ограниченными побочными эффектами, связанными с опорно-двигательным аппаратом. Ограниченная доказательная база (исследование Harmony CLEAR) показывает, что добавление бемпедоевой кислоты к статинам снижает уровень ХС ЛПНП (–16,5 %) у пациентов с АСКВЗ или семейной гиперхолестеринемией, причем в подгруппе у пациентов с СД результаты оказались более значимыми (–19,1 %) [23]. Пациенты с высоким КВР, которые не могли или не хотели принимать статины (6992 пациентов, в том числе 45 % из них имели СД 2), были включены в исследование CLEAR Outcomes и рандомизированы в группы бемпедоевой кислоты или плацебо. Бемпедоевая кислота была связана со значительно более низкой частотой четырехкомпонентной составной первичной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта или коронарной реваскуляризации и более высокой частотой некоторых нежелательных явлений (подагры и желчнокаменной болезни — 3,1 % против 2,1 % и 2,2 % против 1,2 % соответственно) в течение 40,6 мес. наблюдения [24]. Эти данные были опубликованы непосредственно до завершения работы над руководством ESC и поэтому не были включены в итоговый документ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекция дислипидемии является важнейшим компонентом снижения КВР. По данным Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration and Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, абсолютное количество событий, которые могут быть предупреждены при снижении ХС ЛПНП на 1 ммоль/л на 1000 пациенто/лет, составляет 8,2 %, в то время как снижение

HbA1c на 0,9 % обеспечивает снижение абсолютного числа событий на 2,9. Приведенные факты являются абсолютным обоснованием коррекции дислипидемии. Ожидаемое снижение уровня ХС ЛПНП при моно- и комбинированной терапии приведено в табл. 10 [17].

Таблица 10

Ожидаемое снижение уровня ХС ЛПНП при моно- и комбинированной терапии

Варианты лечения	Ожидаемое снижение ХС ЛПНП
Статины умеренной интенсивности	Около 30 %
Высокоинтенсивные статины	Около 50 %
Высокоинтенсивные статины + эзетимиб	Около 65 %
Ингибитор PCSK9	Около 60 %
Ингибитор PCSK9 + высокоинтенсивные статины	Около 75 %
Ингибитор PCSK9 + высокоинтенсивные статины + эзетимиб	Около 85 %

Приведенные данные свидетельствуют в пользу не только интенсивной монотерапии, но и являются обоснованием комбинированной гиполипидемической терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Khalid, M.* Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives / M. Khalid, G. Petroianu, A. Adem // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12, № 4. – P. 542.
2. *Khalid, M.* The dynamic roles of advanced glycation end products / M. Khalid, A. Adem // *Vitam Horm*. – 2024. – № 125. – P. 1–29.
3. *Effect* of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials / S. J. Nicholls, E. M. Tuzcu, S. Kalidindi [et al.] // *J. Am Coll Cardiol*. – 2008. – Vol. 52, № 4. – P. 255–262.
4. *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators.* The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials / B. Mihaylova, J. Emberson, L. Blackwell [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380, № 9841. – P. 581–590.
5. *ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes:* Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC) / N. Marx, M. Federici, K. Schütt [et al.] // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44, № 39. – P. 4043–4140.
6. *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration.* Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis / P. Kearney, L. Blackwell, R. Collins [et al.] // *Lancet*. – 2008. – № 371. – P. 117–125.

7. *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials // *Lancet*. – 2015. – № 385. – P. 1397–1405.
8. *American Diabetes Association Professional Practice Committee*; 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes–2024 // *Diabetes Care*. – 2024. – № 47 (Suppl. 1). – P. 179–218.
9. *Comparative* dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study) / P. Jones, S. Kafonek, I. Laurora [et al.] // *Am J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 81, № 5. – P. 582–587.
10. *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*. Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2024. – Vol. 12, № 5. – P. 306–319.
11. *Discontinuation* of statins in routine care settings: a cohort study / H. Zhang, J. Plutzky, S. Skentzos [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2013. – Vol. 158, № 7. – P. 526–534.
12. *Statin* use and risk of dementia or Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies / E. Olmastroni, G. Molari, N. De Beni [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2022. – Vol. 29, № 5. – P. 804–814.
13. *Association* between statin use and Alzheimer's disease with dose response relationship / S. M. Jeong, D. W. Shin, T. G. Yoo [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 15280.
14. *IMPROVE-IT* (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) / R. P. Giugliano, C. P. Cannon, M. A. Blazing [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137, № 15. – P. 1571–1582.
15. *Impact* of Ezetimibe on New-Onset Diabetes: A Substudy of IMPROVE-IT / N. P. Shah, D. K. McGuire, C. P. Cannon [et al.] // *J. Am Heart Assoc.* – 2023. – Vol. 12, № 13. – e029593.
16. *Type 1* diabetes is associated with an increase in cholesterol absorption markers but a decrease in cholesterol synthesis markers in a young adult population / I. Semova, A. E. Levenson, J. Krawczyk [et al.] // *J. Clin Lipidol.* – 2019. – Vol. 13, № 6. – P. 940–946.
17. *FOURIER* Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease / M. S. Sabatine, R. P. Giugliano, A. C. Keech [et al.] // *N E J M.* – 2017. – Vol. 376, № 18. – P. 1713–1722.
18. *ODYSSEY OUTCOMES* Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome / G. G. Schwartz, P. G. Steg, M. Szarek [et al.] // *N E J M.* – 2018. – Vol. 379, № 22. – P. 2097–2107.
19. *ORION-10* and *ORION-11* Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol / K. K. Ray, R. S. Wright, D. Kallend [et al.] // *N E J M.* – 2020. – Vol. 382, № 16. – P. 1507–1519.
20. *ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group*. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F. L. J. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulders [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42, № 34. – P. 3227–3337.
21. *FIELD* study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial / A. C. Keech, P. Mitchell, P. A. Summanen [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, № 9600. – P. 1687–1697.

22. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study / E. Y. Chew, M. D. Davis, R. P. Danis [et al.] // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121, № 12. – P. 2443–2451.*
23. *Addition of fenofibrate to statins is associated with risk reduction of diabetic retinopathy progression in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome: A propensity-matched cohort study / N. H. Kim, J. Choi, Y. H. Kim [et al.] // Diabetes Metab. – 2023. – Vol. 49, № 3. – P. 101428.*
24. *Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study / A. D. Pradhan, N. P. Paynter, B. M. Everett [et al.] // Am Heart J. – 2018. – № 206. – P. 80–93.*
25. *REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia / D. L. Bhatt, P. G. Steg, M. Miller [et al.] // N E J M. – 2019. – Vol. 380, № 1. – P. 11–22.*
26. *CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol / K. K. Ray, H. E. Bays, A. L. Catapano [et al.] // N E J M. – 2019. – Vol. 380, № 11. – P. 1022–1032.*
27. *CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients / S. E. Nissen, A. M. Lincoff, D. Brennan [et al.] // N E J M. – 2023. – Vol. 388, № 15. – P. 1353–1364.*

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

СН — клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отеки голеней и стоп) и признаков (повышенное давление в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки), вызванных нарушением структуры и/или функции сердца, приводящих к снижению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или во время нагрузки. Типичным для ХСН является эпизодическое, постепенное усиление симптомов и/или признаков СН, вплоть до развития декомпенсации. Систолическая СН — СН, характеризующаяся выраженным снижением сократительной способности ЛЖ. Диастолическая СН — СН, в основе которой лежит нарушение функции расслабления ЛЖ.

ХСН является финалом практически всех заболеваний ССС, с превалированием доли АГ, ИБС, миокардита и пороков сердца [1]. Значимой патологией, связанной с прогрессированием ХСН, является СД 2. Миокардиальное повреждение приводит к патологическому ремоделированию и дилатации желудочка, нарушению его контрактильности: патофизиологические механизмы

этих процессов многообразны, но ключевое значение имеют активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпато-адреналовой системы (САС). Нейрогуморальные факторы вызывают периферическую вазоконстрикцию, задержку натрия и жидкости, увеличивают гемодинамическую нагрузку на ЛЖ, оказывают прямое токсическое действие на миокард, что приводит к дальнейшему ремоделированию и нарушению функции сердца. В основе лечения ХСН лежит воздействие на два ключевых патофизиологических процесса: повреждение миокарда и активация нейрогуморальных систем (РААС и САС) [2].

При СД 2 повреждение миокарда определяется как систолическая и/или диастолическая дисфункция миокарда, развивающаяся у пациента с СД в результате сочетанного влияния ожирения, АГ, ХБП, ИБС и вызывающая дополнительные нарушения функции миокарда. При этом происходит акселерация влияния системных факторов (гипергликемия, гиперлипидемия, ИР, формирование конечных продуктов гликирования, активация РААС и др.), клеточных и молекулярных процессов (митохондриальная и эндоплазматическая дисфункция) с развитием кардиальных последствий в виде гипертрофии и фиброза кардиомиоцитов, активации их апоптоза и микрососудистой дисфункции. Совокупность перечисленных факторов позволила экспертам сформулировать понятие «диабетическое заболевание миокарда», которое пока не является общепризнанным [3].

Данные наблюдательных исследований демонстрируют двух-четырёхкратное увеличение риска СН у лиц с СД [4]. У пациентов с СД 2 ХСН развивается чаще и в более раннем возрасте, чем у лиц без СД 2, а ее распространенность увеличивается с возрастом, хотя диагноз зачастую устанавливается с запозданием. Исследование пациентов в возрасте ≥ 60 лет с СД 2 без известной СН с использованием стандартизированного диагностического обследования показало, что СН присутствовала у 28 % пациентов с СД 2 [5]. Существует доказанная связь между СД и более высоким риском неблагоприятных исходов у пациентов с СН, при этом наибольший дополнительный риск, связанный с диабетом, наблюдается у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Однако смертность от ССЗ, включая смерть, вызванную ухудшением СН, также на 50–90 % выше у пациентов с СН и диабетом по сравнению с пациентами с СН без диабета, независимо от фенотипа СН [6].

Классификация хронической сердечной недостаточности

Классификация Василенко–Стражеско используется для оценки тяжести клинических проявлений ХСН (табл. 11). Функциональную классификацию Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) используют для

характеристики симптомов и функциональных возможностей пациентов с ХСН (табл. 12). Функциональный класс (ФК) необходимо указывать исходно — после первичной постановки диагноза — и в течение всего периода лечения пациента с ХСН.

Таблица 11

Классификация ХСН Василенко–Стражеско

Стадия	Описание
Стадия I	Начальная, скрытая недостаточность кровообращения, проявляющаяся только при физической нагрузке. В покое эти явления исчезают. Гемодинамика не нарушена. Бессимптомная дисфункция ЛЖ
Стадия II	Выраженная длительная недостаточность кровообращения, нарушения гемодинамики в одном или обоих кругах кровообращения, выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов
Период А	Признаки недостаточности кровообращения в покое выражены умеренно. Нарушения гемодинамики лишь в одном из отделов ССС (в большом или малом круге кровообращения)
Период Б	Окончание длительной стадии, выраженные гемодинамические нарушения, в которые вовлечены все ССС (большой и малый круги кровообращения)
Стадия III	Конечная, дистрофическая с тяжелыми нарушениями гемодинамики, стойкими изменениями обмена веществ и необратимыми изменениями в структуре органов и тканей (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов

Таблица 12

Функциональная классификация ХСН (NYHA)

ФК	Описание
ФК I	Ограничения физической активности отсутствуют. Обычные нагрузки не провоцируют возникновения слабости, сердцебиения, одышки. Повышенную нагрузку пациент переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил
ФК II	Умеренное ограничение физических нагрузок. Пациент комфортно чувствует себя в состоянии покоя, но выполнение обычных физических нагрузок вызывает слабость, сердцебиение, одышку
ФК III	Выраженное ограничение физических нагрузок. Пациент чувствует себя комфортно только в состоянии покоя, но меньшие, чем обычно, физические нагрузки приводят к развитию слабости, сердцебиению, одышке
ФК IV	Неспособность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта. Симптомы ХСН могут проявляться в покое. При выполнении минимальной нагрузки нарастает дискомфорт

Стадии и ФК отражают разные состояния (стадии — степень поражения сердца; ФК — динамическую способность пациентов к активности) — их необходимо указывать в клиническом диагнозе.

В зависимости от значения показателя фракции выброса (ФВ) ЛЖ выделяют: ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (ХСНсФВ) — сократимость сердца пациентов с СН практически не нарушена, ФВ ЛЖ ≥ 50 %; ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) — СН с выраженным снижением сократительной способности ЛЖ, ФВ ЛЖ ≤ 40 %; ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (ХСНунФВ) — характерно умеренное снижение сократительной способности ЛЖ, ФВ ЛЖ = 41–49 %. На фоне лечения ФВ ЛЖ у части пациентов с ХСН может увеличиваться. К группе пациентов с ХСН с улучшенной ФВ ЛЖ относятся лица, которые:

- 1) имеют в анамнезе сведения о снижении ФВ ЛЖ ≤ 40 %;
- 2) имеют абсолютное улучшение ФВ ЛЖ ≥ 10 % по сравнению с исходным значением;
- 3) имеют значение ФВ ЛЖ ≥ 40 % при повторном измерении.

Характеристики ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка представлены в табл. 13 [7, 9].

Таблица 13

Характеристики ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ

Тип ХСН	ХСНнФВ	ХСНунФВ	ХСНсФВ
Критерий 1	Симптомы ± признаки ¹	Симптомы ± признаки ¹	Симптомы ± признаки ¹
Критерий 2	ФВ ЛЖ ≤ 40 %	ФВ ЛЖ = 41–49 % ²	ФВ ЛЖ ≥ 50 %
Критерий 3			Объективные признаки структурных и/или функциональных нарушений со стороны сердца, согласующиеся с наличием диастолической дисфункции ЛЖ / повышенного давления наполнения ЛЖ, включая повышенный уровень НУП ³

¹ Симптомы могут отсутствовать на ранних стадиях СН или у пациентов, получающих диуретическую терапию.

² При диагностике ХСНунФВ наличие признаков структурного поражения сердца (увеличение размера левого предсердия, гипертрофия ЛЖ или эхокардиографические признаки нарушения наполнения ЛЖ) делает диагноз более вероятным.

³ Концентрическая гипертрофия ЛЖ (индекс массы ЛЖ ≥ 95 г/м² у женщин и ≥ 115 г/м² у мужчин; индекс относительной толщины стенок ЛЖ $> 0,42$); расширение левого предсердия (индекс его объема > 34 мл/м² при синусовом ритме и > 40 мл/м² при ФП); доплеровское соотношение E/e' в покое > 9 ; уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа) (NT-proBNP) / мозгового натрийуретического пептида (BNP) $> 125/35$ пг/мл при синусовом ритме или $> 365/105$ пг/мл при ФП; систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) > 35 мм рт. ст. или скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с. Точность диагностики ХСНсФВ будет тем выше, чем больше этих признаков присутствует у пациента.

Понимание специалистами необходимости особого внимания к пациентам, которые находятся на начальных этапах сердечно-сосудистого континуума и имеют заболевания, при которых риск развития ХСН особенно высокий (АГ, ИБС, СД, ожирение), лежит в основе внедрения в практику классификаций с выделением стадий ХСН. В 2023 г. экспертами Российского кардиологического общества предложена классификация по стадиям ХСН:

- предстадия СН — отсутствие симптомов и признаков ХСН в настоящем и прошлом, наличие признаков структурного и/или функционального поражения сердца и/или повышения уровня мозгового натрийуретического пептида;

- стадия 1 (клинически проявляющаяся СН) — наличие симптомов и признаков ХСН в настоящем или прошлом, вызванных нарушением структуры и/или функции сердца;

- стадия 2 (далеко зашедшая, клинически тяжелая СН) — тяжелые симптомы и признаки ХСН, повторные госпитализации по поводу ХСН, несмотря на попытки оптимизировать терапию ХСН или непереносимость терапии ХСН [10, 11].

Клиническая картина, скрининг и диагностика

При ХСН типичные симптомы (одышка, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, повышенная утомляемость, отеки лодыжек) и специфичные признаки (повышенное давление в яремной вене, гепатоюгулярный рефлюкс, «ритм галопа», смещение верхушечного толчка влево) обусловлены нарушением структуры и/или функции сердца. Такие жалобы и проявления — повод предположить ХСН, несмотря на то, что они не являются специфическими и могут быть вызваны рядом других причин [12]. При сборе анамнеза нужно учитывать, что патология, приводящая к функциональным или структурным изменениям сердца (в том числе СД), повышает вероятность наличия ХСН. Физикальное обследование пациента рекомендуется проводить с целью выявления симптомов и клинических признаков, обусловленных задержкой натрия и воды [7, 9, 11].

Лабораторные и инструментальные диагностические исследования

Всем пациентам с предполагаемым диагнозом ХСН рекомендуется исследование уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) или N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа) (NT-proBNP) в крови (класс рекомендаций — I, уровень доказательности — B). Нормальный уровень натрийуретических пептидов у нелеченых пациентов делает диагноз ХСН маловероятным. При постепенном (не остром) дебюте симптомов заболевания значения NT-proBNP и BNP ниже 125 пг/мл и 35 пг/мл соответственно

свидетельствуют об отсутствии ХСН [13]. Натрийуретические пептиды используются также для контроля эффективности лечения. Рекомендуется проведение рутинных исследований общего анализа крови, биохимического анализа крови (исследование уровней натрия и калия, общего белка и альбумина, глюкозы, триглицеридов, холестерина и липопротеидов, креатинина и рСКФ, определение активности щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы в крови, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы), исследование уровня ферритина в крови и насыщения трансферрина железом, уровня тиреотропного гормона в крови. Всем пациентам с ХСН и СД рекомендуется исследование HbA1c и гликемии, а также для исключения сопутствующей патологии рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи.

Инструментальные диагностические исследования включают выполнение следующих методов [7]:

1. *12-канальная электрокардиография (ЭКГ)* с оценкой сердечного ритма, ЧСС, морфологии и продолжительности комплекса QRS, наличия нарушений атриовентрикулярной и желудочковой проводимости, рубцового поражения миокарда, гипертрофии миокарда. Рекомендуется всем пациентам при подозрении на ХСН.

2. *ЭхоКГ*. Для оценки функции и структуры сердца с целью подтверждения диагноза и установления фенотипа СН [14]. Повторное проведение ЭхоКГ пациентам с установленным диагнозом ХСН рекомендуется при ухудшении симптомов СН и/или после перенесенного сердечно-сосудистого осложнения; перед принятием решения о применении имплантируемых устройств; с целью выявления лиц с клапанными нарушениями, подходящими для хирургической/инвазивной коррекции; при планировании и проведении лечения с потенциально кардиотоксическим действием.

3. *Рентгенография органов грудной клетки*. Рекомендуется для выявления альтернативных заболеваний легких, нарушений легочной гемодинамики; кардиомегалии [7].

Для определения этиологии СН отдельным пациентам может потребоваться проведение дополнительных визуализирующих методов исследования (КТ с коронарной ангиографией, однофотонная эмиссионная КТ миокарда, инвазивная коронарная ангиография, МРТ сердца и магистральных сосудов). Неинвазивная стресс-диагностика (МРТ, стресс-ЭхоКГ, однофотонная эмиссионная КТ, позитронно-эмиссионная томография) рекомендована для оценки ишемии миокарда и его жизнеспособности у пациентов с ХСН и ИБС для решения вопроса о возможном выполнении реваскуляризации. Выполнение МРТ рекомендовано для оценки структуры и функции миокарда (включая правые отделы сердца) у пациентов с плохим акустическим окном и тяжелыми врожденными заболеваниями сердца. КТ сердца рекомендована пациентам с ХСН и низкой/средней вероятностью ИБС, неоднозначными

результатами неинвазивных стресс-тестов для того, чтобы исключить стенозирующее поражение коронарных артерий.

Эндомиокардиальная биопсия. Рассматривается у пациентов с быстро прогрессирующей ХСН, несмотря на оптимальное лечение, и вероятностью специфического поражения сердца, которое может быть подтверждено только гистологическими результатами, для последующего назначения специфической терапии. Пациентам с ХСН и ФП, которым планируется восстановление синусового ритма, рекомендуется проведение ЭхоКГ чреспищеводной для исключения тромбоза ушка левого предсердия [15, 16].

Нагрузочные тесты рекомендуются для оценки функционального статуса, эффективности лечения, назначения кардиореабилитации. Для оценки толерантности к физической нагрузке рекомендуется использовать тест с 6-минутной ходьбой. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование позволяет оценить вентиляцию и газообмен во время дозированной физической нагрузки (у пациентов с ХСН снижена величина анаэробного порога и пиковое потребление кислорода) и рекомендуется у пациентов с тяжелой ХСН в качестве этапа оценки для трансплантации сердца [17].

Критерии диагностики

Для постановки диагноза ХСН необходимы:

- 1) характерные симптомы (жалобы);
- 2) клинические признаки;
- 3) доказательства наличия систолической и/или диастолической дисфункции;
- 4) определение уровня натрийуретических пептидов.

Алгоритм диагностики СН представлен на рис. 11 [7, 11].

Постановка диагноза ХСН возможна:

- при наличии характерных симптомов и/или клинических признаков ХСН (в покое или при нагрузке);
- наличии объективных доказательств структурных и/или функциональных нарушений сердца (в покое или при нагрузке) и того, что эти симптомы связаны с поражением сердца, а не других органов и систем;
- положительном ответе на терапию ХСН [7].

