

2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям

Рабочая группа по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC, EOK) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD, EACD)

Авторы/члены Рабочей группы: Francesco Cosentino* (Председатель EOK) (Швеция), Peter J. Grant* (Председатель EACD) (Великобритания), Victor Aboyans (Франция), Clifford J. Bailey¹ (Великобритания), Antonio Ceriello¹ (Италия), Victoria Delgado (Нидерланды), Massimo Federici¹ (Италия), Gerasimos Filippatos (Греция), Diederick E. Grobbee (Нидерланды), Tina Birgitte Hansen (Дания), Heikki V. Huikuri (Финляндия), Isabelle Johansson (Швеция), Peter Jüni (Канада), Maddalena Lettino (Италия), Nikolaus Marx (Германия), Linda G. Mellbin (Швеция), Carl J. Östgren (Швеция), Bianca Rocca (Италия), Marco Roffi (Швейцария), Naveed Sattar¹ (Великобритания), Petar M. Seferović (Сербия), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Paul Valensi (Франция), David C. Wheeler¹ (Великобритания).

Рецензенты: Massimo Francesco Piepoli (Координатор от ESC) (Италия), Kåre I. Birkeland¹ (Координатор от EASD) (Норвегия), Stamatis Adamopoulos (Греция), Ramzi Ajjan (Великобритания), Angelo Avogaro (Италия), Colin Baigent (Великобритания), Marianne Brodmann (Австрия), Héctor Bueno (Испания), Claudio Seconi (Италия), Ovidiu Chioncel (Румыния), Andrew Coats (Великобритания), Jean-Philippe Collet (Франция), Peter Collins (Великобритания), Bernard Cosyns (Бельгия), Carlo Di Mario (Италия), Miles Fisher¹ (United Kingdom), Donna Fitzsimons (Великобритания), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Dominique Hansen (Бельгия), Arno Hoes (Нидерланды), Richard I. G. Holt¹ (Великобритания), Philip Home¹ (Великобритания), Hugo A. Katus (Германия), Kamlesh Khunti (Великобритания), Michel Komajda (Франция), Ekaterini Lambrinou (Кипр), Ulf Landmesser (Германия), Basil S. Lewis (Израиль), Cecilia Linde (Швеция), Roberto Lorusso (Нидерланды), François Mach (Switzerland), Christian Mueller (Швейцария), Franz-Josef Neumann (Германия), Frederik Persson¹ (Дания), Steffen E. Petersen (Великобритания), Anna Sonia Petronio (Италия), Dimitrios J. Richter (Греция), Giuseppe M. C. Rosano (Италия/Великобритания), Peter Rossing¹ (Дания), Lars Rydén (Швеция), Evgeny Shlyakhto (Российская Федерация), Iain A. Simpson (Великобритания), Rhian M. Touyz (Великобритания), William Wijns (Ирландия), Matthias Wilhelm (Швейцария), Bryan Williams (Великобритания).

Формы раскрытия конфликта интересов для каждого эксперта, принимавшего участие в разработке Рекомендаций, доступны на сайте EOK www.escardio.org/guidelines

*Адреса для переписки: Francesco Cosentino, Cardiology Unit, Department of Medicine Solna, Karolinska Institute and Karolinska University Hospital, Solna, 171 76 Stockholm, Sweden. Tel: +46 8 517 72 245; Fax: +46 8 34 49 64, Email: francesco.cosentino@ki.se. Peter J. Grant, Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds/Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, LIGHT Laboratories, Clarendon Way, Leeds LS2 9JT, UK. Tel: +44 44 113 343 7721, Email: p.j.grant@leeds.ac.uk.

Комитет ESC по практическим руководствам, рецензенты из Национальных кардиологических обществ и Авторы/члены Рабочей группы: перечислены в Приложении.

¹ Представляет EASD.

Подразделения ESC, участвовавшие в разработке этого документа:

Ассоциации: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Советы: Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Hypertension.

Рабочие группы: Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Cardiovascular Surgery, Thrombosis.