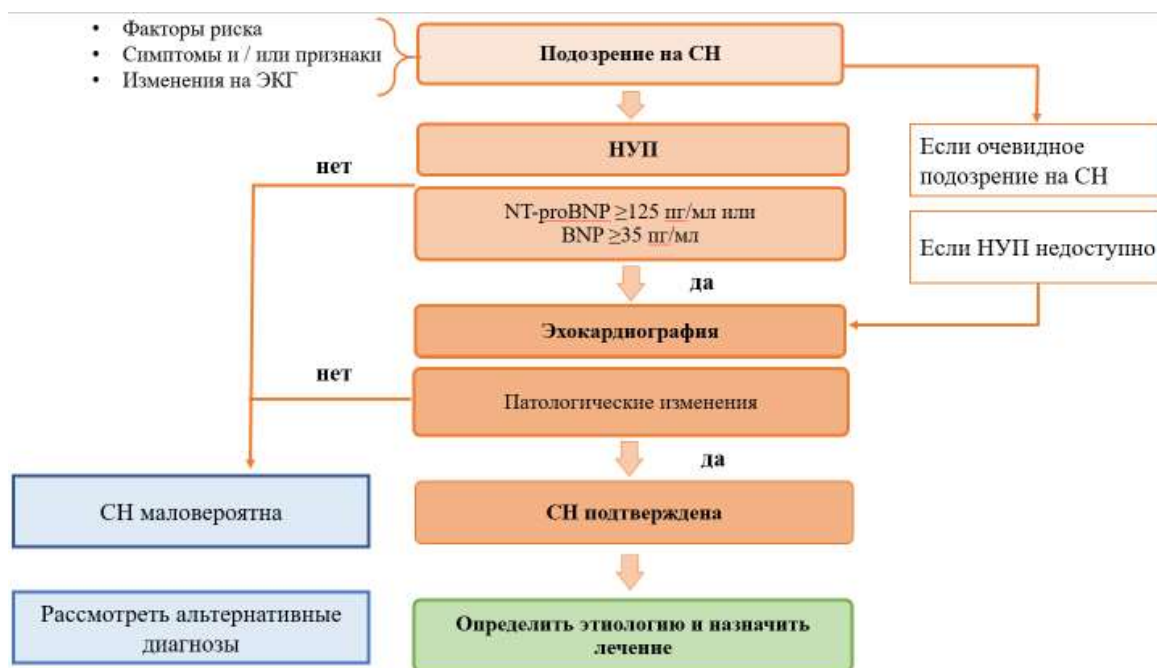


Рис. 11. Алгоритм диагностики СН

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Основные задачи лечения пациентов с ХСН: уменьшение (устранение) симптомов, замедление прогрессирования болезни путем защиты органов-мишеней, улучшение качества жизни пациента, снижение числа госпитализаций и улучшение прогноза. Цель лечения при бессимптомной дисфункции ЛЖ — недопущение развития клинически выраженных симптомов ХСН. МОЖ и борьба с устранимыми факторами риска (курение, злоупотребление алкоголем), диета, режим физической активности, психологическая реабилитация наряду с фармакотерапией направлены на достижение всех перечисленных задач. Лечение первопричины развития ХСН включает:

- при СД — обеспечение адекватного гликемического контроля;
- при АГ — достижение целевого уровня АД оптимальной лекарственной терапией;
- при ИБС — адекватная гиполипидемическая, антитромботическая, антиангинальная терапия; лечение аритмий; при необходимости применяются хирургические, электрофизиологические, механические методы лечения ХСН [7, 9, 11].

Принципы немедикаментозного лечения хронической сердечной недостаточности

Выбор режима нагрузок определяется исходной толерантностью при помощи 6-минутного теста ходьбы: для пациентов, проходящих 350 м и более,

показаны динамические физические нагрузки (ходьба). Если при выполнении 6-минутного теста ходьбы пациент проходит менее 150 м на первом этапе, ему рекомендуются упражнения для тренировки вдоха и выдоха, общепринятые физические нагрузки на начальном этапе не показаны. Через несколько недель и при стабилизации состояния пациента необходимо повторить 6-минутный тест. Отказ от физических нагрузок нежелателен. Рекомендации по диете включают ограничение приема соли (при I ФК — до 3 г в день, при II ФК — до 1,5 г в день, при III ФК — до 1 г в день, следует употреблять продукты, приготовленные без соли). Пища должна быть легкоусвояемой, с достаточным содержанием витаминов и белка. При наличии ожирения или избыточного веса специальные меры включают ограничение калорийности питания. Ограничение потребления жидкости целесообразно в крайних ситуациях, в обычных условиях не рекомендуется использовать более 2 литров в сутки. Прирост веса на 2 кг и более за 1–3 дня может быть признаком задержки жидкости в организме, что увеличивает риск декомпенсации. При ХСН рекомендовано ограничение потребления алкоголя, а в случае алкогольной кардиомиопатии — его прием запрещается. Целесообразна вакцинация против гриппа и пневмонии. Не рекомендовано пребывание в условиях высокогорья, высоких температур и влажности, особенно неблагоприятно их сочетание. Ограничение сексуальных возможностей актуально для пациентов с высоким ФК (IV), для пациентов с I–III ФК риск декомпенсации СН при регулярной половой активности носит умеренный характер [7, 9, 11].

Фармакологическое лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка

Основой фармакотерапии пациентов с ХСНнФВ являются препараты, которые направлены на подавление активности РААС и САС. иАПФ, ББ, АМКР, ИНТГ-2 рекомендуются при отсутствии противопоказаний в составе комбинированной четырехкомпонентной терапии для лечения всем пациентам с симптомной ХСНнФВ для снижения госпитализации из-за ХСН и смерти [7, 9, 11]. Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) рекомендуются в качестве альтернативы иАПФ пациентам с ХСНнФВ для уменьшения риска повторных госпитализаций вследствие ухудшения СН и летального исхода. Препарат группы АРНИ представляет собой комбинацию молекул валсартана (БРА) и сакубитрила (ингибитор неприлизина). Для лечения пациентов с ХСН и СД применяются те же ЛС, включая ББ. Риск развития дисгликемии и других побочных эффектов на фоне их приема резко преувеличен.

Начальные и целевые дозы основных препаратов для лечения ХСНнФВ представлены в табл. 14.

Начальные и целевые дозы основных препаратов для лечения ХСНнФВ

Препарат	Стартовая доза	Целевая доза
Каптоприл	6,25 мг 3 раза в сутки	50 мг 3 раза в сутки
Эналаприл	2,5 мг 2 раза в сутки	10–20 мг 2 раза в сутки
Лизиноприл	2,5–5,0 мг 1 раз в сутки	20–35 мг 1 раз в сутки
Рамиприл	1,25 мг 1 раз в сутки	5,0 мг 2 раза в сутки (либо 10,0 мг 1 раз в сутки)
Периндоприл	2,0 (2,5 мг) 1 раз в сутки	8,0 (10,0) мг 1 раз в сутки
Бисопролол	1,25 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Карведилол	3,125 мг 2 раза в сутки	25–50 мг 2 раза в сутки
Метопролола сукцинат	12,5–25 мг 1 раз в сутки	200 мг 1 раз в сутки
Небиволол	1,25 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Спиринолактон	25 мг 1 раз в сутки	50 мг 1 раз в сутки
Эплеренон	25 мг 1 раз в сутки	50 мг 1 раз в сутки
Дапаглифлозин	10 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Эмпаглифлозин	10 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Валсартан + сакубитрил	49/51 мг 2 раза в сутки	97/103 мг 2 раза в сутки
	При инициации терапии во время декомпенсации ХСН после стабилизации гемодинамики целесообразно использовать начальную дозу 24/26 мг 2 раза в сутки. Перевод на валсартан + сакубитрил осуществляется не ранее чем через 36 ч после приема последней дозы иАПФ.	

В отличие от болезнь-модифицирующих препаратов в лечении ХСНнФВ эффект диуретиков на заболеваемость и смертность пациентов с СН в длительных исследованиях не изучался. Однако применение диуретиков вызывает быстрый регресс симптомов и признаков, связанных с задержкой жидкости (периферические отеки, одышку, застой в легких) и обеспечивает улучшение клинического течения СН, что обосновывает их использование. Диуретики у пациентов с ХСНнФВ должны применяться в комбинации с четырехкомпонентной терапией: иАПФ (или АРНИ), ББ, АМКР, ИНТГ-2 (при отсутствии противопоказаний к данным группам препаратов). Старт терапии диуретиками осуществляется при наличии симптомов и признаков застоя, независимо от величины ФВ ЛЖ. Рекомендован режим ежедневного приема диуретиков в минимально эффективных дозах, т. к. прерывистые курсы могут привести к последующей «рикошетной» задержке жидкости и натрия, развитию резистентности к диуретикам.

Дегидратационная терапия при ХСН имеет 2 фазы — активную и поддерживающую. В активной фазе необходимо достичь положительного

диуреза с превышением объема выделенной мочи над принятой жидкостью на 1–2 литра в сутки при снижении веса пациента в среднем на 1 кг в сутки. В поддерживающей фазе диурез должен быть сбалансированным (объем выделенной мочи должен составлять не менее 75 % от объема принятой жидкости), вес пациента — стабильным.

Диуретики назначают от «слабых» к «сильным», от низких доз к более высоким, от монотерапии к комбинированной терапии (табл. 14). Оптимальной дозой диуретика считается наименьшая доза, которая обеспечивает поддержание пациента в состоянии эуволемии (когда ежедневный прием мочегонного препарата обеспечивает сбалансированный диурез и постоянную массу тела). Перед назначением диуретиков и на фоне их приема необходимо контролировать показатели биохимического анализа крови (уровень креатинина, мочевины, электролитов — калия, натрия, кальция). При развитии гипотензии следует пересмотреть проводимую терапию (при отсутствии симптомов и признаков застоя следует снизить дозу диуретиков; уменьшить дозу (или отменить прием) нитратов / других вазодилататоров). При достижении клинического эффекта титрование диуретиков осуществляется «на понижение». Целесообразно информировать пациентов о целях рекомендованной терапии, обучить их корректировать дозу диуретиков в соответствии с потребностями, учитывать клинические симптомы и признаки, изменения веса, сопутствующие состояния (например, диарея, рвота, лихорадка). Для безопасного применения диуретиков необходимо учитывать функцию почек, наличие артериальной гипотензии, электролитные нарушения (значимая гипокалиемия), возможные неблагоприятные лекарственные взаимодействия, наличие противопоказаний к назначению (табл. 15) [7, 9, 11].

Отдельным группам пациентов с ХСНнФВ могут быть рекомендованы следующие препараты:

- БРА (кандесартан, валсартан, лозартан) — в случае непереносимости иАПФ (или АРНИ) для снижения риска госпитализации по причине ХСН и летального исхода;

- сердечные гликозиды (дигоксин) — при ХСНнФВ и ФП с учащенным желудочковым ритмом при невозможности реализовать другие терапевтические стратегии;

- ингибиторы If-каналов синусового узла (ивабрадин) — пациентам с симптомной ХСНнФВ при синусовом ритме и ЧСС в состоянии покоя ≥ 70 уд./мин, получающим оптимальную медикаментозную терапию, включающую рекомендованные (или максимально переносимые) дозы ББ, иАПФ (или АРНИ), АМКР для снижения госпитализаций и смертности по причине СН.

Таблица 15

Дозы диуретиков, наиболее часто используемых для лечения пациентов с ХСН

Препарат	Стартовая доза	Поддерживающая доза	Максимальная доза
<i>Петлевые диуретики</i>			
Фуросемид	20 мг 1–2 раза в сутки	40–240 мг в сутки	600 мг в сутки
Торасемид немедленного высвобождения	5–10 мг	10–20 мг в сутки	10–20 мг в сутки
Торасемид замедленного высвобождения	5–10 мг	10–20 мг в сутки	100–200 мг в сутки
<i>Тиазидные диуретики</i>			
Гидрохлортиазид	25 мг 1–2 раза в сутки	12,5–100 мг в сутки	200 мг в сутки
<i>Калийсберегающие диуретики</i>			
Спиронолактон	12,5–25 мг	50–200 мг в сутки	300 мг в сутки
Эплеренон	50 мг 1 раз в сутки	100–200 мг в сутки	100–200 мг в сутки
<i>Ингибитор карбоангидразы</i>			
Ацетазоламид	250 мг 1 раз в сутки 3–4 дня с перерывом в 10–14 дней	250–500 мг в сутки	750 мг в сутки

У пациентов с ХСНнФВ не доказан положительный эффект и не рекомендована терапия препаратами омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Назначение оральных антикоагулянтов (антагонистов витамина К, прямых ингибиторов тромбина, прямых ингибиторов фактора Ха) пациентам с ХСН и синусовым ритмом при отсутствии других показаний не рекомендуется в связи с отсутствием их влияния на показатели смертности. Терапия оральными антикоагулянтами у пациентов с ХСНнФВ и ФП проводится в соответствии с рекомендациями по лечению ФП. Польза от применения статинов при лечении пациентов с ХСНнФВ не доказана, однако они должны применяться для лечения ИБС, и продолжение терапии может быть рассмотрено у пациентов, которые ее получают [7, 9, 11].

Терапия, применение которой повышает риск развития декомпенсации, может быть опасной и не рекомендована для пациентов с ХСНнФВ: тиазолидиндионы (глитазоны — вызывают задержку жидкости); блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем, верапамил, короткодействующие дигидропиридины — в связи с наличием отрицательного инотропного действия); антиаритмические препараты I класса (блокаторы быстрых натриевых

каналов — повышают риск внезапной смерти у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ). Применение нестероидных противовоспалительных препаратов или ингибиторов циклооксигеназы-2 не рекомендуется при ХСН, т. к. они вызывают задержку натрия и жидкости, что повышает риск развития декомпенсации [7, 9, 11].

**Фармакологическое лечение пациентов
с хронической сердечной недостаточностью
с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка**

У пациентов с ХСН_уФВ (ФВ ЛЖ — 41–49 %) с целью снижения риска госпитализации и смертельного исхода рекомендуется назначить ИНТГ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин) и рассмотреть возможность приема АРНИ (валсартан + сакубитрил). Назначение иАПФ (или БРА), ББ, АМКР может быть рекомендовано с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти. У пациентов с симптомами и признаками СН рекомендуется назначение диуретиков [8].

**Фармакологическое лечение пациентов
с хронической сердечной недостаточностью
с сохраненной фракцией выброса левого желудочка**

У пациентов с ХСН_сФВ (ФВ ЛЖ ≥ 50 %) с целью снижения риска госпитализации по причине ХСН и летального исхода рекомендуется назначить ИНТГ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин) и рассмотреть возможность приема АРНИ (валсартан + сакубитрил). Назначение иАПФ (или БРА), ББ, АМКР может быть рекомендовано с целью снижения риска госпитализаций из-за ХСН. У пациентов с ХСН_сФВ в эволюционном статусе, имеющих выраженные функциональные ограничения и тяжелую диастолическую дисфункцию ЛЖ, рекомендуются диуретики для улучшения клинической симптоматики ХСН. У пациентов с СН_сФВ и уровнем NTproBNP > 360 пг/мл целесообразно рассмотреть возможность назначения АМКР с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций по причине ХСН и остановки сердца [8].

**Некоторые особенности глюкозоснижающей терапии
у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа
и хронической сердечной недостаточностью**

ИНТГ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, сотаглифлозин) рекомендуются в дополнение к терапии иАПФ, ББ и АМКР всем пациентам с СД 2 и ХСН во всем спектре значений ФВ ЛЖ для снижения риска госпитализаций по поводу ХСН и смерти по сердечно-сосудистой причине. Данные рекомендации основаны на обширной доказательной базе, полученной в ряде РКИ

(DELIVER, EMPEROR-Preserved, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, SOLOIST-WHF). Среди 12 251 участников исследований DELIVER и EMPEROR-Preserved ИНТГ-2 продемонстрировали снижение общей сердечно-сосудистой смерти или первой госпитализации по поводу СН (коэффициент риска — 0,80 (95 % ДИ 0,73–0,87)) с последовательным снижением обоих компонентов: сердечно-сосудистой смерти (0,88 (0,77–1,00)) и первой госпитализации по поводу СН (0,74 (0,67–0,83)). В совокупном анализе 5 РКИ и в каждом исследовании отдельно с участием 21 947 пациентов ИНТГ-2 показали снижение риска совокупной сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН (0,77 (0,72–0,82)), сердечно-сосудистой смерти (0,87 (0,79–0,95)), первой госпитализации по причине СН (0,72 (0,67–0,78)) и смертности от всех причин (0,92 (0,86–0,99)). Эти эффекты лечения наблюдались у пациентов с СН независимо от значения показателя фракции выброса ЛЖ [18]. Результаты исследований EMPA-RESPONSE-AHF, SOLOIST-WHF и EMPULSE подтвердили профиль безопасности и клиническую пользу ИНТГ-2 у пациентов с острой СН [19, 20].

Дапаглифлозин применяется в фиксированной дозе 10 мг в сутки. Стартовая доза эмпаглифлозина для лечения СД 2 у пациентов с ХСН составляет 10 мг в сутки, максимальная доза — 25 мг в сутки.

Для гликемического контроля при отсутствии противопоказаний у пациентов с ХСН может быть использован метформин, что декларировано экспертами ESC и Европейской ассоциации по изучению СД [21]. Эта рекомендация основана на анализе нескольких исследований, сравнивающих кумулятивную смертность при использовании метформина с производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионами и инсулинотерапией [22, 23, 24]. Стартовая доза метформина у пациентов с ХСН составляет 1000 мг в сутки, максимальная доза — 3000 мг в сутки.

иДПП-4 могут быть рекомендованы пациентам с СД 2 и СН (ситаглиптин, линаглиптин, вилдаглиптин) в связи с доказанной в клинических исследованиях безопасностью. В то же время использование иДПП-4 саксаглиптина, по мнению преобладающего большинства исследователей, ассоциировано с повышением риска госпитализации по причине СН. Сердечно-сосудистая безопасность саксаглиптина при СН является довольно спорной, а его кардиотоксичность, согласно имеющимся в настоящее время данным, сомнительна [25].

АР ГПП-1 предотвращают госпитализацию при впервые выявленной СН и уменьшают симптомы при ХСНсФВ (исследование STEP-HFrEF), но агонизм ГПП-1 привел к нейтральным или даже негативным эффектам у пациентов с установленной ХСНнФВ (исследование LIVE). Положительные сердечно-сосудистые эффекты АР ГПП-1 реализуются косвенно через их выраженные метаболические механизмы (улучшение контроля веса,

гликемического контроля, системного и тканевого воспаления); их прямое воздействие на сердце подвергается сомнению. Тем не менее, снижение веса, достигнутое только с помощью АР ГПП-1, не смогло улучшить функции ЛЖ. Хотя этот класс ЛС не влияет на риск госпитализаций по поводу декомпенсации СН, он является безопасным у пациентов с СД при ХСН [26].

Для коррекции гипергликемии у пациентов с ХСН II–IV ФК не рекомендуется использовать тиазолидиндионы (глитазоны), т. к. эти препараты вызывают задержку жидкости и увеличивают риск обострений.

На рис. 12 схематично представлены общие принципы применения сахароснижающей терапии у пациентов с ХСН и СД 2.

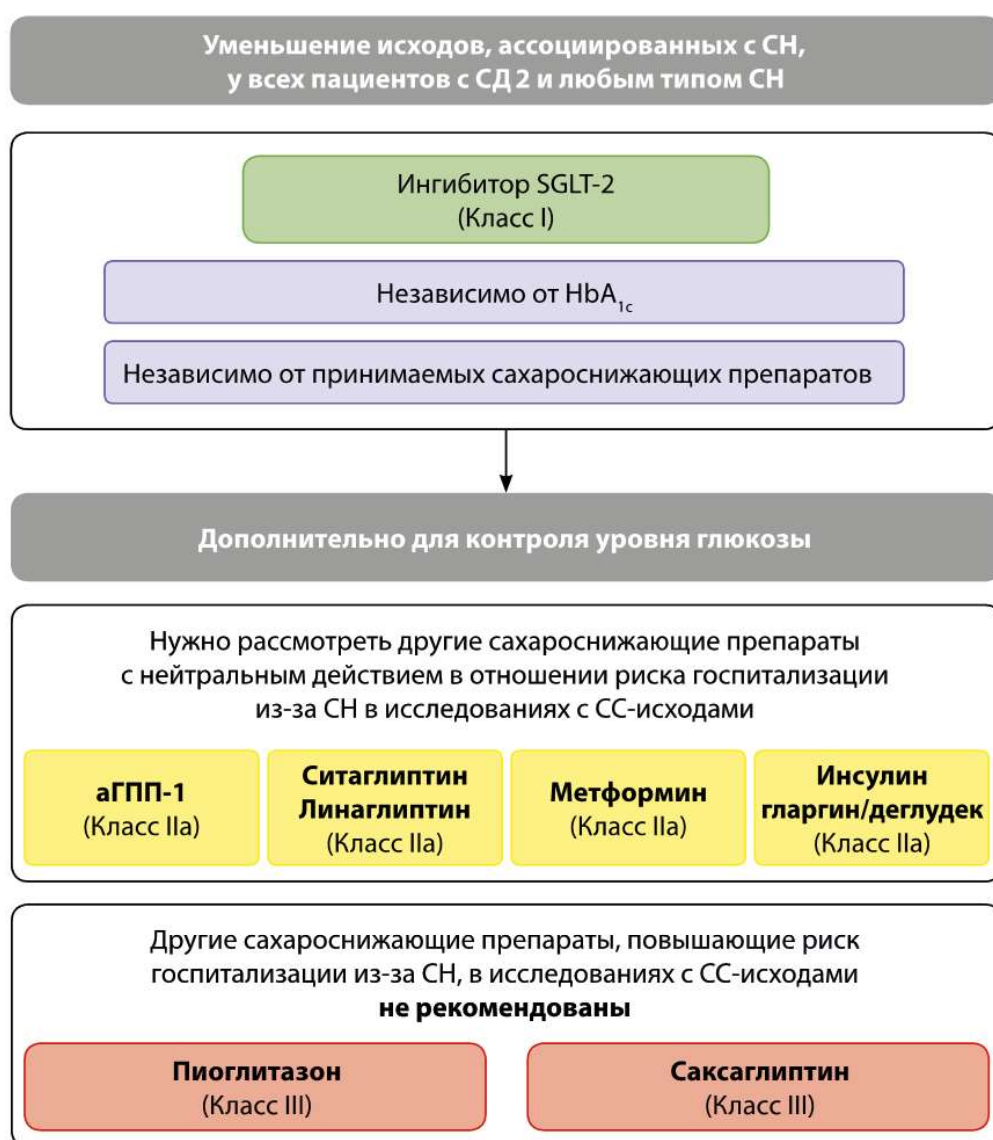


Рис. 12. Общие принципы глюкозоснижающей терапии у пациентов с ХСН и СД 2

Отдельно следует остановиться на инсулинотерапии, которая является облигатной при СД 1 и широко используется при недостижении гликемического контроля посредством МОЖ, пероральных глюкозоснижающих препаратов и АР ГПП-1 при СД 2. Метаанализ четырех РКИ показал, что лечение инсулином было связано с 32-процентным более высоким скорректированным риском смерти и 23-процентным более высоким риском госпитализации по поводу СН по сравнению с неинсулиновым лечением СД [27]. Аналогичные результаты по оценке влияния инсулинотерапии были продемонстрированы в метаанализе 15 РКИ: пациенты, получавшие инсулинотерапию, имели повышенный риск смертности от всех причин и сердечно-сосудистой специфической смертности, риск госпитализации и повторной госпитализации по причине СН. При этом не было выявлено никакого дополнительного риска инсульта или ИМ [28]. В то же время использование аналогов инсулина — гларгина, деглюдека — не было связано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с СН [29, 30, 31].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators*. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – P. 1789–1858.
2. *Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности* / С. Н. Терещенко [и др.] // *Кардиологический вестник*. – 2016. – № 2. – С. 3–33.
3. *Diabetic myocardial disorder*. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Working Group on Myocardial & Pericardial Diseases / P. M. Seferović, W. J. Paulus, G. Rosano [et al.] // *Eur J. Heart Fail.* – 2024.
4. *Kannel, W. B.* Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study / W. B. Kannel, D. L. McGee // *JAMA*. – 1979. – Vol. 241, № 19. – P. 2035–2038.
5. *High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes* / L. J. Boonman-de Winter, F. H. Rutten, M. J. Cramer [et al.] // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55, № 8. – P. 2154–2162.
6. *CHARM Investigators*. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme / M. R. MacDonald, M. C. Petrie, F. Varyani [et al.] // *Eur Heart J.* – 2008. – № 11. – P. 1377–1385.
7. *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure* / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599–3726.
8. *2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC* / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44, № 37. – P. 3627–3639.

9. Курлянская, Е. К. Хроническая сердечная недостаточность / Е. К. Курлянская, О. Г. Шатова, Т. А. Дубовик; под общ. ред. Н. П. Митьковской. – Минск: Профессиональные издания, 2023. – 126 с.
10. Шляхто, Е. В. Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику / Е. В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 5351.
11. Хроническая сердечная недостаточность : клинические рекомендации 2024 г. / Российская ассоциация кардиологов ; Российское кардиологическое общество ; Национальное общество по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда ; Общество специалистов по сердечной недостаточности ; Российское научное медицинское общество терапевтов. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_2 (дата обращения: 01.11.2024).
12. *The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure* / J. C. Kelder, M. J. Cramer, J. van Wijngaarden [et al.] // *Circulation*. – 2011. – № 124. – P. 2865–2873.
13. *Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for the early detection of non-acute heart failure* / A. Gohar, F. H. Rutten, H. den Ruijter [et al.] // *Eur J. Heart Fail.* – 2019. – № 21. – P. 1219–1227.
14. *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging* / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Eur Heart J. Cardiovascular Imaging*. – 2015. – № 16. – P. 233–270.
15. *Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2 and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI)* / D. R. Messroghli, J. C. Moon, V. M. Ferreira [et al.] // *J. Cardiovasc Magn Reson.* – 2017. – № 19. – P. 75.
16. *ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes* / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // *Eur Heart J.* – 2020. – № 41. – P. 407–477.
17. *Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology* / U. Corra, P. G. Agostoni, S. D. Anker [et al.] // *Eur J. Heart Fail.* – 2018. – № 20. – P. 315.
18. *SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials* / M. Vaduganathan, K. F. Docherty, B. L. Claggett [et al.] // *Lancet*. – 2022. – Vol. 400, № 10354. – P. 757–767.
19. *Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF)* / K. Damman, J. C. Beusekamp, E. M. Boorsma [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22, № 4. – P. 713–722.
20. *SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure* / D. L. Bhatt, M. Szarek, P. G. Steg [et al.] // *NE J M.* – 2021. – Vol. 384, № 2. – P. 117–128.
21. *The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial* / A. A. Voors, C. E. Angermann, J. R. Teerlink [et al.] // *Nat Med.* – 2022. – Vol. 28, № 3. – P. 568–574.

22. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans [et al.] // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41, № 2. – P. 255–323.
23. *Metformin* use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure / D. Aguilar, W. Chan, B. Bozkurt [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 53–58.
24. *Effect* of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus / J. M. Evans, A. S. Doney [et al.] // *Am J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106, № 7. – P. 1006–1010.
25. *Thiazolidinediones*, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study / F. A. Masoudi, S. E. Inzucchi, Y. Wang [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111, № 5. – P. 583–590.
26. *Saxagliptin* Cardiotoxicity in Chronic Heart Failure: The Role of DPP4 in the Regulation of Neuropeptide Tone / I. Vörös, Z. Onódi, V. É. Tóth [et al.] // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10, № 7. – P. 1573.
27. *Nesti, L.* Cardioprotective effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in heart failure: Myth or truth? / L. Nesti, D. Trico // *World J Diabetes.* – 2024. – Vol. 15, № 5. – P. 818–822.
28. *Treatment* with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes / F. Cosmi, L. Shen, M. Magnoli [et al.] // *Eur J. Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20, № 5. – P. 888–895.
29. *Liu, J.* Impact of insulin therapy on outcomes of diabetic patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis / J. Liu, X. Hu // *Diabetes and Vascular Disease Research.* – 2022. – Vol. 19, № 3. – P. 14791641221093175.
30. *Shen, J.* Diabetes Management in Patients with Heart Failure / J. Shen, B. H. Greenberg // *Diabetes Metab J.* – 2021. – Vol. 45, № 2. – P. 158–172.
31. *Effect* of basal insulin glargine on first and recurrent episodes of heart failure hospitalization: the ORIGIN trial (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) / H. C. Gerstein [et al.] // *Circulation.* – 2018. – № 137. – P. 88–90.
32. *DEVOTE* Study Group. Heart failure with insulin degludec versus glargine U100 in patients with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular disease: DEVOTE 14 / R. E. Pratley [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 156.

ХРОНИЧЕСКИЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Пациенты с СД и подтвержденными атеросклеротическими заболеваниями отнесены экспертами Европейского общества кардиологов к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска. Это подразумевает вероятность развития ССС в 20 % и более случаев за 10 лет и может быть реализовано посредством сердечно-сосудистых катастроф (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт), а также фатальными событиями. При СД риск развития ИБС возрастает в 2–5 раз; смертность от ССЗ в 3–4 раза превышает аналогичные показатели в общей популяции. Метаанализ 102 проспективных наблюдатель-

ных исследований показал, что СД 2 увеличивает относительный риск развития ИБС в 2 раза, коронарной смерти — в 2,31 раза, нефатального ИМ — на 82 %, других сосудистых фатальных исходов — на 73 % [1]. ССЗ возникают примерно на 15 лет раньше у пациентов с СД, чем у лиц без нарушений углеводного обмена [2]. В проспективном когортном исследовании среди лиц старше 30 лет у 18 % пациентов с СД 2 развился инцидент ССЗ в течение 5,5 лет наблюдения [1].

Распространенность ИБС среди лиц с СД 2 составляет 14–21 %. Более половины пациентов с ИБС не знают о наличии у них СД 2 — диагностика осуществляется уже на фоне имеющегося ССЗ. Общие звенья патогенеза (окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, воспаление) и общие факторы риска (ожирение, дислипидемия, АГ) ИБС и СД во многом определяют системный характер атеросклеротического поражения сосудистого русла, его раннее начало и быстрое прогрессирование поражения, а также высокую вероятность артериального тромбоза — патогенетической основы острого коронарного синдрома (ОКС). До 50–80 % смертей у лиц с СД приходится на долю ИБС. В РКИ TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) при анализе структуры причин смерти среди пациентов с СД 2 установлено, что 49 % случаев смертельных исходов были связаны с ССЗ, в 31 % были зафиксированы некардиоваскулярные причины, в 20 % — причины неизвестны. Среди сердечно-сосудистых причин смерти самой частой причиной была внезапная смерть (7 %), ИМ стал причиной смерти в 21 % случаев [3]. Дополнительный негативный вклад в развитие смертельных исходов, связанных с ССЗ, вносит сложность диагностики ИБС при атипичной клинике стенокардии, безболевого ишемии миокарда, а также наличие микрососудистых осложнений СД 2 [4, 5, 6].

Ишемия миокарда возникает тогда, когда потребность миокарда в кислороде превышает возможности его доставки с кровотоком по коронарным артериям. ИБС возникает в результате органических (необратимых) и функциональных (преходящих) изменений. Основная причина органического поражения — атеросклероз коронарных артерий. К функциональным изменениям относят спазм и внутрисосудистый тромбоз. Механизмы возникновения ишемии: снижение коронарного резерва (способности к увеличению коронарного кровотока при повышении метаболических потребностей миокарда), а также первичное уменьшение коронарного кровотока вследствие атеросклеротического стеноза. Потребность миокарда в кислороде определяют три основных фактора: напряжение стенок ЛЖ; ЧСС; сократимость миокарда. Чем выше значение каждого из этих показателей, тем выше потребление миокардом кислорода.

Понятие хронических коронарных синдромов (ХКС) введено Европейским обществом кардиологов (ЕОК) в 2019 г. Рекомендациями ЕОК определены шесть клинических сценариев:

- 1) пациенты с подозрением на ИБС с симптомами стабильной стенокардии и/или одышкой;
- 2) пациенты с впервые возникшей СН или левожелудочковой дисфункцией и подозрением на ИБС;
- 3) бессимптомные и симптомные пациенты, у которых стабилизация симптомов произошла в сроки менее одного года после острого коронарного синдрома или пациенты с недавней реваскуляризацией;
- 4) бессимптомные и симптомные пациенты в сроки более одного года после первичной диагностики ИБС или реваскуляризации;
- 5) пациенты с клиникой стенокардии и подозрением на ее вазоспастический или микрососудистый характер;
- 6) бессимптомные лица, у которых при скрининге выявлена ИБС [7].

В рекомендациях 2024 г. эксперты ЕОК связали клинические проявления ХКС с механизмами развития ишемии миокарда, выделив клинические варианты:

- 1) пациенты с симптомами стресс-индуцированной стенокардии (или ее эквивалентом) с обструктивным поражением коронарных артерий;
- 2) пациенты со стенокардией или ишемией при отсутствии обструктивного поражения коронарных артерий (ANOCA/INOCA — ишемия с необструктивным поражением коронарных артерий);
- 3) пациенты после острого коронарного синдрома или реваскуляризации;
- 4) пациенты с левожелудочковой дисфункцией или СН ишемического происхождения;
- 5) бессимптомные лица, у которых ишемия выявлена при проведении обследования [8].

Клиническая картина, скрининг и диагностика хронического коронарного синдрома

В настоящее время в клинической практике используется терминология, которая включает следующие формы: стабильная стенокардия напряжения, микрососудистая стенокардия (другие формы стенокардии, I20.8), вазоспастическая стенокардия (стенокардия с документально подтвержденным спазмом, I20.1), безболевая ишемия миокарда (бессимптомная ишемия миокарда, I25.6) [9].

Стабильная стенокардия — это заболевание, которое проявляется болью в грудной клетке, индуцируемой физической нагрузкой или стрессом, которая развивается при наличии обструкции коронарных артерий или без

нее. Под обструкцией коронарных артерий понимают стеноз ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$ и/или стеноз любой другой коронарной артерии $\geq 70\%$. Диагноз ИБС устанавливается на основании жалоб (клиника стенокардии или ее эквивалентов), данных анамнеза (наличие факторов сердечно-сосудистого риска), наличия выявленной с помощью инструментальных методов обследования скрытой коронарной недостаточности (ишемии миокарда) / коронарного атеросклероза.

Самой частой жалобой при стенокардии напряжения является боль в груди. Типичная стенокардия соответствует трем характеристикам:

1) боль (или дискомфорт) в области грудины, возможно, с иррадиацией в левую руку, спину или нижнюю челюсть, реже — в эпигастральную область, длительностью от 2 до 5 (менее 20) мин. Эквиваленты боли: одышка, ощущение «тяжести», «жжения»;

2) вышеописанная боль возникает во время физической нагрузки или выраженного психоэмоционального стресса;

3) вышеописанная боль быстро исчезает после прекращения физической нагрузки или через 1–3 мин после приема нитроглицерина.

Для подтверждения диагноза типичной стенокардии необходимо наличие у пациента всех трех вышеперечисленных признаков одновременно [7]. Эквивалентом физической нагрузки может быть повышение АД с увеличением нагрузки на миокард, обильный прием пищи, выход на холод, ветер, эмоциональный стресс. Атипичная стенокардия соответствует двум характеристикам из вышеприведенных. Неангинальная боль в грудной клетке соответствует ≤ 1 из вышеприведенных характеристик. При опросе пациента о жалобах и других клинических проявлениях ИБС врачом может быть использован опросник Роуза для выставления предварительного диагноза ИБС. В качестве системы градации стабильной стенокардии напряжения для количественного определения порога, при котором возникают симптомы в связи с физической активностью, используется классификация Канадского сердечно-сосудистого общества (табл. 16).

Таблица 16

Классификация степени тяжести стенокардии, предложенная Канадским сердечно-сосудистым обществом

ФК	Выраженность стенокардии	
I	Стенокардия при выраженной нагрузке	Стенокардия при выраженной нагрузке, обычной нагрузке, выполняемой в быстром темпе или длительно (ходьба, подъем по лестнице)
II	Стенокардия при умеренной нагрузке	Легкое ограничение обычной физической активности, выполняемой в медленном темпе, после еды, при холоде, ветре, психоэмоциональном стрессе, в течение первых нескольких часов после пробуждения

ФК	Выраженность стенокардии	
III	Стенокардия при слабой нагрузке	Трудности возникают при подъеме на 1–2 пролета лестницы в нормальном темпе и хороших условиях
IV	Стенокардия в покое	Вызывается без усилий и раздражителей

Принято использовать классификацию стенокардии напряжения по данным нагрузочных тестов (табл. 17).

Таблица 17

Функциональная классификация стенокардии напряжения по данным тестов с физической нагрузкой

Тест / показатель	ФК стенокардии			
	I	II	III	IV
Тредмил-тест / Максимально достигнутая мощность нагрузки, МЕТ	> 7,0	4,9–6,9	2,0–4,8	< 2,0
Велозргометрическая проба (ВЭП) / Максимально достигнутая мощность нагрузки, Вт	≥ 125	75–100	50	≤ 25

Болевой синдром в грудной клетке при микрососудистой стенокардии по качественным признакам и локализации соответствует стенокардии, но возникает через некоторое время после физической нагрузки, а также при эмоциональном напряжении, может возникать в покое и плохо купируется нитратами.

Болевой синдром в грудной клетке при вазоспастической стенокардии, как правило, сильный, локализуется в «типичном» месте; нередко случается ночью и рано утром, а также провоцируется холодом.

Клинические исследования демонстрируют, что ИБС у пациентов с СД носит малосимптомный или атипичный характер. В исследовании BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) у пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС и продолжительностью диабета 10,4 года типичная стенокардия, ее эквивалент или их комбинация наблюдались у 19, 21 и 42 % пациентов соответственно. Кардиальных жалоб не предъявляли 18 % пациентов.

Безболевая ишемия миокарда (ББИМ) — клиническая форма ИБС, при которой преходящее нарушение кровообращения может быть выявлено с помощью инструментальных методов исследования при отсутствии симптомов стенокардии или их эквивалентов. Могут иметь место следующие клинические варианты:

- 1) ББИМ;
- 2) ББИМ после перенесенного ИМ;
- 3) ББИМ в сочетании со стенокардией (стабильной или нестабильной).

Проведение скрининга на бессимптомную ИБС при СД остается спорным. У асимптомных пациентов с СД для оценки риска ССС рекомендована ЭКГ в покое для выявления нарушений проводимости, ФП, безболевой ишемии миокарда. У асимптомных взрослых (> 40 лет) с СД функциональные визуализационные тесты или компьютерная томографическая ангиография коронарных артерий (КТА КА) могут быть рассмотрены для дальнейшей оценки сердечно-сосудистого риска [10].

Оценка предтестовой вероятности (ПТВ) рекомендована всем пациентам с подозрением на ХКС при первичном обращении к врачу для определения вероятности наличия ИБС (табл. 18). ПТВ считается очень низкой при значении $< 5\%$ (ежегодный риск сердечно-сосудистой смерти или ИМ $< 1\%$ в год). В этом случае диагноз ХКС может быть исключен после первичного обследования, не обнаружившего факторов, повышающих ПТВ. ПТВ $> 15\%$ является умеренной и требует проведения дополнительных специфических методов диагностики ИБС. ПТВ $5\text{--}15\%$ в целом обеспечивает хороший прогноз (ежегодный риск сердечно-сосудистой смерти — $< 1\%$ в год). Однако при наличии дополнительных клинических факторов, повышающих вероятность ХКС, или явных симптомов, после проведения первичного обследования может возникнуть необходимость выполнения дополнительного специфического обследования. Уменьшают клиническую вероятность ИБС в сравнении с вычисленной с помощью таблицы ПТВ: «нормальный» результат стресс-теста с физической нагрузкой и ЭКГ-контролем, отсутствие признаков кальциноза коронарных артерий по данным КТ (индекс Агатстона = 0). Увеличить клиническую вероятность ИБС может наличие множества факторов риска или их значительная выраженность: дислипидемия, СД, АГ, курение, неблагоприятный наследственный анамнез ССЗ, наличие изменений на ЭКГ (патологический зубец Q, изменения сегмента ST и/или зубца T), наличие дисфункции ЛЖ, патологический результат стресс-теста с контролем ЭКГ, высокое значение коронарного кальциевого индекса (КИ) по данным КТ [7].

Лабораторные исследования крови рекомендованы всем пациентам с ХКС. Самым важным параметром является липидный спектр крови, включая определение уровня ХС-ЛПНП, триглицеридов (ТГ), ХС-ЛПВП. У пациентов с СД (а также у лиц с высоким уровнем ТГ, при ожирении, метаболическом синдроме или очень низком ХС-ЛПНП) рекомендуется расчет значений ХС-нелПВП. Всем пациентам с ХКС при наличии клинических оснований скрининг для выявления СД рекомендуется начинать с исследования уровня гликированного гемоглобина в крови, уровня глюкозы в крови натощак. Если результаты неубедительны — дополнительно рекомендуется провести пероральный тест толерантности к глюкозе. Остальные лабораторные исследования крови и мочи позволяют выявить сопутствующие заболевания (общий анализ крови, креатинин и расчет скорости клубочковой фильтрации (рСКФ),

при наличии клинических подозрений на заболевание щитовидной железы — гормоны щитовидной железы) [7].

Регистрация 12-канальной ЭКГ в покое и расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных рекомендована всем пациентам с подозрением на ХКС для выявления признаков ишемии в покое (в том числе ББИМ), наличия зубца Q, сопутствующих нарушений ритма и проводимости сердца [7].

Суточное мониторирование ЭКГ рекомендовано у пациентов с подозрением на наличие нарушений ритма. Целесообразно рассмотреть суточное мониторирование ЭКГ при подозрении на вазоспастическую стенокардию. Суточное мониторирование ЭКГ не должно рассматриваться в качестве рутинного теста у пациентов с ХКС [7].

Для выявления стресс-индуцируемой ишемии миокарда и объективизации изменений сердечно-сосудистой системы рекомендовано применение инструментальных методов исследования, таких как трансторакальная эхокардиография с доплерографией в покое, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, рентгенография органов грудной клетки.

Неинвазивные функциональные тесты для выявления ишемии миокарда (эхокардиография с физической или с фармакологической нагрузкой, или ОФЭКТ перфузионная с функциональными пробами, или МРТ сердца с функциональными пробами, или ПЭТ миокарда с функциональными пробами) или компьютерная томографическая ангиография коронарных артерий (КТА КА) рекомендованы в качестве начальных тестов для диагностики ХКС у симптомных пациентов, у которых диагноз не может быть исключен только клинически. Выбор неинвазивного теста для начальной диагностики рекомендован с учетом клинической вероятности наличия ХКС, характеристик пациента, особенностей выполнения теста, опыта и доступности. Рекомендовано проводить функциональные тесты для визуализации ишемии миокарда, если по данным КТА КА получены неоднозначные данные [7].