Содержание данных Рекомендаций ESC было опубликовано только для личного и образовательного использования. Коммерческое использование не разрешено. Никакая часть Рекомендаций не может быть переведена или воспроизведена в любой форме без письменного разрешения ESC. Разрешение можно получить после подачи письменного запроса в издательство Oxford University Press, издателю European Heart Journal как стороне, уполномоченной выдавать такие разрешения от имени ESC (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC/EAS отражают точку зрения ESC и EAS и были подготовлены после тщательного изучения научных и медицинских данных, имеющих доказательную базу на момент публикации. ESC и EAS не несет ответственности в случае каких-либо противоречий, расхождений и/или двусмысленностей между Рекомендациями ESC/EAS и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными соответствующими органами общественного здравоохранения, в частности, в отношении правильного использования медицинских или терапевтических стратегий. Медицинские работники в полной мере могут применять Рекомендации ESC/EAS в клинической практике при принятии решений, а также при определении и осуществлении профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий; тем не менее, Рекомендации ESC/EAS никоим образом не отменяют личную ответственность медицинских работников в плане принятия соответствующих решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и при непосредственном взаимодействии с ним и/или в случае необходимости с попечителем пациента. Рекомендации ESC/EAS не освобождают медицинских работников от полного и тщательного изучения соответствующих официальных обновленных рекомендаций или руководств, выпущенных компетентными органами здравоохранения, необходимых чтобы вести каждого пациента с учетом научно обоснованных данных в соответствии со своими этическими и профессиональными обязательствами. В обязанности медицинского работника также входит проверка действующих правил и положений, касающихся лекарств и медицинских изделий, на момент их назначения.

©Европейское общество кардиологов 2019. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com.

Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3839.
doi:10.15829/1560-4071-2020-3839

Ключевые слова: рекомендации, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, сердечно-сосудистые заболевания, эпидемиология, факторы риска, профилактика, оценка сердечно-сосудистого риска, лечение пациентов, фармакологическое лечение, реваскуляризация, пациент-ориентированное оказание помощи.

Оригинальная публикация: European Heart Journal. 2020;41:255-323.
doi:10.1093/eurheartj/ehz486.

Рецензент: Бабенко А. Ю., д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, зав. НИЛ диабетологии, врач-эндокринолог высшей категории, зам. директора института Эндокринологии по учебной работе, ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России.

Адаптированный перевод на русский язык: Российское кардиологическое общество.



2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4):3839. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2020-3839

ment, patient management, pharmacological treatment, revascularization, patient-centred care.

Key words: Guidelines, diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, cardiovascular diseases, epidemiology, risk factors, prevention, cardiovascular risk assess-

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.....	105
1. Преамбула.....	106
2. Введение.....	108
3. Что нового в версии Рекомендаций 2019г?.....	109
4. Диагностика сахарного диабета и предиабета.....	111
5. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом и предиабетом.....	113
5.1. Сахарный диабет, предиабет и сердечно-сосудистый риск.....	113
5.2. Стратификация сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД.....	114
5.3. Стратификация сердечно-сосудистого риска у лиц с предиабетом.....	115
5.4. Клиническая оценка поражения сердечно-сосудистой системы.....	115
5.4.1. Биомаркеры.....	115
5.4.2. Электрокардиография.....	115
5.4.3. Визуализирующие методы.....	115
6. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом и предиабетом.....	118
6.1. Образ жизни.....	118
6.1.1. Диета.....	118
6.1.1.1. Углеводы.....	118
6.1.1.2. Жиры.....	118
6.1.1.3. Белки.....	119
6.1.1.4. Овощи, зелень, фрукты и цельнозерновые крупы.....	119
6.1.1.5. Употребление алкоголя.....	119
6.1.1.6. Кофе и чай.....	119
6.1.1.7. Витамины и макроэлементы.....	119
6.1.2. Физическая активность.....	119
6.1.3. Курение.....	119
6.2. Глюкоза.....	120
6.2.1. Целевые уровни гликемии.....	120
6.2.1.1. Дополнительные целевые уровни гликемии.....	120
6.2.1.2. Сахароснижающие препараты.....	121
6.2.3. Особые состояния.....	121
6.2.3.1. Гипогликемия.....	121
6.2.3.2. Мониторирование уровня глюкозы.....	121
6.3. Артериальное давление.....	122
6.3.1. Целевые уровни.....	122
6.3.2. Лечение АГ.....	122
6.3.2.1. Влияние модификации образа жизни и снижения массы тела.....	122
6.3.2.2. Медикаментозное лечение.....	123