Инвазивная коронароангиография рекомендована в качестве альтернативного теста у пациентов с высокой клинической вероятностью ХКС, тяжелыми симптомами, рефрактерными к терапии, типичной стенокардией и низким уровнем физической активности, свидетельствующим о высоком риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Инвазивную коронароангиографию с оценкой функциональной значимости стенозов следует рассмотреть для подтверждения диагноза у пациентов с неясными данными неинвазивного тестирования. Коронароангиография, дополненная измерением функционального резерва кровотока, рекомендуется для определения состояния коронарного русла у пациентов со слабовыраженными симптомами или с бессимптомным течением заболевания (безболевая ишемия миокарда), у которых данные неинвазивных методов

исследования указывают на высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и обсуждается возможность реваскуляризации миокарда для улучшения прогноза (в том числе без предварительного нагрузочного стресс-тестирования).

Нагрузочный тест с ЭКГ-контролем рекомендован для оценки толерантности к физической нагрузке, симптомов ишемии, аритмий, риска у отдельных категорий пациентов. Нагрузочный тест с ЭКГ-контролем можно рассмотреть в качестве альтернативы для исключения/подтверждения наличия ИБС в том случае, когда другие функциональные тесты не доступны, а также для оценки эффективности лечения (контроля симптомов / ишемии миокарда).

Целью диагностических исследований у лиц с ХКС является стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Пациенты, которые на основании неинвазивных и/или инвазивных тестов определяются как пациенты высокого риска ССО, при отсутствии противопоказаний должны быть рассмотрены для направления на реваскуляризацию миокарда.

Риск ССО может изменяться с течением времени: он может возрастать вследствие недостаточного контроля факторов риска, неоптимального образа жизни и/или неадекватной медикаментозной терапии, может снижаться при проведении эффективной вторичной профилактики и успешной реваскуляризации миокарда. В этой связи риск ССО у пациентов с ХКС должен периодически переоцениваться.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Принципы немедикаментозного лечения

У пациентов с ХКС и СД МОЖ является ключевой и обязательной для снижения риска ССЗ. У этой категории пациентов контроль основных факторов риска ССЗ, включая АГ, дислипидемию, гликемию, избыточный вес, низкую физическую активность, курение, должен осуществляться с особой тщательностью [10].

Курящим пациентам настоятельно рекомендуется отказ от курения при помощи не только изменения поведенческой стратегии, но также использования фармакологической поддержки; избегать пассивного курения. При выявлении избыточной массы тела рекомендуется ее снижение с помощью дозированных физических нагрузок и низкокалорийной диеты. В отношении оптимизации питания пациентам с СД для снижения риска ССЗ рекомендовано использовать адаптированную средиземноморскую или растительную диету (пищевой рацион, богатый усвояемыми пищевыми волокнами) с высоким содержанием ненасыщенных жиров. При необходимости рекомендуется направить пациента к врачу-диетологу для коррекции диеты и/или

подбора медикаментозного лечения ожирения. Рекомендуется обязательное увеличение физической активности (хотя бы в виде 10-минутной пешей прогулки). При этом следует учитывать, что оптимальная продолжительность умеренно-интенсивной нагрузки должна длиться 150 мин, а интенсивной — 75 мин в нед. Пациентам с СД и ХКС рекомендовано выполнение структурированных физических упражнений, предполагающих предварительное разделение занятий на отдельные сегменты и планирование. Рекомендована ежегодная вакцинация против гриппа пациентов с ИБС, особенно пожилых пациентов для снижения риска ССО и улучшения качества жизни [10].

У лиц с СД и ХКС рекомендовано достижение целевых значений факторов риска (АД, ЛПНП, HbA1c). Целевые значения АД рекомендовано определять индивидуально и стремиться к САД < 130 мм рт. ст., если это хорошо переносится, но при этом избегать снижения < 120 мм рт. ст., а для лиц старше 65 лет целевым САД может считаться значение 130–139 мм рт. ст. Целевой уровень ДАД определен как < 80 мм рт. ст., но не менее 70 мм рт. ст. [10].

Эксперты ЕОК подтвердили прежние целевые значения в отношении ХС-ЛПНП: при очень высоком риске целевой уровень составляет < 1,4 ммоль/л и снижение ХС-ЛПНП должно быть не менее 50 % от исходного [10].

Контроль гликемии у пациентов с хроническим коронарным синдромом и сахарным диабетом

Вопрос целевого уровня гликемии у пациентов с СД является крайне важным. Формулируя рекомендации, экспертная группа ЕОК выделила следующие ключевые положения:

- пациентам с СД необходим строгий контроль гликемии (HbA1c < 7 %) для уменьшения риска развития микрососудистых осложнений; для снижения отдаленного риска ИБС следует предпочесть более строгий контроль гликемии;

- рекомендовано избегать гипогликемии, особенно у пациентов с ССЗ;

- рекомендовано использовать индивидуальные целевые показатели HbA1c с учетом сопутствующих заболеваний, длительности течения СД и ожидаемой продолжительности жизни;

- в лечении пациентов с ССЗ и СД необходимо отдавать предпочтение препаратам с доказанной сердечно-сосудистой пользой.

Выбор гипогликемической терапии при наличии ХКС должен быть основан на преимуществах в предотвращении ССЗ. Поэтому назначение ингибитора ИНТГ-2 или АР ГПП-1 для пациентов с СД должно быть обязательным. Для пациентов с СД и имеющимся атеросклеротическим ССЗ назначение этих препаратов отнесено к классу I (см. рис. 6) [10].

У пациентов с СД 2 и известным атеросклеротическим ССЗ лечение должно начинаться с АР ГПП-1 и/или ИНТГ-2 — препаратов с доказанной

эффективностью снижения риска ССЗ — независимо от уровня HbA1c и сопутствующего приема сахароснижающих препаратов (класс I). Для улучшения гликемического контроля эксперты предлагают рассмотреть возможность добавления метформина и пиоглитазона (рис. 14) [10].

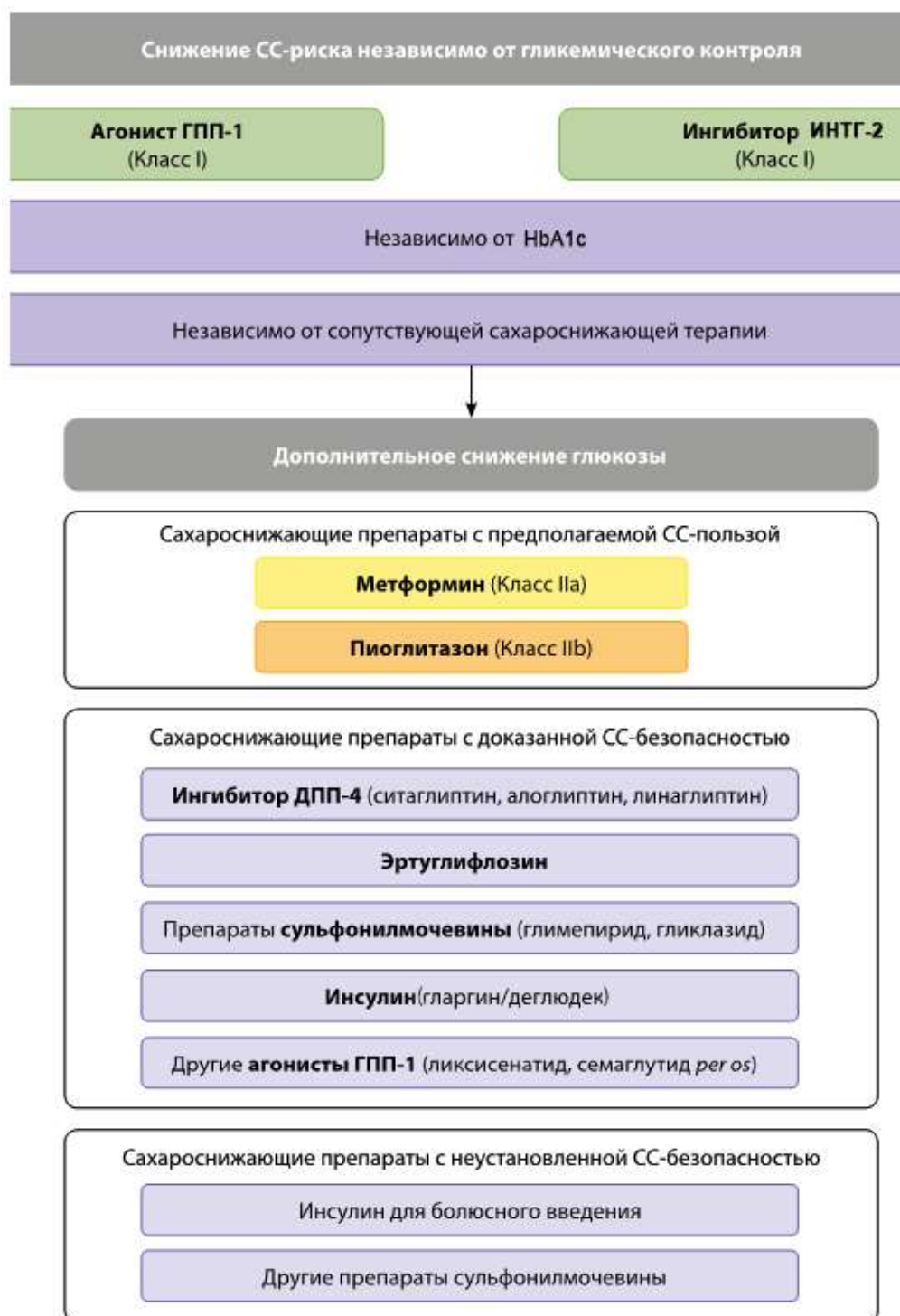


Рис. 14. Схема глюкозоснижающей терапии у пациентов с СД 2 и АСКВЗ для снижения сердечно-сосудистого риска (адаптировано из [11])

Фармакологическое лечение хронического коронарного синдрома у пациентов с сахарным диабетом

Основные цели медикаментозного лечения: устранение симптомов стенокардии/ишемии миокарда и профилактика сердечно-сосудистых осложнений. Соответственно, медикаментозное лечение симптомных пациентов требует назначения одного или более ЛС для уменьшения стенокардии/ишемии в совокупности с ЛС для предотвращения неблагоприятных ССС. Для немедленного купирования стенокардии напряжения рекомендованы короткодействующие нитраты [9].

Современная парадигма выбора антиангинальной медикаментозной терапии состоит из иерархического поэтапного подхода, включающего препараты первой линии (ББ, БКК) и второй линии (нитраты длительного действия, никорандил, ранолазин, ивабрадин, триметазидин) [7]. Вместе с тем рабочая группа ЕОК в 2024 г. акцентировала внимание на том, что терапия для контроля симптомов при ХКС должна быть адаптирована к гемодинамическому профилю каждого пациента (АД, ЧСС), сопутствующим заболеваниям, проводимой сопутствующей лекарственной терапии (с учетом потенциальных лекарственных взаимодействий), предпочтениям, а также должна учитывать патофизиологические основы ишемии миокарда у каждого пациент [8].

В качестве терапии первой линии рекомендациями ESC определены ББ или БКК для контроля ЧСС и симптомов стенокардии. Для пациентов с СД и ХКС могут быть предпочтительными ББ с сосудорасширяющим эффектом (например, карведилол, небиволол, лабеталол) из-за их нейтрального или положительного метаболического эффекта [10]. Если симптомы стенокардии недостаточно контролируются на фоне монотерапии ББ или БКК, следует рассмотреть комбинацию двух ЛС. В качестве начальной терапии следует рассмотреть комбинацию ББ и дигидропиридиновых БКК.

Следует рассмотреть нитраты пролонгированного действия в качестве терапии второй линии, если начальная терапия ББ и/или БКК противопоказана, плохо переносится или не достигается контроль симптомов.

Если назначены пролонгированные нитраты, следует рассмотреть безнитратные или низконитратные интервалы для снижения риска развития толерантности. Никорандил, ранолазин или ивабрадин следует рассмотреть в качестве терапии второй линии для уменьшения частоты приступов стенокардии и улучшения толерантности к физической нагрузке у пациентов, которые не переносят, имеют противопоказания или не достигают контроля симптомов на фоне приема ББ, БКК и нитратов пролонгированного действия.

У пациентов с исходно низкой ЧСС и АД можно рассмотреть ранолазин или триметазидин в качестве терапии первой линии для уменьшения стенокардии и улучшения толерантности к физической нагрузке. У отдельных пациентов в качестве терапии первой линии можно рассмотреть

комбинацию БАБ или БКК с препаратами второй линии (ранолазин, никорандил, ивабрадин, триметазидин) с учетом ЧСС, АД и переносимости. Ранолазин, селективно ингибируя поздний ток ионов натрия, на клеточном уровне реализует антиангинальное действие, обладает уникальным эффектом снижения HbA1c [10]. Возможные комбинации противоангинальных препаратов представлены на рис. 15 [8].

Независимо от первоначальной стратегии антиишемической терапии, лечение должно быть пересмотрено и адаптировано, если адекватный контроль стенокардии (ишемии) не достигнут или если первоначальное лечение плохо переносится.

Для профилактики развития неблагоприятных ССС используется антитромботическая (включающая антиагреганты и/или антикоагулянты) и гиполипидемическая терапия, блокада РААС, а также назначение противовоспалительной терапии.

У пациентов с ХКС и СД рекомендуется назначение иАПФ (или БРА) для блокады активности РААС.

Всем пациентам с ХКС рекомендуется статин высокой интенсивности в максимально переносимой дозе для достижения целевого уровня ХС-ЛПНП. Если целевые уровни ХС-ЛПНП не достигаются на максимально переносимой дозе статина, то рекомендуется их комбинация с эзетимибом. В 2024 г. эксперты ЕОК включили рекомендацию — для пациентов с непереносимостью статинов и, если не достигнут целевой уровень с помощью эзетимиба, рекомендуется назначение бемпедоевой кислоты. Для пациентов, которые не достигли целевого уровня ХС ЛПНП на терапии максимально переносимой дозой статина и эзетимиба, рекомендуется комбинация с ингибитором PCSK9. Для пациентов, которые не достигли целевого уровня ЛПНП на терапии максимально переносимой дозой статина и эзетимиба, следует рассмотреть комбинацию с бемпедоевой кислотой.

С того времени, как стала известна ключевая роль тромбоцитов в патогенезе артериальных тромботических расстройств, эти клетки стали терапевтической мишенью. Основная направленность действия антиагрегантов, которые в настоящее время применяют в клинической практике, в основном связана с устранением действия тромбоксана А₂ и АДФ, а также с блокадой гликопротеиновых рецепторов P_{2b}/P_{2a} мембран тромбоцитов. В отношении использования антиагрегантов, антикоагулянтов или их сочетания у пациентов с СД 2 положения обновленных клинических руководств мало изменились по сравнению с предыдущими регламентирующими документами [7].

Длительная антитромботическая терапия у пациентов с ХКС при отсутствии четких показаний к пероральным антикоагулянтам. Пациентам с ХКС, перенесшим ранее ИМ или отдаленное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), рекомендуется аспирин в дозе 75–100 мг в сутки на протяжении всей жизни после начального периода двойной антиагрегантной терапии (ДАТТ). Пациентам с ХКС, перенесшим ранее ИМ или ЧКВ, клопидогрел в дозе 75 мг в сутки рекомендуется в качестве безопасной и эффективной альтернативы аспирину. Пациентам без предшествующего ИМ или реваскуляризации, но с признаками выраженной обструктивной ИБС, рекомендуется аспирин в дозе 75–100 мг в сутки на всю жизнь. Добавление второго антитромботического средства к аспирину для расширенной долгосрочной вторичной профилактики следует рассматривать у пациентов с высоким риском ишемических событий и без высокого риска кровотечения.

Высокий риск ишемических событий определяется при диффузной мультисосудистой ИБС по крайней мере с одним из следующих факторов: СД, требующий лекарственной терапии, рецидивирующий ИМ, атеросклероз периферических артерий или ХБП с рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м². Добавление второго антитромботического средства к аспирину для расширенной долгосрочной вторичной профилактики может быть рассмотрено у пациентов с умеренным риском ишемических событий и без высокого риска кровотечения.

Умеренно повышенный риск ишемических событий определяется при наличии одного из следующих факторов: многососудистая/диффузная ИБС, СД, требующий лекарственной терапии, рецидивирующий ИМ, атеросклероз периферических артерий, ХСН или ХБП с рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м². Высокий риск кровотечения определяется при наличии следующих факторов:

- анамнеза внутримозгового кровоизлияния или ишемического инсульта;
- анамнеза другой внутричерепной патологии;
- недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия из-за возможной желудочно-кишечной кровопотери;
- другая желудочно-кишечная патология, связанная с повышенным риском кровотечения;
- печеночная недостаточность;
- геморрагический диатез или коагулопатия;
- преклонный возраст или старческая хрупкость;
- почечная недостаточность, требующая диализа или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

Длительная антитромботическая терапия у пациентов с ХКС после ЧКВ при отсутствии четких показаний к пероральным антикоагулянтам. Аспирин в дозе 75–100 мг в день ежедневно рекомендуется после стентирования. Клопидогрел 75 мг ежедневно после соответствующей

нагрузочной дозы в дополнение к аспирину рекомендуется в течение 6 мес. после коронарного стентирования независимо от типа стента, если только более непродолжительный период (1–3 мес.) не показан из-за риска возникновения опасных для жизни кровотечений. Назначение клопидогрела 75 мг ежедневно после соответствующей нагрузочной дозы должно быть рассмотрено в течение 3 мес. у пациентов с более высоким риском угрожающего жизни кровотечения. Назначение клопидогрела 75 мг ежедневно после соответствующей нагрузочной дозы может быть рассмотрено в течение 1 мес. у пациентов с очень высоким риском угрожающего жизни кровотечения. Прасугрел или тикагрелор могут быть рассмотрены по крайней мере в качестве начальной терапии в определенных ситуациях планового стентирования с высоким риском или в случае, если ДАТТ не может быть использована из-за непереносимости аспирина.

Антитромботическая терапия у пациентов с ХКС и ФП. При назначении пероральных антикоагулянтов (ПОАК) пациентам с ФП, в случае отсутствия противопоказаний к приему НОАК, их применение предпочтительнее, чем прием антагонистов витамина К (АВК). Длительная терапия ПОАК (НОАК или АВК со временем нахождения в терапевтическом диапазоне > 70 %) рекомендуется пациентам с ФП и баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 у мужчин и ≥ 3 у женщин. Длительная терапия ПОАК (НОАК или АВК со временем нахождения в терапевтическом диапазоне > 70 %) должна быть рассмотрена у пациентов с ФП и баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc 1 у мужчин и 2 у женщин (IIa, B), имеющих высокий риск ишемических событий и не имеющих высокого риска кровотечений. Назначение аспирина 75–100 мг ежедневно (или клопидогрела 75 мг ежедневно) может быть рассмотрено в дополнение к длительной терапии ПОАК у пациентов с ФП, ИМ в анамнезе и высоким риском рецидивирующих ишемических событий.

Антитромботическая терапия после ЧКВ у пациентов с ХКС и ФП или другими показаниями к применению ПОАК. Пациентам, проходящим процедуру ЧКВ, рекомендуется перипроцедурно назначать аспирин и клопидогрел. Пациентам, которым показано применение НОАК, рекомендуется их предпочтительное назначение вместо АВК при отсутствии противопоказаний (апиксабан 5 мг 2 раза в сутки, дабигатран 150 мг 2 раза в сутки, эдоксабан 60 мг 1 раз в сутки или ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки) в сочетании с антиагрегантной терапией. После неосложненного ЧКВ должна быть рассмотрена возможность раннего прекращения (≤ 1 нед.) приема аспирина и продолжения двойной терапии с помощью ПОАК и клопидогрела, если риск тромбоза стента низкий или риск кровотечения преобладает над риском тромбоза стента независимо от типа используемого стента. Тройная терапия аспирином, клопидогрелом и ПОАК в течение ≥ 1 мес. должна быть рассмотрена, когда риск тромбоза стента превышает риск кровотечения, с общей

продолжительностью ≤ 6 мес., определенной в соответствии с оценкой этих рисков и четко указанной при выписке пациента из клиники. У пациентов с показаниями к назначению АВК в комбинации с аспирином и/или клопидогрелом необходимо тщательное регулирование доз АВК с целью достижения международного нормализованного отношения в диапазоне 2,0–2,5. При этом время пребывания в терапевтическом диапазоне должно составлять $> 70\%$. Двойная терапия с помощью ПОАК и тикагрелора или прасугрела может быть рассмотрена как альтернатива тройной терапии с оральным антикоагулянтом, аспирином и клопидогрелом у пациентов с умеренным или высоким риском тромбоза стента, независимо от типа используемого стента. Использование тикагрелора или прасугрела не рекомендуется в рамках тройной антитромботической терапии аспирином и ПОАК.

Одновременный прием ингибитора протонной помпы рекомендуется пациентам, получающим монотерапию аспирином, ДАТТ или монотерапию ПОАК, у которых имеется высокий риск желудочно-кишечных кровотечений.

Положительные эффекты противовоспалительной терапии колхицином у пациентов с ХКС были получены в рандомизированных клинических исследованиях COLCOT и LoCoDo2. Пациентам с ХКС и атеросклеротической ИБС низкие дозы колхицина (0,5 мг в день) следует рассматривать как средство снижения риска ИМ, инсульта и потребности в реваскуляризации [8].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Emerging Risk Factors Collaboration*. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies / N. Sarwar, P. Gao, S. R. Seshasai [et al.] // *Lancet*. – 2010. – № 375. – P. 2215–2222.
2. *Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus — Mechanisms, Management, and Clinical Considerations* / C. C. Low Wang, C. N. Hess, W. R. Hiatt, A. B. Goldfine // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133, № 24. – P. 2459–2502.
3. *Causes of Death in a Contemporary Cohort of Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Insights From the TECOS Trial* / A. Sharma, J. B. Green, A. Dunning [et al.] // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40, № 12. – P. 1763–1770.
4. *Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications* / E. Dal Canto, A. Ceriello, L. Rydén [et al.] // *Eur J. Prev Cardiol*. – 2019. – № 26 (suppl. 2). – P. 25–32.
5. *Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II* / J. A. Beckman, F. Paneni, F. Cosentino, M. A. Creager // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34, № 31. – P. 2444–2452.
6. *Козиолова, Н. А.* Сахарный диабет 2-го типа и микрососудистые осложнения у больных стабильной ишемической болезнью сердца: распространенность, прогноз и выбор антитромботической терапии / Н. А. Козиолова, Е. А. Полянская, С. В. Миронова // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. – 2022. – Т. 3, № 4. – С. 7–24.

7. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A. L. Catapano [et al.] // Eur Heart J. – 2020. – № 41. – P. 111–118.

8. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / C. Vrints, F. Andreotti, K. C. Koskinas [et al.] // European Heart Journal. – 2024. – Vol. 45, № 36. – P. 3415–3537.

9. Суджаева, О. А. Хронические коронарные синдромы : клинические руководства / О. А. Суджаева, И. С. Карпова, С. П. Соловей ; под общ. ред. Н. П. Митьковской. – Минск : Профессиональные издания, 2023. – 86 с.

10. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC) / N. Marx, M. Federici, K. Schütt [et al.] // Eur Heart J. – 2023. – Vol. 44, № 39. – P. 4043–4140.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Заболевания периферических артерий (ЗПА) у пациентов с СД рассматриваются в рамках АСКВЗ.

Атеросклероз — это переменная комбинация изменений внутренней оболочки артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки. Атеросклероз ведет к поражению всех артерий, включая артерии нижних конечностей и, как следствие, возникновению хронической ишемии нижних конечностей. Перекрытие просвета артерии бляшкой с выраженным нарушением регионарной гемодинамики способствует возникновению трофических нарушений (некрозы, развитие гангрены) [1]. Влияние СД различается в зависимости от локализации периферических сосудистых поражений. Бесспорно, что связь ЗПА с АСКВЗ определяет абсолютную актуальность использования адекватной липидоснижающей терапии [2, 3].

Сердечно-сосудистый риск у пациентов с ЗПА в 4–5 раз выше в сравнении с пациентами без ЗПА (рис. 16).

Эксперты ЕОК предлагают разделять основные факторы риска атеросклероза при заболеваниях периферических артерий:

- на модифицируемые: курение, наличие СД, гипертензии, дислипидемии;
- немодифицируемые: возраст, пол, генетические факторы;
- нетрадиционные: ожирение, малоподвижный образ жизни, нарушение сна, стресс, алкоголь, нерациональное питание, воспаление, аутоиммунные заболевания, социально-экономический статус, загрязнение окружающей среды; для женщин — наличие менопаузы, гестационных АГ/СД [3].

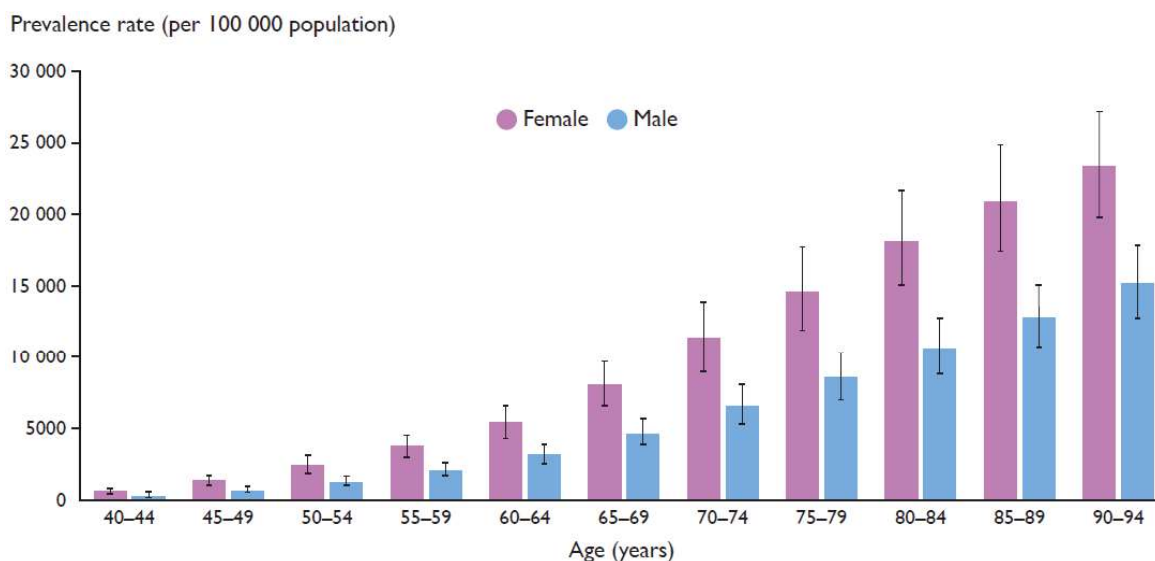


Рис. 16. Расчетная распространенность ЗПА по полу среди людей в возрасте старше 40 лет (GBD 2019 Peripheral Artery Disease Collaborators. Global burden of peripheral artery disease and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2019. Lancet Glob Health 2023;11:e1553–65. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00355-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00355-8))

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ЗАБОЛЕВАНИЯ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Согласно данным эпидемиологических исследований хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) выявляются от 2 до 15 % взрослого населения (рис. 17) [3]. Также у пациентов с ЗПА, в том числе ХОЗАНК, увеличен КВР (рис. 18).

У пациентов с СД чаще наблюдаются окклюзии артерий ниже колена, выраженная кальцификация. Для пациентов с диабетической язвой стопы риск смерти в течение 5 лет в 2,5 раза выше, чем для пациентов с СД, но без язвы стопы.

Группы риска наличия ХОЗАНК:

- возраст > 50 лет;
- возраст < 50 лет и наличие 1 фактора риска (курение, дислипидемия, ССЗ, цереброваскулярные заболевания, АГ, неудовлетворительный контроль гликемии, повышенный уровень гомоцистеина, повышенная концентрация высокочувствительного С-реактивного белка, аполипопротеина В, повышенная вязкость крови и гиперкоагуляция, ХБП (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²); семейный анамнез ССЗ, хронические воспалительные заболевания (например, ревматоидный артрит, псориаз, хроническая ВИЧ-инфекция);
- СД с наличием трофических нарушений мягких тканей нижних конечностей независимо от возраста.

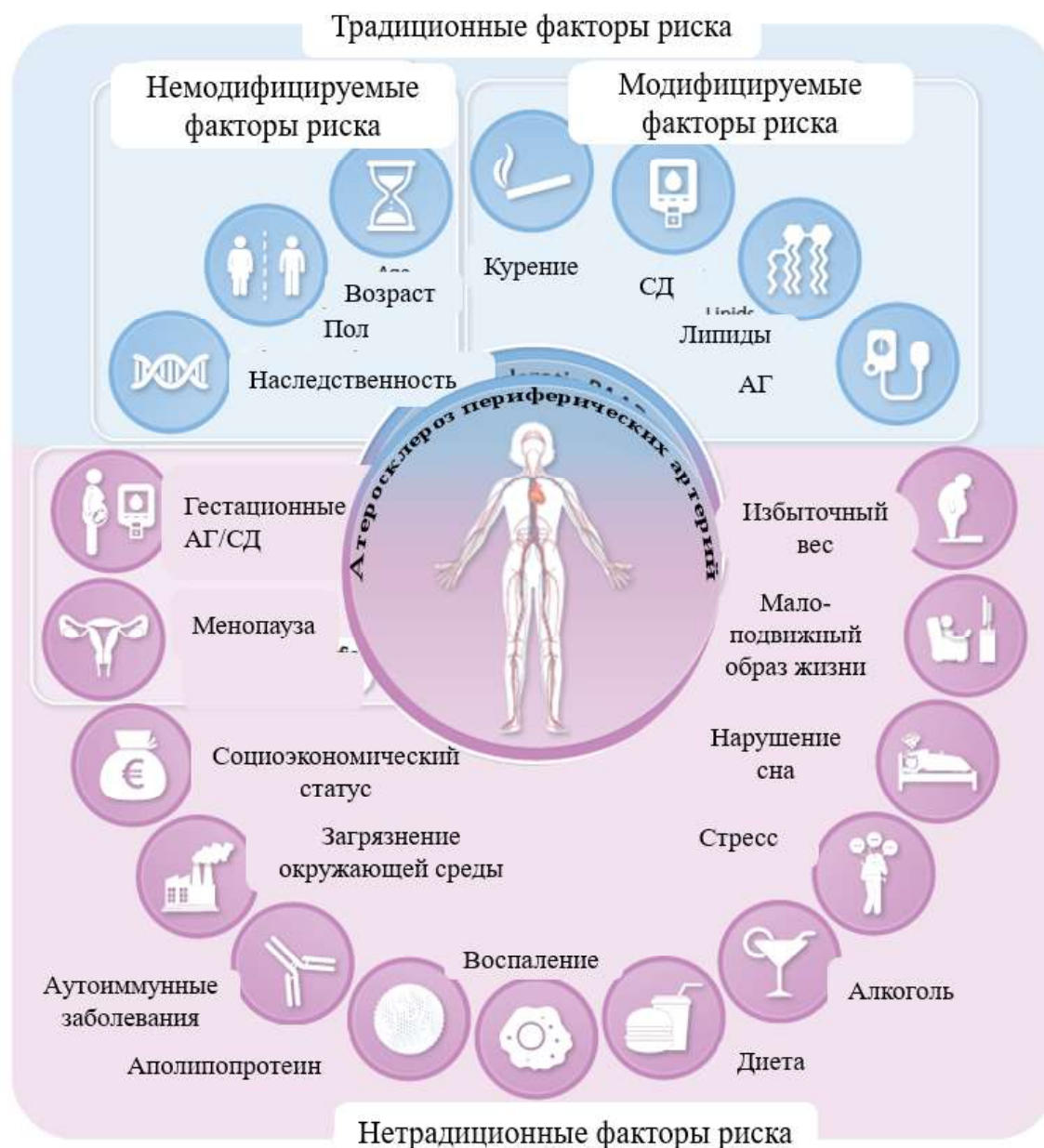


Рис. 17. Основные факторы риска атеросклероза при ЗПА и аорты (GBD 2019 Peripheral Artery Disease Collaborators. Global burden of peripheral artery disease and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2019. Lancet Glob Health 2023;11:e1553–65. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00355-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00355-8))

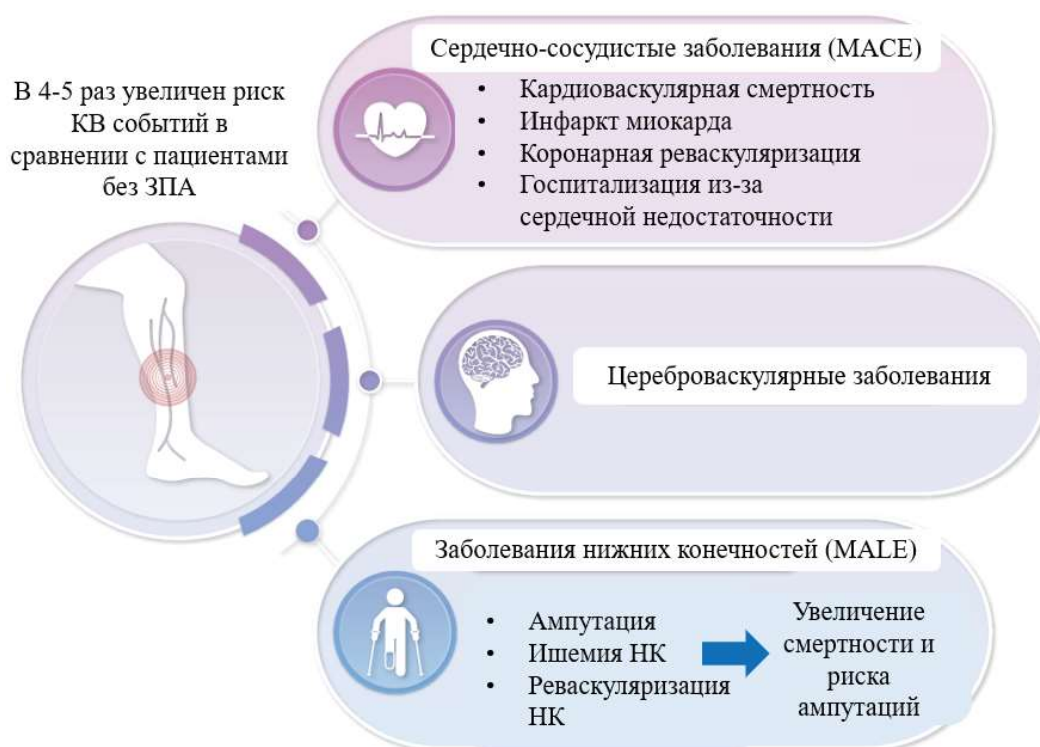


Рис. 18. КВР у пациентов с ЗПА

У пациентов с СД боль может отсутствовать, что является следствием периферической нейропатии со сниженной болевой чувствительностью, поэтому атеросклероз часто диагностируется на поздней стадии при появлении критической ишемии конечности.

Своевременный скрининг и профилактика могут предупредить или замедлить развитие ЗПА нижних конечностей, тем самым сохранить качество жизни пациента, снизить число ампутаций.

Клинические стадии течения ХОЗАНК:

1. Доклиническая стадия (бессимптомное течение) — отсутствие клинических проявлений.

2. Стадия клинических проявлений (симптомное течение) — перемежающаяся хромота, наличие трофических изменений, раневых дефектов.

3. Критическая ишемия нижней конечности с риском потери конечности характеризуется одним из двух следующих критериев:

– постоянная боль в покое, требующая регулярного приема анальгетиков в течение двух недель и более (низкий риск) и/или

– трофическая язва или гангрена пальцев или стопы, возникшие на фоне хронической артериальной недостаточности (умеренный и высокий риск).

Особенности клинической картины ПЗА нижних конечностей при СД:
– раннее начало и быстрое прогрессирование атеросклеротических изменений;

– высокая распространенность сопутствующих АСКВЗ;
– малосимптомное течение ХОЗАНК вследствие сопутствующей диабетической нейропатии характеризуется стертым, атипичным или отсутствующим болевым синдромом;

– несвоевременное обращение за медицинской помощью, нередко на стадии трофических изменений мягких тканей стопы и/или гангрены;

– болевая симптоматика может быть обусловлена также нейрогенными причинами (спинальный стеноз и др.), в том числе без клинически значимого снижения кровотока;

– трофические нарушения мягких тканей нижних конечностей могут развиваться на любой стадии ХОЗАНК;

– около 50 % пациентов с СД и ранами нижних конечностей имеют ХОЗАНК [4].

Диагностический алгоритм для периферических заболеваний артерий представлен на рис. 19.

ХОЗАНК подтверждается:

– при наличии жалоб: перемежающаяся хромота, купирующаяся остановкой, или боли покоя, купирующиеся приемом анальгетиков;

– наличии некротических раневых дефектов, ишемической гангрены пальцев и стопы;

– снижении или отсутствии пульсации на тыльной артерии стопы или задней большеберцовой артерии у медиальной лодыжки;

– монофазной или двухфазной форме доплеровской волны или ее отсутствии на одной из артерий стопы;

– лодыечно-плечевом индексе (ЛПИ) менее 0,9 как минимум на одной из артерий стопы с 80 % чувствительностью и 95 % специфичностью во всех популяциях.

Следует помнить, что точность ЛПИ ниже у пациентов с СД, а его измерение может быть затруднено из-за медиального кальциноза (ЛПИ > 1,40). В этом случае для диагностики ХОЗАНК полезны другие тесты, включая доплеровский анализ формы волны артерий лодыжки или пальце-плечевой индекс (< 0,70 является диагностическим), который может быть полезен, поскольку медиальный кальциноз почти не затрагивает пальцевые артерии [5]. Дуплексное сканирование является первой линией визуализации для подтверждения ХОЗАНК и должно проводиться по крайней мере при показаниях к реваскуляризации. Магнитно-резонансная ангиография или КТ-ангиография также могут помочь в планировании дальнейшего лечения.



Рис. 19. Диагностический алгоритм для периферических заболеваний артерий: ABI — лодыжечно-плечевой индекс; AP — давление на лодыжке; DUS — дуплексное ультразвуковое исследование; TcPO₂ — транскутанное давление кислорода; TP — давление на пальцы ног; Wifl — классификация ран, ишемии и инфекции стопы

Используемые классификации хронической ишемии нижних конечностей представлены в табл. 18 [6].

Таблица 18

Классификации хронической ишемии нижних конечностей

№ п/п	ПХ	Классификации			
		Fontaine	А. В. Покров- ского	Rutherford	
				Степень	Категория
1	Асимптомная	I	I	0	0
2	Легкая	IIa	IIa (200–100 м)	I	1
3	Умеренная	IIb	IIb (< 200 м)	I	2
4	Выраженная	III	III	I	3
5	Боль в покое			II	4
6	Начальные трофические нарушения			III	5
7	Язва или гангрена			IV	6

Оптимальная медицинская помощь пациентам с заболеваниями периферических артерий нижних конечностей направлена на профилактику КВР и коррекцию клинических симптомов ЗПА нижних конечностей (рис. 20) [3].



Рис. 20. Оптимальная медицинская помощь пациентам с ЗПА

Из-за высокого бремени сопутствующих заболеваний у пациентов с СД решающее значение имеет междисциплинарное сотрудничество. Медицинское ведение ХОЗАНК у пациентов не отличается от рекомендуемого для пациентов с АСКВЗ в целом, включая глюкозоснижающую терапию, в том числе ИНТГ-2 и АР ГПП-1 [7, 8]. Тем не менее, следует отметить, что для ИНТГ-2 канаглифлозина риск ампутации был повышен в исследовании CANVAS. Однако этот вывод не подтвердился в исследовании CREDENCE, сравнивающем канаглифлозин с плацебо у пациентов с СД 2 и ХБП, а также в РКИ с другими ИНТГ-2 [9]. Недавний метаанализ, включавший 51 РКИ с данными 97 589 пациентов, показал значительное увеличение риска ЗПА, но не выявил увеличения риска ампутации при использовании ИНТГ-2 в течение менее 100 нед. Длительность медикаментозного лечения более 100 нед. была связана с увеличением не только ЗПА, но и риска ампутации в группах лечения ИНТГ-2 [10]. Приведенные факты требуют дальнейшего изучения, но настороженность в отношении использования ИНТГ-2 должна присутствовать. Существуют некоторые дискуссии относительно того, может ли использование АР ГПП-1 быть предпочтительным для этой категории пациентов, однако доказательной базы пока недостаточно.

Последние данные показали, что сочетание низкой дозы АСК и ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки снижает частоту крупных ССС и основные нежелательные явления со стороны конечностей, включая ампутацию [11].

Пациентам с перемежающейся хромотой следует принимать участие в программах физических упражнений (30–45 мин, не менее трех раз в неделю), поскольку регулярные интенсивные упражнения наряду с влиянием на сердечно-сосудистые исходы и гликемический контроль увеличивают проходимость дистанцию [5].

И, наконец, у пациентов с ХОЗАНК необходимо попытаться провести реваскуляризацию, когда это возможно (ампутацию следует рассматривать только в случае неэффективности вариантов реваскуляризации).

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ЗАБОЛЕВАНИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ И АНЕВРИЗМА АОРТЫ

Доказано, что у пациентов с СД более выражен каротидный атеросклероз, чем у лиц без диабета. Факторами, увеличивающими риск каротидного атеросклероза, являются мужской пол, наличие ИБС или ЛПИ $< 0,85$ [12]. Однако доказательная база пользы скрининга каротидного атеросклероза у пациентов с диабетом без анамнеза цереброваскулярных заболеваний недостаточна. Доказательства, подтверждающие улучшение исходов, ограничены.

Бессимптомное заболевание сонных артерий часто лечится консервативно, и пациент находится под наблюдением с использованием дуплексного ультразвукового исследования.

Клиническая польза антитромбоцитарного лечения у пациентов с бессимптомным каротидным атеросклерозом спорна, однако эксперты ESC в 2024 г. указали, что пациентам с симптомным каротидным атеросклерозом, не подвергающимся каротидной эндартерэктомии или стентированию, двойная антитромботическая терапия (АСК и клопидогрел (75 мг)) рекомендуется в течение 21 дня или дольше для снижения риска инсульта. При наличии бессимптомного каротидного атеросклероза долгосрочная антитромбоцитарная терапия (как правило, низкие дозы АСК) может быть рассмотрена при низком риске желудочно-кишечных кровотечений. Для пациентов с СД, у которых исходно повышен риск ИМ и других ССС, имеющих низкий риск кровотечения, следует рассмотреть возможность пожизненного приема низких доз АСК для снижения риска инсульта и ССЗ [3].