6.3.2.3. Изменения АД на фоне применения сахароснижающих препаратов	123
6.4. Липиды	124
6.4.1. Гиполипидемические препараты	124
6.4.1.1. Статины	124
6.4.1.2. Эзетимиб	125
6.4.1.3. Ингибиторы PCSK9	125
6.4.1.4. Фибраты	125
6.5. Тромбоциты	126
6.5.1. Аспирин (ацетилсалициловая кислота)	126
6.5.1.1. Первичная профилактика	127
6.5.1.2. Вторичная профилактика	127
6.6. Многофакторный подход	128
6.6.1. Принципы многофакторного подхода	128
7. Лечение ишемической болезни сердца	129
7.1. Медикаментозное лечение	130
7.1.1. Эффекты интенсивного контроля гликемии	130
7.1.1.1. UKPDS	130
7.1.1.2. ACCORD, ADVANCE и VADT	130
7.1.1.3. DIGAMI 1 и 2	130
7.1.2. Сахароснижающие препараты: новые доказательства из исследований, оценивающих ССИ	131
7.1.2.1. Известные сахароснижающие препараты	131
7.1.2.1.1. Метформин	131
7.1.2.1.2. Препараты СМ и меглиниды	131
7.1.2.1.3. Ингибиторы альфа-глюкозидазы	131
7.1.2.1.4. Тиазолидиндионы	131
7.1.2.1.5. Инсулин	132
7.1.2.2. Новые пероральные сахароснижающие препараты	132
7.1.2.2.1. Ингибиторы ДПП-4	132
7.1.2.2.2. АрГПП-1	132
7.1.2.2.3. ИНГЛТ-2	134
7.1.2.3. Последствия исследований, оценивающих ССИ	136
7.1.3. Специфическая сердечно-сосудистая терапия	137
7.1.3.1. ББ	137
7.1.3.2. Блокаторы РААС	138
7.1.3.3. Гиполипидемические препараты	138
7.1.3.4. Нитраты и блокаторы кальциевых каналов	138
7.1.3.5. Другие антиангинальные препараты	138
7.1.3.6. Антитромбоцитарные и антитромботические препараты	138
7.1.3.6.1. Аспирин	138
7.1.3.6.2. Блокаторы рецепторов P2Y12	138
7.1.3.6.3. Новые пероральные антикоагулянты	139
7.1.3.6.4. Другие антикоагулянтные стратегии	139
7.2. Реваскуляризация	139
7.2.1. ЧКВ против АКШ	140
7.2.2. Дополнительные медикаментозные препараты	142
8. Сердечная недостаточность и сахарный диабет	143
8.1. Прогностическое значение сахарного диабета при сердечной недостаточности	144
8.2. Механизмы развития дисфункции ЛЖ при СД	144
8.3. Фенотипы дисфункции ЛЖ при СД	144
8.4. Лечение сердечной недостаточности при сахарном диабете	145
8.4.1. РААС и ингибиторы неприлизина	145
8.4.2. Бета-блокаторы	145
8.4.3. Ивабрадин	145
8.4.4. Дигоксин	145
8.4.5. Диуретики	145
8.4.6. Имплантируемые устройства и хирургические вмешательства	145
8.5. Влияние пероральных сахароснижающих препаратов на сердечную недостаточность	145
8.5.1. Метформин	145
8.5.2. Препараты СМ	145
8.5.3. Тиазолидиндионы	146
8.5.4. иДПП-4	146
8.5.5. арГПП-1	146
8.5.6. иНГЛТ-2	146
9. Нарушения ритма сердца: фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии и внезапная сердечная смерть	147
9.1. Фибрилляция предсердий	147
9.1.1. СД и риск развития инсульта при ФП	147
9.2. Желудочковые нарушения ритма и внезапная сердечная смерть	148

9.2.1. Желудочковая экстрасистолия и пароксизмальная желудочковая тахикардия	148
9.2.2. Устойчивые желудочковые нарушения ритма.....	148
9.2.3. ВСС при СД.....	148
10. Заболевания аорты и периферических артерий.....	149
10.1. Заболевания аорты	149
10.2. Заболевания артерий нижних конечностей.....	149
10.2.1. Эпидемиология и течение заболевания	149
10.2.2. Скрининг и диагностика	150
10.2.3. Лечение ЗАНК при СД.....	151
10.3. Атеросклеротическое заболевание сонных артерий.....	152
11. Хроническая болезнь почек при СД	153
11.1. Лечение	153
11.1.1. Контроль гликемии	153
11.1.2. Новые подходы к нефропротекции	154
12. Пациент-ориентированная помощь.....	155
12.1. Основные вопросы	155
13. Что делать и чего не делать: ключевые положения Рекомендаций	157
14. Приложение	160

Список сокращений и условных обозначений

АГ — артериальная гипертензия	ХКС — хронический коронарный синдром
АД — артериальное давление	ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
АКШ — аортокоронарное шунтирование	ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов	ХС не-ЛВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности
арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ББ — бета-адреноблокатор	ФВ — фракция выброса
БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II	ФП — фибрилляция предсердий
ВСС — внезапная сердечная смерть	ФР — факторы риска
вчТпТ — высокочувствительный тропонин Т	ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка	ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография
ДААТ — двойная антиагрегантная терапия	CHA ₂ DS ₂ -VASc — Хроническая сердечная недостаточность, Артериальная гипертензия, Возраст ≥75 лет (двойной балл), Сахарный диабет, Инсульт или транзиторная ишемическая атака (двойной балл), Заболевания сосудов, Возраст 65-74 года, Пол
ДАД — диастолическое артериальное давление	HbA _{1c} — гликированный гемоглобин
ДИ — доверительный интервал	MAC _{1c} — основное сердечно-сосудистое событие
ЖТ — желудочковая тахикардия	MACCE — крупные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные явления
ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей	NT-proBNP — N-концевой натрийуретический про-пептид
иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9-го типа
ИБС — ишемическая болезнь сердца	
идПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4	
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	
ИМ — инфаркт миокарда	
иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2	
КПР — комитет по практическим рекомендациям	
КА — коронарные артерии	ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
КТ — компьютерная томография	ESC/EOK — Европейского общества кардиологов
ЛЖ — левый желудочек	EASD/EACD — Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета
ЛКА — левая коронарная артерия	EACTS/EAKTX — Европейская ассоциация кардиоторакальной хирургии
МРТ — магнитно-резонансная томография	ADA — Американская диабетическая ассоциация
МСт — металлический стент без лекарственного покрытия	NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца
НГН — нарушение гликемии на тошак	
НОАК — новые (не антагонисты витамина К) пероральные антикоагулянты	
НТГ — нарушение толерантности к глюкозе	ACCORD — Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ОГТТ — оральная глюкозотолерантный тест	ACE — Acarbose Cardiovascular Evaluation
ОКС — острый коронарный синдром	ADDITION — Anglo-DanishDutch Study of Intensive Treatment In People with Screen Detected Diabetes in Primary Care
ОР — отношение рисков	ADVANCE — Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron Modified Release Controlled Evaluation
ОШ — отношение шансов	ART — Arterial Revascularization Trial
ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия	ASCEND — A Study of Cardiovascular Events iN Diabetes
ППИ — палец-плечевой индекс	ATLAS-ACS_TIMI 51 — Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome-TIMI 51
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система	BARI 2D — Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes
РКИ — рандомизированное клиническое исследование	BEST — Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease
рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации	CANVAS PROGRAM — Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study Program
САД — систолическое артериальное давление	CARDia — Coronary Artery Revascularization in Diabetes
СД — сахарный диабет	CARMELINA — Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus
СД1 — сахарный диабет 1 типа	CAROLINA — CARdiovascular Outcome Study of LINagliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes
СД2 — сахарный диабет 2 типа	CHARISMA — Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance
СМ — сульфонилмочевина	CHARM — Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
СМАД — суточное мониторирование артериального давления	COMPASS — Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies
СЛП — стент с лекарственным покрытием	CREDENCE — Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation trial
СН — сердечная недостаточность	CREDENCE — Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation
СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса	CREST — Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial
СНпрФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса	
СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса	
СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия	
СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором	
ССИ — сердечно-сосудистый исход	
ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание	
ССО — сердечно-сосудистое осложнение	
ССР — сердечно-сосудистый риск	
ССС — сердечно-сосудистое событие	
ТИА — транзиторная ишемическая атака	
ХБП — хроническая болезнь почек	