Реваскуляризация сонной артерии является методом выбора у бессимптомных пациентов с одним или несколькими показателями повышенного риска инсульта (предыдущая транзиторная ишемическая атака/инсульт, ипсилатеральный скрытый инфаркт, прогрессирование стеноза или бляшки высокого риска), а также в случаях, если предполагаемый уровень периопе-

рационного инсульта или смертности составляет < 3 %, а ожидаемая продолжительность жизни пациента составляет > 5 лет. У симптоматических пациентов реваскуляризация сонной артерии показана, если стеноз составляет > 70 %, и должна рассматриваться, если стеноз составляет > 50 %, если предполагаемый уровень периперационного инсульта или смертности составляет < 6 % [3, 5]. У пациентов с СД метаанализ 14 наблюдательных исследований с участием 16 264 пациентов показал, что после каротидной реваскуляризации риск периперационного инсульта и смерти повышается, что надо учитывать при планировании вмешательства [13]. В РКИ CREST по сравнению каротидной эндартерэктомии и стентирования сонной артерии, в котором было включено 759 пациентов с СД, диабет являлся фактором повторного стеноза при использовании обеих методик, несмотря на то, что частота повторного стеноза была низкой через 2 года после каротидного стентирования (6,0 %) и каротидной эндартерэктомии (6,3 %) [14].

Подробную информацию о стратегиях реваскуляризации можно найти в рекомендациях ESC [3].

В отличие от атеросклеротических поражений сосудов риск развития аневризмы аорты при СД ниже, чем у лиц без него. Это связывают с гликированием внеклеточного матрикса, образованием конечных продуктов гликирования, воспалением, окислительным стрессом и биологией внутрисосудового тромба [15]. Широко используемый в лечении СД метформин оказывает защитное действие на развитие аневризм брюшной аорты. В нескольких исследованиях было зафиксировано снижение темпов роста аневризмы аорты при использовании метформина, что было подтверждено экспериментальными исследованиями, выявившими сохранение эластина, уменьшение накопления макрофагов, CD4 и CD8 Т-клеток и снижение концентрации новых сосудов во внутренней оболочке при гистологических исследованиях. Кроме того, одним из эффектов метформина является влияние на металлопротеазы 1 и 9, которые играют роль в ремоделировании тканей и ангиогенезе [16]. Тем не менее, аневризма аорты связана с атеросклерозом и, согласно экспертному консенсусу, рекомендуется проведение общей вторичной профилактики.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смирнов, К. В. Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей / К. В. Смирнов, С. А. Макаров // Врач. – 2021. – Т. 32, № 10. – С. 28–35.
2. ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC) / N. Marx, M. Federici, K. Schütt [et al.] // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44, № 39. – P. 4043–4140.

3. ESC Scientific Document Group, 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases: Developed by the task force on the management of peripheral arterial and aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases (VASCERN), and the European Society of Vascular Medicine (ESVM) / L. Mazzolai, G. Teixido-Tura, S. Lanzi [et al.] // *European Heart Journal*. – 2024. – Vol. 45, № 36. – P. 3538–3700.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова // *Сахарный диабет*. – 2023. – Т. 26, № 2s. – С. 1–157.
5. American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association / V. Aboyans, M. H. Criqui, P. Abraham [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126, № 24. – P. 2890–2909.
6. Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями периферических артерий (взрослое население) : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 11 мая 2023 г. № 77. – URL: <https://minzdrav.gov.by> (дата обращения: 20.11.2025).
7. Cardiovascular efficacy of liraglutide and semaglutide in individuals with diabetes and peripheral artery disease / S. Verma, M. Al-Omran, L. A. Leiter [et al.] // *Diabetes Obes Metab*. – 2022. – Vol. 24, № 7. – P. 1288–1299.
8. Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME / S. Verma, C. D. Mazer, M. Al-Omran [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137, № 4. – P. 405–407.
9. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes / B. Neal, V. Perkovic, K. W. Mahaffey [et al.] // *N E J M*. – Vol. 377, № 7. – P. 644–657.
10. A meta-analysis of randomized controlled studies examining the effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on peripheral artery disease and risk of amputations / Li Geng, Bing Sun, Yan Chen // *DOM*. – 2024. – Vol. 26, № 11. – P. 5376–5389.
11. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / S. S. Anand, J. Bosch, J. W. Eikelboom [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 20. – P. 219–229.
12. Type-2 diabetes and carotid stenosis: a proposal for a screening strategy in asymptomatic patients / P. Lacroix, V. Aboyans, M. H. Criqui [et al.] // *Vasc Med*. – 2006. – Vol. 11, № 2. – P. 93–99.
13. Impact of diabetes on carotid artery revascularization / M. A. Hussain, S. A. Bin-Ayed, O. Q. Saeed [et al.] // *J. Vasc Surg*. – 2016. – Vol. 63, № 4. – P. 1099–1107.
14. CREST Investigators. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial / B. K. Lal, K. W. Beach, G. S. Roubin [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2012. – Vol. 11, № 9. – P. 755–763.
15. Abdominal aortic aneurysms and diabetes mellitus / K. Pafili, I. Gouni-Berthold, N. Papanas, D. P. Mikhailidis // *J. Diabetes Complications*. – 2015. – Vol. 29, № 8. – P. 1330–1336.
16. Dattani, N. Diabetes mellitus and abdominal aortic aneurysms: A review of the mechanisms underlying the negative relationship / N. Dattani, R. D. Sayers, M. J. Bown // *Diab Vasc Dis Res*. – 2018. – Vol. 15, № 5. – P. 367–374.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, ЕЕ СТАДИЙ, СКРИНИНГ

Согласно «Атласу здоровья почек 2023 г.» Международного нефрологического общества, в мире медиана распространенности ХБП составляет 9,5 %, а медиана смертности, связанной с ХБП, составляет 2,4 %, что определяет актуальность этой проблемы [1]. Вторым фактором актуализации ХБП при СД — нарушение гликемического контроля и повышение риска гипогликемии. И, наконец, ХБП ассоциирована с повышением риска ССЗ.

ХБП определяется как аномалии структуры или функции почек, сохраняющиеся в течение > 3 мес., имеющие последствия для здоровья [KDIGO]. ХБП является собирательным термином, который допустимо использовать в качестве отдельного диагноза. В настоящее время ХБП классифицирована на 5 стадий, различающихся по тактике ведения пациентов, риску развития терминальной почечной недостаточности и ССЗ.

Классификация ХБП основана на 2 показателях — рСКФ и признаках почечного повреждения (по анализам мочи и/или данным визуализирующих методов исследования) [2].

Для определения рСКФ используется расчетный метод (рСКФ), для которого существует несколько формул, однако у пациентов с СД предпочтительно использовать формулу MDRD или формулу CKD-EPI.

Сотрудничество по эпидемиологии ХБП (CKD-EPI) разработало точные уравнения для расчета рСКФ, основанные на измерениях креатинина и/или цистатина С, данных пола, возрасте, расовой принадлежности пациента (калькулятор для расчета можно найти на сайте www.kidney.org) [3].

рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² не считается ХБП, если нет альбуминурии или других признаков заболевания почек (альбуминурия ≥ 3 мг/ммоль; нарушения осадка мочи; персистирующая гематурия; электролитные или иные нарушения, связанные с поражением почечных канальцев; нарушения, выявленные гистологически при почечной биопсии; структурные аномалии, выявленные методами визуализации, пересадка почки в анамнезе [4]. Основным маркером почечного повреждения при СД является альбуминурия. Альбуминурия прогнозирует как риск почечной недостаточности, так и ССЗ, независимо от рСКФ.

Существуют различные подходы к определению альбуминурии: в разовой порции мочи, в суточной порции мочи, а также оценка соотношения альбумин/креатинин (UACR) в разовой порции мочи. Критерии оценки альбуминурии приведены в табл. 19. Оптимальным методом определения альбуминурии является оценка UACR в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи [4, 5].

Таблица 19

**Различные подходы к оценке альбуминурии
и интерпретация результатов их использования**

Категория альбуминурии	Концентрация альбумина в моче		Соотношение альбумин/креатинин мочи (UACR)		Интерпретация
	в разовой порции мочи, мг/л	в суточной моче, мг/сут	мг/г	мг/ммоль	
A1	< 20	< 30	< 30	< 3	Нормоальбуминурия
A2	20–200	30–300	30–300	3–30	Микроальбуминурия
A3	> 200	> 300	> 300	> 30	Макроальбуминурия

Необходимо помнить, что ряд факторов оказывает влияние на экскрецию белка с мочой (табл. 20)

Таблица 20

Факторы, оказывающие влияние на экскрецию белка с мочой

Повышение экскреции белка	Снижение экскреции белка
Физические перегрузки Плохой контроль гликемии СН Некомпенсированная АГ Инфекции (в частности, инфекция мочевых путей) Другие острые болезни с гипертермией Гематурия Менструация Беременность	Нестероидные противовоспалительные препараты. иАПФ, БРА

Стадии ХБП на основании рСКФ и UACR в разовой порции мочи представлены в табл. 21. В таблице также представлена цветная шкала риска прогрессирования ХБП до терминальной стадии, а также КВР. Кроме того указаны рекомендуемая частота определения альбуминурии и рСКФ в течение года, а также критерии необходимости направления пациента к врачу-нефрологу [4, 6].

Представленная классификация ХБП имеет несомненные преимущества, поскольку позволяет более точно определить состояние почек и планировать соответствующую каждой стадии ХБП тактику лечения и мониторинга.

**Прогноз ХБП, определенный на основании категорий рСКФ и альбуминурии.
Алгоритм наблюдения пациента**

Стадия ХБП	Описание	рСКФ	Категория персистирующей альбуминурии		
			Нормо-альбуминурия	Микро-альбуминурия	Макро-альбуминурия
			< 30 мг/г < 3 мг/ммоль	30–299 мг/г 3–29 мг/ммоль	≥ 300 мг/г ≥ 30 мг/ммоль
C1	Нормальная или повышена	≥ 90	Скрининг 1	Лечение 1	Лечение и направление 3
C2	Слегка снижена	60–89	Скрининг 1	Лечение 1	Лечение и направление 3
C3a	Умеренно или средне снижена	45–59	Лечение 1	Лечение 2	Лечение и направление 3
C3b	Средне- или выраженно снижена	30–44	Лечение 2	Лечение и направление 3	Лечение и направление 3
C4	Выраженное снижение	15–29	Лечение и направление 3	Лечение и направление 3	Лечение и направление 4+
C5	Почечная недостаточность	< 15	Лечение и направление 4+	Лечение и направление 4+	Лечение и направление 4+

Примечание. Зеленый цвет — нет маркеров повреждения почек, нет ХБП; желтый цвет — умеренно повышенный риск; оранжевый цвет — высокий риск; красный цвет — очень высокий риск. Цифры указывают рекомендуемую частоту определения рСКФ и UACR в год. Также указано, достаточно ли только скрининга, показано ли лечение и направление к врачу-нефрологу.

В русскоязычной аудитории поражение почек при СД принято называть диабетической нефропатией (ДН), в англоязычной литературе все большее распространение имеет термин Diabetic Kidney Disease (диабетическая болезнь почек, или рассматриваются вопросы ведения ХБП при СД).

Диабетическая болезнь почек — это клинический диагноз, который ставится на основании наличия альбуминурии и/или сниженной рСКФ при отсутствии признаков или симптомов других первичных причин поражения почек. Типичным проявлением диабетической болезни почек считается длительная продолжительность диабета, ретинопатия, альбуминурия без макрогематурии и постепенно прогрессирующая потеря рСКФ.

В настоящее время в ряде стран принята классификация ДН, включающая 3 манифестные стадии: микроальбуминурии, протеинурии, терминальной уремии с указанием соответствующей стадии ХБП. В принятых в России

в 2023 г. алгоритмах специализированной медицинской помощи больным с СД [5] предложено использовать в клинической практике при формулировке диагноза следующую классификацию ДН:

1. ДН, стадия микроальбуминурии, ХБП 1, 2, 3 или 4.
2. ДН, стадия протеинурии, ХБП 1, 2, 3 или 4.
3. ДН, ХБП 5 (лечение заместительной почечной терапией).

Важно понимать, что раннее выявление ДН на стадии микроальбуминурии при тщательном контроле гликемии и других факторов риска может привести к редукции клинических проявлений и сохранению нормальной почечной функции. Поэтому важнейшей целью в мониторинге пациентов с СД является ежегодный скрининг нефропатии с использованием вышеперечисленных подходов.

УПРАВЛЕНИЕ РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Риск ССЗ прогрессивно увеличивается при снижении рСКФ, для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью характерны структурные аномалии сердца, повышенный риск АСКВЗ, СН и внезапная смерть. Сосудистая кальцификация, дополняющаяся кальцификацией атеросклеротических бляшек, интимы и меди сосуда при ХБП является следствием минеральных и костных нарушений, ассоциированных с ХБП (МКН-ХБП), приводит к усугублению атеросклеротического поражения и повышенной жесткости сосудов. Понятие МКН-ХБП включает в себя нарушения фосфорно-кальциевого обмена (гиперфосфатемия, тенденция к гипокальциемии), вторичный гиперпаратиреоз, повышение фактора роста фибробластов-23 и дефицит кальцитриола.

Патогенез развития и прогрессирования ХБП при СД обусловлен совокупностью воздействия метаболических факторов, во главе которых находятся гипергликемия и инсулинорезистентность, гемодинамических нарушений, активации воспаления и фиброза.

Управление риском ССЗ у пациентов с ХБП и диабетом представляет собой комплекс мероприятий, который включает все аспекты лечения диабетического поражения почек. В него входят:

- МОЖ;
- гликемический контроль;
- контроль АД;
- контроль липидов крови;
- коррекция гиперкалиемии;
- коррекция анемии;

- антитромбоцитарная терапия;
- потенциальное воздействие на воспаление и фиброз;
- коррекция минеральных и костных нарушений, ассоциированных с ХБП (МКН-ХБП);
- ограничения в применении нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты) и осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур.

Модификация образа жизни

Всем пациентам с СД и ХБП следует предлагать стандартные рекомендации по правильному питанию и физическим упражнениям и отказу от курения. Повышенный ИМТ независимо связан с риском ХБП, а поведенческие вмешательства, способствующие снижению веса у людей с СД 2, снижают риск развития ХБП. Поддержание ИМТ в пределах 18,5–24,9 является оптимальным. При наличии у пациента избыточного веса или ожирения рекомендуется снижение массы тела с целью нормализации ИМТ.

Негативное влияние курения табака на течение диабетического поражения почек обусловлено: усугублением гемодинамической дисрегуляции и вазоконстрикцией, нарушением чувствительности к инсулину, повышением уровня триглицеридов, повышением активности маркеров воспаления вследствие активации бронхиальных и пульмональных инфекций. При этом доказано увеличение скорости прогрессии ХБП у курящих. В 2011 г. опубликованы результаты исследования HUNT II, согласно которому ограничение (прекращение) курения снижает прогрессию недостаточности почек, причем эффект максимально выражен у мужчин [7].

Отдельный вопрос в МОЖ — потребление белка. При ХБП, вплоть до развития С5, снижение потребления белка ниже рекомендуемой суточной нормы (0,8 г/кг массы тела/сутки) не меняет гликемические показатели, КВР и снижение рСКФ, но может увеличить риск мальнутриции. Рекомендуется частично заменять животные белки растительными и принимать смеси незаменимых аминокислот (кетостерил, пептопротен-нефро и др.) в виде пищевых добавок. При ХБП С5 и инициации почечно-заместительной терапии вследствие снижения интоксикации целесообразно увеличение потребления белка до 1,0–1,2 г/кг/сут для компенсации катаболизма и отрицательного баланса азота [6]. Поскольку для ХБП характерна задержка натрия, рекомендуется снижение его потребления до < 2 г в сутки (< 5 г NaCl), лучше 1,5 г (3,75 г). При появлении азотемии, начиная с ХБПС3-С4, важно контролировать употребление калия с пищей (не более 2,4 г в сутки) и фосфатов (0,8–1,0 г в сутки), а также достаточное потребление кальция за счет продуктов с его высоким содержанием.

Важным компонентом МОЖ является физическая активность умеренной интенсивности (не менее 150 мин в неделю).

Гликемический контроль

Неоспоримо доказано, что при СД 2 (Unated Kingdom Prospective Diabetes Study) интенсивная терапия, обеспечивающая близконормальные значения гликемии, позволяет снизить риск развития и прогрессии ДН [8].

В исследованиях ACCORD (Action to Control Cardiovascular risk in diabetes) и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: PRETERAX and DIAMICRON MR Controlled Evaluation) показано, что поддержание уровня HbA1c менее 7,0 % обеспечивает снижение риска развития микро-сосудистых осложнений и позволяет избежать увеличения риска сердечно-сосудистой смерти, связанной с гипогликемическими эпизодами. Исследование ACCORD было прекращено досрочно в связи с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти в группе пациентов с целевым уровнем HbA1c < 6,0 %, в связи с повышением риска гипогликемических эпизодов в группе жесткого контроля. Это определило целевой уровень HbA1c < 7,0 % и целесообразность использования препаратов с низким потенциалом гипогликемических эпизодов, что имеет особое значение при ДН. При снижении функции почек, с одной стороны, увеличивается инсулинорезистентность, с другой стороны — увеличивается время циркуляции препарата в крови и уменьшается почечный глюконеогенез, что в целом увеличивает риск гипогликемии.

Для пациентов с СД и ХБП предлагаются персонализированные целевые показатели HbA1c в диапазоне 6,5–8,0 %, при этом целевой показатель < 7,0 % является оптимальным — при условии отсутствия гипогликемий. Важно понимать, что у пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² мониторинг показателя HbA1c менее надежно отражает состояние гликемического контроля, поэтому важно ориентироваться на показатели самоконтроля гликемии [6]. При снижении рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² показатель HbA1c является неточным из-за сокращения продолжительности жизни эритроцитов и ложного снижения HbA1c у пациентов на диализе, получающих эритропоэтин. Поскольку HbA1c исследуется 1–2 раза в год, в реальной практике надо понимать, что уровню HbA1c < 7 % соответствуют показатели гликемии натощак 4,4–7,2 ммоль/л, через 2 ч после еды — < 10 ммоль/л, а незаменимым аспектом лечения является мониторинг гликемии, который может проводиться в форме домашнего мониторинга с определением глюкозы крови 4–6 раз в сутки и системы постоянного мониторинга гликемии, позволяющие оценивать уровни глюкозы в режиме реального времени.

Медикаментозная терапия основывается на последовательном начале и титровании доз фармакологических вмешательств с доказанной эффективностью. На рис. 21 приведена схема последовательного выбора глюкозоснижающей терапии.

Применение метформина рекомендовано в качестве препарата первой линии при рСКФ > 30 мл/мин/1,73 м² с соответствующей корректировкой

дозы. При снижении $\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ метформин следует отменить, чтобы избежать риска лактатацидоза из-за его накопления. Следует понимать, что в настоящее время не доказаны преимущества метформина для снижения КВР, по отношению к риску его применение является нейтральным. Алгоритм снижения дозы метформина приведен на рис. 22.

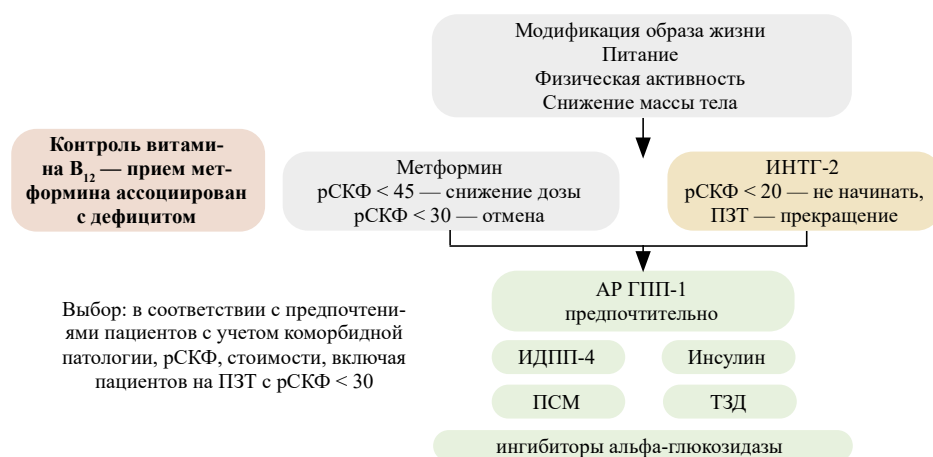


Рис. 21. Гликемический контроль при СД 2 и ХБП

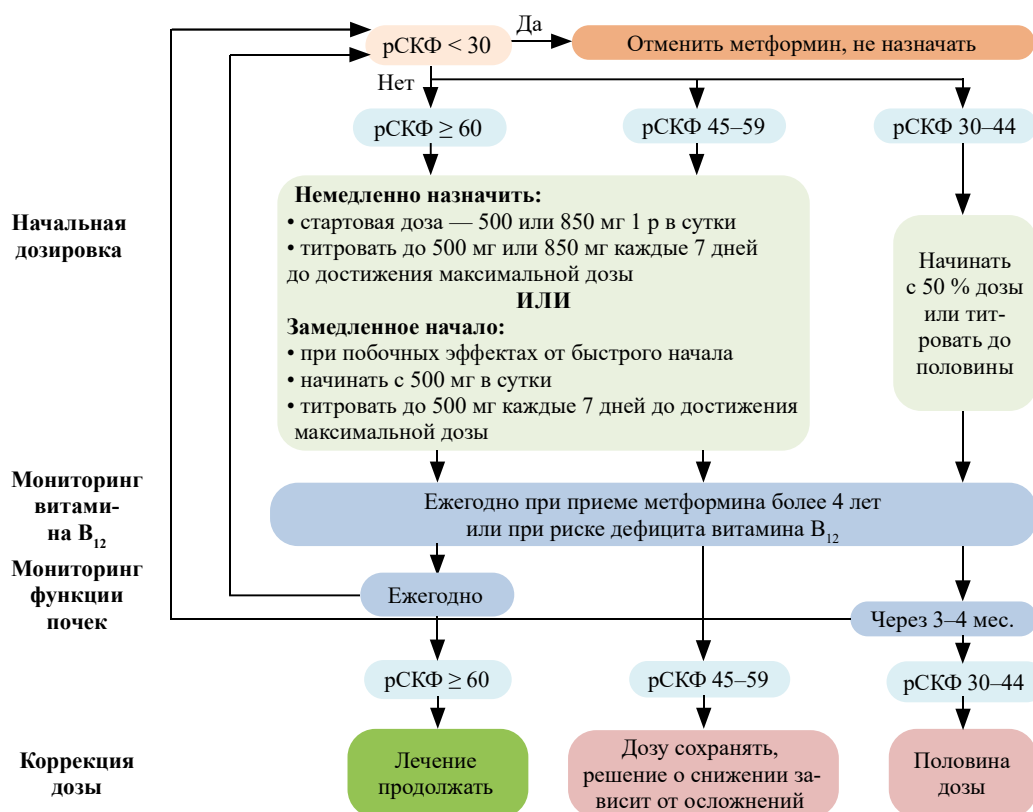


Рис. 22. Рекомендуемый подход к дозированию метформина с учетом функции почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022; 102(5S):S1–S127)

Для пациентов с СД 2 и ХБП С1–4 следует рассмотреть возможность применения препаратов из группы ИНТГ-2, показавших снижение риска прогрессирования ХБП и развития ССС независимо от уровня HbA1c или необходимости дополнительного снижения уровня глюкозы (предпочтительно дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин). Использование ИНТГ-2 обеспечивает снижение альбуминурии, замедление снижения рСКФ, снижение потребности в заместительной почечной терапии и снижение случаев смерти по причине патологии почек при хорошей переносимости [9]. Эти данные позволили экспертам KDIGO рекомендовать ИНТГ-2 в качестве альтернативы препарата первой линии для гликемического контроля (не рекомендовано начинать лечение при рСКФ < 20 мл/мин/1,73 м² и прекратить при инициации почечно-заместительной терапии) [6]. Аналогичные нефропротективные эффекты получены у пациентов с СД 1 [10]. Более того, ИНТГ-2 также замедляют прогрессирование ХБП у лиц без СД с различной степенью протеинурии, что позволяет предположить, что активация ИНТГ-2 участвует в патогенезе ХБП независимо от ее этиологии [11]. Снижение СКФ определяет необходимость коррекции дозы ИНТГ-2 (табл. 22).