- DCCT/EDIC — Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study
- DECLARE-TIMI 58 — Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis In Myocardial Infarction
- DEVOTE — Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of cardiovascular Events
- DIAD — Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetics
- DIGAMI 2 — Diabetes Mellitus InsulinGlucose Infusion in Acute Myocardial Infarction 2
- Da Qing — Da Qing Diabetes Prevention Study
- DiRECT — Diabetes Remission Clinical Trial
- ELIXA — Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome
- EMPA-REG OUTCOME — Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Removing Excess Glucose
- EXAMINE — Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care
- EXCEL — Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization
- EXSCEL — Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering
- FIELD — Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
- FOURIER — Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk
- FREEDOM — Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus
- GAMI — Glucose Abnormalities in Myocardial Infarction
- HEART2D — Hyperglycemia and Its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus
- Harmony Outcomes — Albiglutide and CV outcomes in patients with type 2 DM and CVD
- IMPROVE-IT — Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
- J-DOIT3 — Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases
- LEADER — Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
- Look AHEAD — Action for Health in Diabetes
- NAVIGATOR — Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research
- ODYSSEY DM-INSULIN — Efficacy and Safety of Alirocumab in Insulin-treated Individuals with Type 1 or Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk
- ODYSSEY OUTCOMES — Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab
- ORIGIN — Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention
- PEGASUS-TIMI 54 — Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54
- PIONEER-6 — Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment 6 trial
- PREDIMED — Prevencion con Dieta Mediterranea
- PROactive — PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events
- REDUCE-IT — Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl -Intervention Trial
- REWIND — Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes
- SAVOR-TIMI 53 — Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus — thrombolysis in myocardial infarction 53
- SUSTAIN-6 — Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes
- SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery
- SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery
- TECOS — Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin
- TOSCA.IT — Thiazolidinediones Or Sulfonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial
- UKPDS — UK Prospective Diabetes Study
- VADT — Veterans Affairs Diabetes Trial

1. Преамбула

В Рекомендациях суммированы и проанализированы имеющиеся данные с целью предоставления специалистам сферы здравоохранения информации о лучших стратегиях лечения каждого отдельно взятого пациента при данном состоянии. Рекомендации и содержащаяся в них информация должны помочь в принятии решений специалистами сферы здравоохранения в рутинной практике. Однако окончательное решение, касающееся отдельно взятого пациента, должно приниматься специалистом (специалистами) сферы здравоохранения при обсуждении с пациентом и, при необходимости, с его/ее опекуном.

За последние годы Европейское общество кардиологов (ЕОК) и его партнеры, такие как Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (ЕАСД), а также другие общества и организации выпустили большое число рекомендаций. Учитывая влияние этих документов на клиническую практику, при разработке рекомендаций были установлены критерии качества, которые обеспечивают прозрачность всех указанных решений. Руководство по составлению и публикации Рекомендаций ЕОК доступно по ссылке (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Рекомендации ЕОК представляют офици-

альное мнение ЕОК по конкретной проблеме и регулярно обновляются.

ЕОК ведет целый ряд регистров, необходимых для оценки, выполнения диагностического и лечебного процессов, использования ресурсов и приверженности к Рекомендациям. Целью этих регистров является получение на основании данных, собираемых в рутинной практике, более полного представления о клинической практике в Европе и во всем мире.

Разработанные рекомендации и дополнительные обучающие материалы предоставляют информацию, отвечающую культурным и профессиональным запросам кардиологов и специалистов смежных специальностей. Получение высококачественных наблюдательных (обсервационных) данных через определенный промежуток времени после публикации Рекомендаций ЕОК позволит определить уровень внедрения Рекомендаций, прежде всего путем оценки ключевых конечных точек, определенных в Рекомендациях ЕОК, а также Образовательным комитетом и членами Рабочих групп.

Члены данной Рабочей группы отбирались ЕОК и ЕАСД, включая представителей из соответствующих Рабочих групп ЕОК, чтобы представлять собой профессионалов, осуществляющих медицинскую помощь пациентам с данной патологией. Выбранные эксперты в определенной области осуществили всеобъемлющий обзор опубликованных данных по диагностике, лечению и/или профилактике данного состояния в соответствии с требованиями Комитета по практическим рекомендациям (КПР) ЕОК (ESC Committee for Practice Guidelines — CPG). Было выполнено критическое исследование диагностических и лечебных процедур, включая соотношение риска и пользы. Была

включена оценка ожидаемых результатов для более крупных популяций при наличии таких данных. Уровень доказательности и мощность рекомендации по определенным вариантам лечения были взвешены и градуированы в соответствии с заранее определенными шкалами, как представлено в таблицах ниже.

Эксперты заполнили формы Декларации интереса, в которых раскрыты реальные или потенциальные источники конфликта интересов. Эти формы представлены в документе, который доступен на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). О любых изменениях в декларациях интереса, возникавших в процессе написания рекомендаций, информация была направлена председателям ЕОК и ЕАСД, и формы обновлялись. Рабочая группа получала полную финансовую поддержку от ЕОК и ЕАСД без вовлечения системы здравоохранения.