Таблица 22

Дозировки ИНТГ-2 в зависимости от рСКФ

ИНТГ-2	Суточная доза	Дозирование в зависимости от рСКФ (мл/мин/1,73 м²)
Дапаглифлозин	5–10 мг	> 25
Эмпаглифлозин	10–25 мг	> 30 > 20 при наличии СН и сниженной ФВ
Канаглифлозин	100–300 мг	> 30

Лечение ИНТГ-2 не назначается пациентам с рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м². Снижение рСКФ на фоне лечения не является основанием для его прекращения. Следует понимать, что в этой ситуации глюкозоснижающий эффект минимизируется или исчезает, что требует коррекции терапии.

Хорошей стратегией, помогающей достичь целевых показателей гликемии у пациентов с ХБП, является использование АР ГПП-1. По результатам исследований, проведенных у пациентов с СД 2, установлено, что они безопасно улучшают гликемический контроль, приводят к снижению массы тела и риска ССЗ у пациентов с ХБП. Метаанализ исследований применения АР ГПП-1 (ликсисенатид, лираглутид, семаглутид, дулаглутид и др.) показал, что они снижают уровни альбуминурии при СД 2, при этом некоторые АР ГПП-1 снижают МАСЕ у пациентов с имеющимися ССЗ или с высоким риском ССЗ. При этом снижение относительного риска МАСЕ является практически одинаковым у пациентов как со сниженной рСКФ, так и с нормальной [12, 13].

Альтернативой АР ГПП-1 при ХБП являются иДПП-4. В исследовании показано, что линаглиптин безопасно снижает HbA1c у пациентов с СД 2 и ХБП, но не снижает риск ССЗ или прогрессии ХБП [14].

Проведенный метаанализ сравнения влияния иДПП-4 и ИНТГ-2 подтвердил отсутствие нефропротективного эффекта у иДПП-4 [15].

При недостижении целевых показателей гликемического контроля с помощью вышеуказанных ЛС следует рассмотреть назначение тиазолидиндионов, производных сульфонилмочевины, ингибиторов альфа-глюкозидазы или инсулинотерапии. В реальной клинической практике могут быть использованы производные сульфонилмочевины (ограничения приведены в табл. 23) и инсулинотерапия.

Таблица 23

Возможности применения производных сульфонилмочевины при ХБП

ЛС	Использование разрешено при ХБП
Глибенкламид	С 1–2
Гликлазид, Гликвидон, Глимепирид	С 1–4

Инсулинотерапия может быть использована в любой стадии ХБП, но этот подход сопряжен с повышением риска гипогликемий, и поэтому назначение инсулинотерапии при ХБП должно быть осуществлено с учетом показаний. С другой стороны, инициация инсулинотерапии требует усиленного контроля гликемии для предотвращения риска эпизодов гипогликемии. Резюме рекомендаций по инсулинотерапии, представленных в рекомендациях ABC Renal Association, включает:

- оптимизацию гликемического контроля при низком уровне гипогликемии;
- возрастание потребности в дозе инсулина на ранних стадиях ХБП вследствие развития инсулинорезистентности;
- снижение потребности в инсулине при ХБП 3b:
- необходимость регулярного контроля гликемии;
- рассмотрение вопроса об использовании однократного введения базисного инсулина при использовании базис-болюсного режима;
- предпочтительное использование аналогов инсулина [16].

Контроль гемодинамики

Аксиомой является факт связи снижения АД, риска ССЗ и степени прогрессии ХБП у пациентов с СД. Понимание гемодинамической теории прогрессии ДН предопределяет использование препаратов, оказывающих влияние на ангиотензин II — фактор констрикции выносящей почечной артериолы. В качестве целевых показателей АД указано достижение его уровня < 130/80 мм рт. ст.

Препаратами первой линии при ДН являются иАПФ или БРА, назначаемые не только при повышении АД, но и при появлении микроальбуминурии без АГ. Блокирование РААС с помощью иАПФ или БРА предотвращает прогрессию ХБП у пациентов с СД на стадии микроальбуминурии и при явной ДН, поэтому эти ингибиторы РААС рекомендуются пациентам с СД, как только клинически диагностирована ХБП [17].

Однако объединение БРА с иАПФ не рекомендуется, поскольку крупные исследования выявили повышенный риск гиперкалиемии и острого повреждения почек без очевидных дополнительных преимуществ такой «двойной блокады» в отношении риска почечной недостаточности или ССЗ.

Достижение целевых показателей АД при использовании только блокаторов РААС не всегда возможно, поэтому допустимо использование гипотензивных препаратов других групп, включая диуретики, блокаторы кальциевых каналов. В качестве последних ступеней терапии АГ следует рассматривать β -блокаторы, α -блокаторы и препараты центрального действия. Все метаболические эффекты β -блокаторов связаны с блокадой β_2 -адренорецепторов и в меньшей степени выражены у селективных препаратов этой группы. Однако селективность носит дозозависимый характер и исчезает при назначении больших доз β_1 -селективных средств.

АМКР, а именно нестероидный агонист финеренон, продемонстрировал хороший потенциал снижения АД и альбуминурии у пациентов с ХБП. АМКР оказывают влияние на воспаление и фиброз; вызывают уменьшение выраженности клубочкового и канальцевого склероза; улучшают функцию почек посредством влияния на АГ, маркеры воспаления и оксидативный стресс; уменьшают риски гиперкалиемии.

Эффективность и безопасность финеренона у пациентов с СД 2 и ХБП оценена в исследованиях FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD. В рамках этих исследований было показано, что применение финеренона на фоне использования максимальных доз иАПФ или БРА приводит к снижению риска почечной недостаточности, комбинированного сердечно-сосудистого исхода, сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта или госпитализации по поводу СН [18, 19]. В случае применения максимально переносимых доз иАПФ или БРА добавление финеренона в схему лечения показано при $\text{pСКФ} > 25$ мл/мин/1,73 м² и отсутствии гиперкалиемии [4].

Подытоживая вышеизложенное, следует подчеркнуть, что несколько препаратов, разработанных для управления риском ССЗ или гипергликемией, снижают риск прогрессирования ХБП и КВР. К ним относятся иАПФ, БРА, ИНТГ-2 и АМКР финеренон.

Одновременное назначение ИНТГ-2 и иАПФ или БРА снижает риск почечной недостаточности и госпитализации из-за СН у пациентов с ХБП и СД 2. Плацебо-контролируемые исследования CREDENCE, DAPA-CKD и

EMPA-KIDNEY показали, что снижение относительного риска для прогрессирования заболевания почек не зависело от исходной рСКФ. При этом в исследовании EMPA-KIDNEY были получены данные о явных преимуществах у пациентов с рСКФ 20–30 мл/мин/1,73 м². Исследование EMPA-KIDNEY включало 254 пациента с рСКФ < 20 мл/мин/1,73 м², которые получали ИНТГ-2 до старта заместительной почечной терапии.

Поскольку пациенты со сниженной рСКФ имеют самый высокий абсолютный риск прогрессирования заболевания почек, результаты исследования свидетельствуют о необходимости применения ИНТГ-2 у пациентов с ХБП по крайней мере до достижения рСКФ 20 мл/мин/1,73 м², с продолжением использования до тех пор, пока не возникнет необходимость в заместительной почечной терапии. Метаанализ всех крупных исследований ИНТГ-2 показал, что их преимущества в отношении риска госпитализации из-за СН или смерти от ССЗ не зависят от рСКФ [20].

Информация о безопасности и эффективности комбинирования АМКР с ИНТГ-2 при ХБП ограничена (была назначена ~ 4 % участников исследования FIDELIO-DKD, ~ 8 % — FIGARO-DKD, ~ 5 % — DAPA-CKD). Анализы подгрупп, учитывающие совместное назначение АМКР и ИНТГ-2, показывают, что их совместное использование не изменяет результаты безопасности [17, 21].

Поскольку АМКР вызывают гиперкалиемию, в РКИ FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD были исключены пациенты с уровнем калия > 4,8 ммоль/л. Тем не менее, основной проблемой безопасности использования АМКР оказалась гиперкалиемия (14 против 6,9 % в группе плацебо). Однако совокупная частота прекращения лечения финереноном из-за развившейся гиперкалиемии была низкой (1,7 против 0,6 % в группе плацебо). Сочетание ингибиторов РААС и ИНТГ-2 не сопровождалось увеличением гиперкалиемии, что позволило выдвинуть гипотезу, что ИНТГ-2 снижают риск тяжелой гиперкалиемии. Это позволяет расценивать эффекты АМКР и ИНТГ-2 как комплементарные [22].

На основании приведенных фактов АМКР финеренон рекомендуется в дополнение к ингибитору РААС у пациентов с СД 2 и рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м² с UACR ≥ 34 мг/ммоль (≥ 300 мг/г) или рСКФ 25–60 мл/мин/1,73 м² и UACR ≥ 3 мг/ммоль (≥ 30 мг/г) с обязательным мониторингом калия и коррекцией лечения.

Гиполипидемическая терапия

Терапия на основе статинов снижает риск основных летальных АСКВЗ (коронарной смерти, нефатального ИМ, ишемического инсульта и коронарной реваскуляризации) у пациентов с ХБП, но не замедляет прогрессирование ХБП. Исследования по оценке использования, объединенные в совмест-

ных метаанализах, показывают тенденцию к меньшему относительному снижению ХС ЛПНП при основных атеросклеротических событиях по мере снижения рСКФ, с неопределенностью относительно преимуществ среди пациентов на диализе [23]. Уменьшение эффекта статинов при снижении рСКФ подразумевает, что для достижения максимального эффекта требуются более интенсивные режимы назначения с достижением максимально возможного безопасного снижения ХС ЛПНП.

Четыре крупных исследования с участием пациентов с ХБП подтвердили безопасность интенсивного снижения ХС ЛПНП при назначении статинов (аторвастатин, розувастатин, флувастатин) или при сочетании умеренной дозы симвастатина с эзетимибом.

В настоящее время не существует специализированного крупномасштабного исследования ингибитора PCSK9 у пациентов с ХБП. Однако анализ подгрупп по стадиям ХБП из исследования FOURIER, в котором применялся ингибитор PCSK9 эволокумаб, показал, что его эффект по снижению ХС ЛПНП сохранялся у пациентов с ХБП 3. При этом преимущества в отношении атеросклеротических событий не менялись в зависимости от исходной рСКФ [17].

Для пациентов с СД рекомендуется поддерживать уровень ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л у лиц с высоким КВР, менее 1,4 ммоль/л с очень высоким КВР. В реальной практике статины и их комбинация с эзетимибом являются методом выбора, снижая общий холестерин, триглицериды и несколько повышая ЛПВП. При рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² дозировка аторвастатина и правастатина не изменяется, а дозы других статинов рекомендуется снижать в 2–3 раза.

Антитромботическая терапия и инвазивные стратегии в лечении атеросклеротических кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек

Низкие дозы АСК (75–100 мг в сутки) показаны пациентам с СД и/или ХБП и АСКВЗ. При первичной профилактике АСКВЗ при СД 2 преимущества и риски низких доз АСК могут быть тонко сбалансированы.

ХБП связана как с повышенным риском АСКВЗ, так и с риском кровотечения, поэтому чистые эффекты низких доз АСК (75 мг 1 раз в сутки) при ХБП (ХБП С3–4 или С1–2 с альбуминурией) без АСКВЗ были изучены в большом открытом исследовании АТТАСК (Aspirin to target arterial events in chronic kidney disease) [24]. Чистая польза от низких доз ривароксабана (2,5 мг два раза в сутки) в отношении атеротромботического риска по сравнению с риском кровотечения также изучается в крупном плацебо-контролируемом исследовании TRACK (Treatment of Cardiovascular Disease With Low Dose Rivaroxaban in Advanced Chronic Kidney Disease).

Инвазивные и медикаментозные стратегии лечения стабильной умеренной или тяжелой ИБС при ХБП были оценены в исследовании ISCHEMIA-CKD, в котором 57 % участников были пациенты с СД. Исследование проводилось параллельно с большим исследованием ISCHEMIA. В исследовании ISCHEMIA-CKD не были воспроизведены антиангинальные преимущества инвазивной стратегии, зарегистрированные в ISCHEMIA, но такие преимущества не следует исключать из-за более низкой мощности исследования. Пациенты с острым ИМ, нестабильной ИБС или неприемлемыми уровнями стенокардии были исключены из обоих исследований. Это означает, что оптимальное лечение таких состояний у пациентов с ХБП все еще может включать интенсивную стратегию.

Коррекция анемии

Взаимосвязь анемии и нарушения функции почек основана на понимании факта, что эритропоэтин, продуцируемый почкой, является физиологическим регулятором продукции и жизненного цикла эритроцитов. Дефицит гемоглобина приводит к нарушениям функции эндотелия и усугублению альбуминурии. Доказано негативное влияние анемии на КВР (повышается риск смертности и летальности) и качество жизни. Патологические механизмы, инициированные анемией, приводят к формированию кардиоренального синдрома, сопровождающегося задержкой жидкости и усугублением проявлений гемодинамических нарушений и СН. В ретроспективном когортном исследовании 6718 пациентов с СД распространенность анемии составила 20 %. Наличие анемии, с ХБП или без нее, связано с двух-трехкратным увеличением риска смерти по сравнению со взрослыми, у которых нет ни одного из этих состояний, что позволяет предположить, что анемия может быть сильным предиктором смерти среди взрослых с диабетом [25].

Целевые значения гемоглобина у пациентов с ХБП — 110–120 г/л. При выявлении анемии необходимо проведение коррекции: назначение препарата эритропоэтина и препарата железа для обеспечения адекватного уровня ферритина > 100 нг/мл и связывания железа > 20 %. Поддержание целевых уровней гемоглобина приводит к замедлению прогрессии снижения функции почек [26].

В то же время, по мнению экспертов ESC, у пациентов с СД 2 и ХБП коррекция почечной анемии улучшает качество жизни, не снижает риск ССЗ, но может увеличить риск инсульта [17].

Коррекция минеральных и костных нарушений

При почечной недостаточности ($\text{pСКФ} < 60$ мл/мин) начинают развиваться и прогрессировать нарушения фосфорно-кальциевого обмена, метаболизма, витамина D и паратормона, в результате чего развиваются мине-

ральные и костные нарушения, ассоциированные с ХБП (МКН-ХБП). Это универсальный процесс, имеющий место при почечной недостаточности любой этиологии, в том числе и при ДН. МКН-ХБП повышает сердечно-сосудистый риск, поскольку приводит к кальцификации атеросклеротических бляшек и интима-медиа сосудов, что увеличивает их жесткость.

Уровень сывороточного фосфата может повышаться при прогрессирующей ХБП (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) и связан с повышенным риском ССЗ. Снижение уровня фосфата, контроль паратиреоидного гормона и поддержание нормального уровня кальция являются обычной практикой в нефрологии, несмотря на отсутствие окончательных доказательств того, что это изменяет риск ССЗ. Наиболее изученными и рекомендуемыми для применения в клинической практике являются мероприятия, направленные на нормализацию уровня фосфора, кальция и паратиреоидного гормона (ПТГ).

Диагностику МКН-ХБП целесообразно начинать у пациентов с ХБП 3 (рСКФ < 60 мл/мин); у пациентов со снижением рСКФ менее 35 мл/мин скрининг МКН-ХБП является обязательной процедурой.

Лечебная тактика включает:

- соблюдение гипофосфатной диеты;
- прием фосфат-связывающих препаратов: Са-содержащих (чаще всего кальция карбонат — при гипо- и нормокальциемии) и не содержащих кальций (севеламера гидрохлорид, лантана карбонат — при гиперкальциемии);
- назначение различных форм и производных витамина D: кальцитриола (чаще всего), холекальциферола, альфакальцидола, парикальцитола, максакальцитола;
- назначение кальцимиметиков, селективно воздействующих на кальций-чувствительные рецепторы (цинакальцет, этелькальцетид);
- паратиреоидэктомию [27, 28].

Важно понимать, что при назначении кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов, а также препаратов витамина D может развиваться гиперкальциемия, которая является независимым фактором сосудистой кальцификации, так же как и гиперфосфатемия.

Эксперты ESC рекомендуют обратиться за консультацией к нефрологу для лечения повышенного уровня сывороточного фосфата (> 1,5 ммоль/л) или других признаков минеральных и костных нарушений, ассоциированных с ХБП [17].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *ISN–Global Kidney Health Atlas*. – URL: www.theisn.org/global-atlas.
2. *National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification (2002)*. – URL: http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/toc.html.

3. *KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* // *Kidney International*. – 2024. – № 105 (Suppl. 4S). – P. 117–314.
4. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом* / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова // *Сахарный диабет*. – 2023. – Т. 26, № 2S. – С. 1–157.
5. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease* // *Kidney Int*. – 2022. – Vol. 102, № 5S. – P. 1–127.
6. *Hallan, S. I. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure* / S. I. Hallan, S. R. Orth // *Kidney Int*. – 2011. – Vol. 80, № 5. – P. 516–523.
7. *King, P. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes* / P. King, I. Peacock, R. Donnelly // *Br J. Clin Pharmacol*. – 1999. – Vol. 48, № 5. – P. 643–648.
8. *Risk Assessment of Kidney Disease Progression and Efficacy of SGLT2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes* / F. A. Moura, D. David [et al.] // *Diabetes Care*. – 2023. – Vol. 46, № 10. – P. 1807–1815.
9. *Petrie, J. R. SGLT2 inhibitors and renal complications in type 1 diabetes* / J. R. Petrie // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2020. – Vol. 8, № 10. – P. 803–805.
10. *SGLT2 Inhibitors in Diabetic and Non-Diabetic Chronic Kidney Disease* / M. A. Podestà, G. Sabiu, A. Galassi [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, № 2. – P. 279.
11. *Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials* / N. Sattar, M. M. Lee, S. L. Kristensen [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2021. – № 9. – P. 653–662.
12. *Comparison of effects of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with/without albuminuria: A systematic review and network meta-analysis* / Y. Kawai, K. Uneda, T. Yamada [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2022. – № 183. – P. 109–146.
13. *Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial* / J. Rosenstock, S. E. Kahn, O. E. Johansen [et al.] // *JAMA*. – 2019. – № 322. – P. 1155–1166.
14. *Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study* / B. Pasternak, V. Wintzell, M. Melbye [et al.] // *BMJ*. – 2020. – № 369. – m1186.
15. *Clinical practice guidelines for management of hyperglycaemia in adults with diabetic kidney disease* / J. Karalliedde, P. Winocour, T. A. Chowdhury [et al.] // *Diabet Med*. – 2022. – Vol. 39, № 4. – P. e14769.
16. *ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes* / N. Marx, M. Federici, K. Schütt [et al.] // *Eur Heart J*. – 2023. – Vol. 44, № 39. – P. 4043–4140.
17. *FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes* / G. L. Bakris, R. Agarwal, S. D. Anker [et al.] // *N E J M*. – 2020. – Vol. 383, № 23. – P. 2219–2229.
18. *FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes* / B. Pitt, G. Filippatos, R. Agarwal [et al.] // *N E J M*. – 2021. – Vol. 385, № 24. – P. 2252–2263.
19. *Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium*

glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials // *Lancet*. – 2022. – Vol. 400, № 10365. – P. 1788–1801.

20. *FIGARO-DKD* Investigators. Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial / G. Filippatos, S. D. Anker, R. Agarwal [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 145, № 6. – P. 437–447.

21. *FIDELIO-DKD* Investigators. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial / G. Filippatos, B. Pitt, R. Agarwal [et al.] // *Eur J. Heart Fail.* – 2022. – Vol. 24, № 6. – P. 996–1005.

22. *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials / W. G. Herrington, J. Emberson, B. Mihaylova [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2016. – Vol. 4, № 10. – P. 829–839.

23. *Aspirin to target arterial events in chronic kidney disease (ATTACK): study protocol for a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded endpoint, parallel group trial of low-dose aspirin vs. standard care for the primary prevention of cardiovascular disease in people with chronic kidney disease* / H. Gallagher, J. Dumbleton, T. Maishman [et al.] // *Trials*. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 331.

24. *Prevalence of anemia and associated All-Cause mortality among adults with Diabetes: The role of chronic kidney disease* / A. K. Koyama, E. Lundeen, K. McKeever Bullard, M. E. Pavkov // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2023. – № 200. – P. 110695.

25. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease* // *Kidney International Supplements*. – 2012. – № 2. – P. 280.

26. *KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for The Diagnosis, Evaluation, Prevention, And Treatment of Chronic Kidney Disease — Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)* // *Kidney International Supplements*. – 2017. – № 7. – P. 1–59.

27. *Карлович, Н. В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек : монография* / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт. – Минск : БГМУ, 2021. – 177 с.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1-ГО ТИПА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА

КВР у пациентов с СД 1 выше, чем у лиц без СД, несмотря на успехи в оптимизации гликемического контроля. У пациентов с СД 1 отмечено трехкратное увеличение смертности по сравнению с общей популяцией, что приводит к сокращению ожидаемой продолжительности жизни на 11 лет. Смертность от ССЗ составляет 30–44 % всех смертей у пациентов с СД 1 [1].

В проспективном исследовании DCCT оценено влияние стратегии интенсивного снижения уровня глюкозы на развитие микрососудистых осложнений у пациентов с СД 1, а также на частоту макрососудистых событий при длительном наблюдении. Показано, что интенсивная инсулинотерапия, продолжавшаяся в среднем более 6,5 лет, вдвое снизила частоту и прогресси-

рование микрососудистых осложнений, что было связано со значительным снижением HbA1c по сравнению с традиционной терапией [2]. В результате 17-летнего наблюдения у > 90 % пациентов риск ССЗ в группе интенсивного лечения был снижен на 42 %, а снижение HbA1c в течение первых 6,5 лет было достоверно связано со снижением риска ССЗ.

После этих результатов было начато исследование EDIC в качестве последующего наблюдения для изучения долгосрочных эффектов первоначальных вмешательств DCCT на ССС и прогрессирующие микроангиопатии. Более 90 процентов участников исследования DCCT наблюдались в течение более 30 лет, что позволило сделать следующие выводы:

- гипергликемия является основным модифицируемым фактором риска поздних осложнений при СД 1;
- близкий к нормальному контроль уровня глюкозы снижает частоту и прогрессирование микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии и нейропатии);
- интенсивная терапия диабета снижает ССЗ при СД 1.

Также при анализе результатов исследования EDIC было показано, что корректировка традиционных факторов риска ССЗ составляет лишь ~ 50 % кардиозащитного эффекта улучшенного метаболического контроля. Около 40 % кардиозащитного эффекта остается для HbA1c или повышенных концентраций глюкозы [3].

В ходе анализа Шведского национального регистра диабета было оценено прогностическое значение 17 факторов риска смерти, острого ИМ или инсульта. Из 32 611 пациентов с СД 1 5,5 % умерли в течение 10,4 лет. Наиболее сильными предикторами смерти и конечных точек ССЗ были HbA1c, альбуминурия, длительность СД, САД и концентрация ХС ЛПНП [4].

Таким образом, снижение риска ССЗ у пациентов с СД 1 связано как со снижением HbA1c, так и с контролем других классических факторов риска ССЗ, включая АД и ХС ЛПНП.

Цели гликемического контроля при сахарном диабете 1-го типа

Для большинства взрослых с СД 1 в совместных консенсусных рекомендациях ADA и EASD рекомендуются следующие целевые значения контроля глюкозы: HbA1c < 7,0 %; препрандиальный уровень глюкозы — 4,4–7,2 ммоль/л; и постпрандиальный уровень глюкозы через 1–2 ч — < 10,0 ммоль/л. Указывается на необходимость минимизации гипогликемии, особенно у пациентов с ССЗ [5].

Достижения в технологиях гликемического контроля СД открыли новую эру в клинической практике — использование непрерывного мониторинга глюкозы в настоящее время стало широко распространенным. Непрерывный

мониторинг глюкозы способен значительно улучшить гликемический контроль при СД 1, предоставляя более подробную информацию о динамике гликемии, а также вводя новые параметры контроля, включая время в целевом диапазоне гликемии и вариабельность гликемии [6, 7]. Доказано, что высокая вариабельность гликемии и уменьшение времени в целевом диапазоне оказывают негативное влияние на прогноз [8, 9]. Приведенные факты определяют актуальность внедрения новых технологий в стратегию управления СД 1 с учетом пожеланий и возможностей пациента с СД 1.

ОЦЕНКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА

Для определения целей лечения и пороговых значений других факторов риска ССЗ критическим вопросом является прогнозирование риска ССЗ у пациентов с СД 1 без диагностированных ССЗ. Определение риска АСКВЗ у пациентов с СД 1 изучено меньше, чем у пациентов с СД 2.

В 2011 г. по результатам анализа данных 3661 пациента из Шведского национального регистра диабета предложена 5-летняя модель риска ССЗ для использования у пациентов с СД 1. Предложена высокоэффективная модель оценки риска ССЗ при СД 1, но эта модель прошла внешнюю валидацию только в течение 5 лет. Показано, что возраст начала и продолжительность СД 1 являются определяющими при оценке риска ССЗ: у пациентов, заболевших СД 1 в раннем возрасте, наблюдается повышенная заболеваемость ССЗ, а смертность пациентов, заболевших в возрасте до 10 лет, была достоверно выше по сравнению с пациентами в возрасте 26–30 лет на момент постановки диагноза [10, 11]. Эта концепция была подтверждена исследованием «Питтсбургская эпидемиология осложнений диабета» (EDC), которое показало, что продолжительность СД 1 является независимым фактором риска МАСЕ. При этом исследование подчеркнуло необходимость учитывать несколько других факторов риска, связанных с лечением СД 1, включая гликемический контроль, потребность в инсулине, курение, сердечную автономную нейропатию, иммунную дисфункцию и инсулинорезистентность.

В настоящее время на основе Шотландского/Шведского реестра диабета разработан 10-летний инструмент прогнозирования риска АСКВЗ, который подтвердил свою эффективность в обеспечении индивидуального прогноза риска АСКВЗ у пациентов с СД 1 (доступен по ссылке <https://diabepi.shinyapps.io/cvdrisk/>).

Для оценки риска используются 13 предикторов КВР:

- стаж диабета;
- возраст;
- пол;

- курение;
- квантиль индекса множественной депривации (лишения) — градируется от 1 до 5, 1 — максимальная депривация;
- средний показатель HbA1c за последние 5 лет;
- HbA1c;
- pСКФ;
- соотношение общего холестерина к ХС ЛПВП;
- масса тела;
- рост;
- ИМТ;
- САД [12].

Индекс множественной депривации Шотландии (SIMD) — официальный инструмент правительства Шотландии — объединяет семь различных аспектов депривации: доход; занятость; здоровье; образование, навыки и обучение; территориальный доступ к услугам; преступность; жилье [13].

УПРАВЛЕНИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА

В настоящее время нет доказательств, что уменьшение риска ССЗ путем снижения таких факторов, как ХС ЛПНП или АД, отличается у пациентов с СД 1 или СД 2. Однако рекомендации даются с учетом того, что в большинстве исследований сердечно-сосудистых исходов в отношении липидов, АД, антиагрегантных средств и антикоагулянтов пациенты с СД 1 исключались или набирались в небольшие группы.

Физическая нагрузка

Данные о влиянии физической нагрузки на риски ССЗ при СД 1 неубедительны. Один из доступных метаанализов демонстрирует, что тренировки не привели к последовательным изменениям ИМТ, АД, триглицеридов, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, но были связаны с улучшением гликемического контроля (снижение суточной дозы инсулина и HbA1c) и аэробной подготовки [14].

Снижение уровня липидов

Статины остаются краеугольным камнем лечения, направленного на снижение уровня липидов. У пациентов с СД 1 раннее начало приема статинов в более молодом возрасте показано при длительном стаже заболевания, при наличии двух дополнительных факторов риска ССЗ или микроальбуминурии. В метаанализ Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration были включены 1466 пациентов с СД 1. В результате было показано повышенное всасывание холестерина при СД 1 по сравнению с СД 2, что объясняет пользу

эзетимиба, который напрямую снижает всасывание холестерина, может снижать уровень ХС ЛПНП больше при СД 1, чем при СД 2. [15].

Статины следует назначить с целью снижения ХС ЛПНП и КВР всем пациентам с СД 1 старше 40 лет без предшествующей истории ССЗ. Пациентам в возрасте до 40 лет терапию статинами для снижения КВР назначают при наличии любого другого фактора риска ССЗ или микроваскулярного поражения органа-мишени, или 10-летнего риска ССЗ $\geq 10\%$ [16].

Артериальное давление и антиагрегантная терапия

Пациентам с СД 1 могут быть полезны строгие стратегии снижения АД. Недавний анализ исследования EDC у пациентов без установленной ИБС показал, что оптимальный порог АД, связанный со снижением риска ССЗ, составил 120/80 мм рт. ст. у молодых людей с СД 1, заболевших в детском возрасте. С учетом выявления повышенной распространенности АГ и артериальной жесткости у четверти пациентов с СД 1 рекомендуется рутинный амбулаторный мониторинг АД для выявления пациентов со скрытой АГ [1].

Антиагрегантные препараты могут быть полезны для лиц с СД 1 без симптоматических АССЗ, у которых есть по крайней мере один дополнительный основной фактор риска ССЗ.

Глюкозоснижающая терапия и средства для снижения уровня глюкозы помимо инсулина

Основа лечения СД 1 — адекватная заместительная терапия инсулином, которая должна соответствовать принятым принципам самостоятельного управления пациентами под контролем медицинского персонала [5].

АР ГПП-1 и ИНТГ-2 в настоящее время не показаны для СД 1.

Хотя АР ГПП-1 и ИНТГ-2 снижают риск ССЗ у пациентов с СД 2 в крупных РКИ сердечно-сосудистых исходов, такие данные отсутствуют для пациентов с СД 1. В то же время АР ГПП-1 продемонстрировали потенциал в снижении HbA1c и массы тела у пациентов с СД 1 в исследовании ADJUNCT ONE, однако были высказаны опасения по поводу увеличения частоты симптоматической гипогликемии и гипергликемии с кетозом.

Добавление ИНТГ-2 в более низкой, чем обычно, дозе к инсулиновой терапии при СД 1 может снизить изменчивость уровня глюкозы и облегчить контроль уровня глюкозы, тем самым снижая дозы инсулина и гипогликемию [17]. Однако кетоацидоз при более низких уровнях глюкозы, так называемый «эугликемический кетоацидоз» — потенциально смертельное осложнение. Он был зарегистрирован у 2–3 % пациентов с СД 1, принимающих ИНТГ-2 [18]. Второй аспект, который следует учитывать, — это потенциал использования ИНТГ-2 при СН и СД 1. Следует учитывать, что при недостижении компенсации риск кетоацидоза возрастает, поэтому использовать ИНТГ-2 надо с осторожностью.

Защита почек при сахарном диабете 1-го типа

Как и при СД 2, пациентам с СД 1 следует регулярно проходить скрининг на предмет заболеваний почек путем оценки рСКФ и альбуминурии (UACR предпочтительно утренней порции мочи). Блокада РААС предотвращает почечную недостаточность у пациентов с СД 1 и ДН, поэтому они рекомендуются пациентам с СД 1, как только поражение почек становится впервые клинически очевидным.

В недавнем анализе Шведского национального регистра СД было выявлено прогностическое значение 17 факторов риска смерти, острого ИМ или инсульта. В когорте 32 611 пациентов с СД 1 5,5 % умерли в течение 10,4 лет. Наиболее сильными предикторами смерти и конечных точек ССЗ были HbA1c, альбуминурия, длительность СД, САД и ХС ЛПНП. Таким образом, снижение риска ССЗ у пациентов с СД 1 связано как со снижением HbA1c, так и с контролем других классических факторов риска ССЗ, включая АД и ХС ЛПНП. В совместном консенсусном отчете ADA и EASD представлены целевые значения контроля глюкозы для большинства взрослых с СД 1: HbA1c < 53 ммоль/моль или < 7,0 %; препрандиальный уровень глюкозы 4,4–7,2 ммоль/л или 80–130 мг/дл; постпрандиальный уровень глюкозы через 1–2 ч после еды < 10,0 ммоль/л или < 180 мг/дл. Следует избегать гипогликемии, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для профилактики и лечения АСКВЗ и СН факторы риска (длительность диабета, ожирение/избыточный вес, АГ, дислипидемия, курение, семейный анамнез ранней ИБС, ХБП и наличие альбуминурии) ССЗ должны систематически оцениваться не реже одного раза в год у всех людей с диабетом. Модифицируемые аномальные факторы риска следует лечить.

Пациентам с СД 1 рекомендуется оптимизировать глюкозоснижающую терапию на основании результатов самоконтроля гликемии. Рекомендуется избегать эпизодов гипогликемии, особенно при установленном ССЗ.

Для оценки 10-летнего риска ССЗ рекомендуется использовать Шотландско-шведскую модель.

Обоснования для назначения ингибиторов РААС и статинов должны быть учтены и использованы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes / N. Marx, M. Federici, K. Schütt [et al.] // Eur Heart J. – 2023. – Vol. 44, № 39. – P. 4043–4140.

2. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus* / D. M. Nathan, S. Genuth, J. Lachin [et al.] // *N E J M.* – 1993. – № 329. – P. 977–986.
3. *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 39, № 5. – P. 686–693.
4. *Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus* / A. Rawshani, A. Rawshani, N. Sattar [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139, № 16. – P. 1900–1912.
5. *The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)* / R. I. G. Holt, J. H. DeVries, A. Hess-Fischl [et al.] // *Diabetologia.* – 2021. – Vol. 64, № 12. – P. 2609–2652.
6. *Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range* / T. Battelino, T. Danne, R. M. Bergenstal [et al.] // *Diabetes Care.* – 2019. – Vol. 42, № 8. – P. 1593–1603.
7. *Glucose management for exercise using continuous glucose monitoring (CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) systems in type 1 diabetes: position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) endorsed by JDRF and supported by the American Diabetes Association (ADA)* / O. Moser, M. C. Riddell, M. L. Eckstein [et al.] // *Pediatr Diabetes.* – 2020. – Vol. 21, № 8. – P. 1375–1393.
8. *Glucose variability: a new risk factor for cardiovascular disease* / M. Belli, A. Bellia, D. Sergi [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2023. – Vol. 60, № 10. – P. 1291–1299.
9. *Time in Range Is Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes* / J. Lu, X. Ma, Y. Shen [et al.] // *Diabetes Technol Ther.* – 2020. – Vol. 22, № 2. – P. 72–78.
10. *Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study* / A. Rawshani, N. Sattar, S. Franzén [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 392, № 10146. – P. 477–486.
11. *Prediction of First Cardiovascular Disease Event in Type 1 Diabetes Mellitus: The Steno Type 1 Risk Engine* / D. Vistisen, G. S. Andersen, C. S. Hansen [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133, № 11. – P. 1058–1066.
12. *Swedish National Diabetes Register and the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model in type 1 diabetes* / S. J. McGurnaghan, P. M. McKeigue, S. H. Read [et al.] // *Diabetologia.* – 2021. – Vol. 64, № 9. – P. 2001–2011.
13. *Scottish Executive The Scottish index of multiple deprivation (SIMD) 2004.* – URL: <http://www.scotland.gov.uk/stats/simd2004/>.
14. *Cardiovascular Health Benefits of Exercise Training in Persons Living with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis* / N. Wu, S. S. D. Bredin, Y. Guan [et al.] // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 253.
15. *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis* / P. M. Kearney, L. Blackwell, R. Collins [et al.] // *Lancet.* – 20082; Vol. 371, № 9607. – P. 117–1725.

16. *American Diabetes Association Professional Practice Committee; 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes–2024* // *Diabetes Care*. – 2024. – № 47 (Suppl. 1). – P. 179–218.

17. *ADJUNCT ONE Investigators. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes: The ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial* / C. Mathieu, B. Zinman, J. U. Hemmingsson [et al.] // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39, № 10. – P. 1702–1710.

18. *Chow, E. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors* / E. Chow, S. Clement, R. Garg // *BMJ Open Diabetes Research and Care*. – 2023. – № 11. – P. e003666.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Сахарный диабет и кардиоваскулярные риски	4
Диагностика сахарного диабета	7
Классификация сахарного диабета.....	10
Предиабет.....	11
Ведение сахарного диабета 2-го типа	16
Оценка кардиоваскулярного риска при сахарном диабете.....	17
Определение целевых показателей гликемии.....	18
Глюкозоснижающая терапия сахарного диабета 2-го типа.....	19
Заключение	30
Список использованной литературы.....	31
Артериальная гипертензия	35
Диагностика артериальной гипертензии	37
Целевые значения артериальной гипертензии при сахарном диабете....	39
Принципы риск-ориентированного подхода к лечению артериальной гипертензии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.....	40
Модификация образа жизни.....	40
Медикаментозная терапия артериальной гипертензии	42
Глюкозоснижающая терапия и артериальное давление	44
Список использованной литературы.....	44
Дислипидемия и сахарный диабет	46
Цели в лечении дислипидемии	47
Лечение дислипидемии	48
Статины	48
Эзетимиб	49
Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9)	49
Фибраты и другие препараты, снижающие уровень триглицеридов ...	50
Бемпедовая кислота.....	51
Заключение	51
Список использованной литературы.....	52
Сердечная недостаточность и сахарный диабет	54
Определение, патофизиология и эпидемиология сердечной недостаточности при сахарном диабете	54
Классификация хронической сердечной недостаточности.....	55

Клиническая картина, скрининг и диагностика.....	58
Лабораторные и инструментальные диагностические исследования....	58
Критерии диагностики.....	60
Лечение хронической сердечной недостаточности	61
Принципы немедикаментозного лечения хронической сердечной недостаточности	61
Фармакологическое лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка.....	62
Фармакологическое лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка.....	66
Фармакологическое лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка	66
Некоторые особенности глюкозоснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической сердечной недостаточностью	66
Список использованной литературы.....	69
Хронический коронарный синдром и сахарный диабет	71
Определение, патофизиология и эпидемиология хронического коронарного синдрома при сахарном диабете.....	71
Клиническая картина, скрининг и диагностика хронического коронарного синдрома	73
Лечение пациентов с хроническим коронарным синдромом и сахарным диабетом	78
Принципы немедикаментозного лечения.....	78
Контроль гликемии у пациентов с хроническим коронарным синдромом и сахарным диабетом	79
Фармакологическое лечение хронического коронарного синдрома у пациентов с сахарным диабетом	81
Список использованной литературы.....	86
Заболевания периферических артерий и сахарный диабет.....	87
Сахарный диабет и заболевания артерий нижних конечностей	88
Сахарный диабет, заболевания сонных артерий и аневризма аорты	94
Список использованной литературы.....	95
Хроническая болезнь почек	97
Определение хронической болезни почек, ее стадий, скрининг	97

Управление риском сердечно-сосудистых заболеваний и почечной недостаточности у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом.....	100
Модификация образа жизни.....	101
Гликемический контроль.....	102
Контроль гемодинамики.....	105
Гиполипидемическая терапия.....	107
Антитромботическая терапия и инвазивные стратегии в лечении атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек.....	108
Коррекция анемии.....	109
Коррекция минеральных и костных нарушений.....	109
Список использованной литературы.....	110
Сахарный диабет 1-го типа и сердечно-сосудистые заболевания.....	112
Сердечно-сосудистый риск при сахарном диабете 1-го типа.....	112
Цели гликемического контроля при сахарном диабете 1-го типа.....	113
Оценка сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете 1-го типа....	114
Управление сердечно-сосудистым риском при сахарном диабете 1-го типа.....	115
Физическая нагрузка.....	115
Снижение уровня липидов.....	115
Артериальное давление и антиагрегантная терапия.....	116
Глюкозоснижающая терапия и средства для снижения уровня глюкозы помимо инсулина.....	116
Защита почек при сахарном диабете 1-го типа.....	117
Заключение.....	117
Список использованной литературы.....	117

Учебное издание

Мохорт Татьяна Вячеславовна
Патеюк Ирина Васильевна
Шепелькевич Алла Петровна
Карлович Наталия Викторовна

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск И. В. Патеюк
Корректор Н. С. Кудрявцева
Компьютерная вёрстка М. Г. Лободы

Подписано в печать 27.03.26. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Марафон Бизнес».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 7,21. Уч.-изд. л. 7,16. Тираж 70 экз. Заказ 171.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.