КПР ЕОК осуществляет надзор и координацию при подготовке новых Рекомендаций, разрабатываемых Рабочей группой, экспертными группами или согласительными комиссиями. КПР также отвечает за процесс одобрения данных Рекомендаций. Рекомендации ЕОК подвергаются подробному обзору со стороны КПР и внешних экспертов. После соответствующей редакции они одобряются всеми экспертами, входящими в состав Рабочей группы. Окончательный документ одобряется КПР для публикации в *European Heart Journal*. Рекомендации созданы после тщательного согласования научных и медицинских знаний и актуальных доказательств, полученных в настоящее время.

Задача разработки Рекомендаций ЕОК включает не только объединение самых последних исследований, но и создание обучающих инструментов и реа-

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Доказано, что данный вид лечения или диагностики полезен и эффективен .	Рекомендуется/ показан
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или мнения о пользе/эффективности данного вида лечения или диагностики.	
Класс IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности.	Целесообразно применять
Класс IIb	Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают пользу/эффективность данного вида лечения.	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики не полезен/не эффективен , а в некоторых случаях может быть вреден.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

лизирующих программ для рекомендаций. Для внедрения рекомендаций создаются краткие карманные издания, резюмирующие слайды, буклеты со значимыми идеями, электронные версии для использования с помощью электронных устройств (смартфоны и т.д.). Эти версии являются сокращенными, поэтому при необходимости следует обратиться к полнотекстовой версии, находящейся в свободном доступе на веб-сайте ЕОК, а также на сайте Европейского кардиологического журнала. ЕОК поощряет одобрение, выполнение перевода и внедрение Рекомендаций ЕОК Национальными обществами. Необходимы реализующие программы, т.к. показано, что применение клинических рекомендаций способно благоприятно повлиять на исход болезни.

Мы поощряем применение Рекомендаций специалистами в области медицины при принятии клинических решений, а также при выборе и внедрении профилактических, диагностических или лечебных стратегий. Однако Рекомендации никоим образом не отменяют индивидуальную ответственность специалистов при принятии соответствующих и точных решений при оценке состояния каждого пациента и при обсуждении данных решений с пациентом или, в случае необходимости, с его/ее опекуном. Также в зоне ответственности специалистов в сфере здравоохранения лежит контроль соответствия правилам и регуляторным документам назначения лекарств и медицинских устройств.

2. Введение

Это третья версия Рекомендаций, подготовленных ЕОК в сотрудничестве с ЕАСД с целью создания руководства по ведению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с сахарным диабетом (СД) или с риском развития СД. Предыдущая версия Рекомендаций была опубликована в *European Heart Journal* в 2013г. Период времени между выходом предыдущей версии и данного документа оказался относительно коротким, однако за это время наблюдался беспрецедентный рост объема доказательств, к которым могут обращаться специалисты сферы здравоохранения в повседневной практике. В частности, были представлены и опубликованы данные целого ряда исследований по оценке сердечно-сосудистой безопасности препаратов для лечения СД 2 типа (СД2), результаты которых, с одной стороны, выглядят обнадеживающе, а с другой, вводят в замешательство. Обнадеживающе, потому что до сих пор все последние проведенные исследования показали безопасность в отношении сердечно-сосудистых исходов (ССИ), но недавно несколько исследований впервые продемонстрировали благоприятное влияние на ССИ. В то же время эти данные омрачаются сведениями о различных побочных эффектах, которые вносят неясность в процесс принятия решений. Одной из наших задач является внесение ясности в эти данные.

С другой стороны, в целом изменения можно считать небольшими. Во всем мире распространенность СД продолжает расти, достигая 10% в общей популяции в таких странах, как Китай и Индия, которые сейчас принимают западный образ жизни. В 2017г оцениваемая распространенность СД2 составила ~60 млн среди взрослого населения Европы, при этом у половины диагноз не был установлен, а последствия данного заболевания на состояние сердечно-сосудистой системы у пациента и его потомков представляют сложную проблему здравоохранения, требующую решений на мировом уровне.

Эти высокие показатели дали основания предположить, что к 2045г СД2 будут болеть >600 млн людей во всем мире, и примерно у такого же числа людей разовьется предиабет [1]. Для стран с развивающейся экономикой эти показатели ставят серьезные вопросы, являются ли те лица, которые поддерживают экономический рост, подвержены риску развития СД2 и преждевременного летального исхода от ССЗ. Специфические вопросы, связанные с возрастом начала заболевания, ассоциации с полом, расовой принадлежностью, в т.ч. влияние СД2 на женщин (включая эпигенетические факторы и влияние *in utero* на развитие неинфекционных заболеваний), сохраняют свое значение и требуют дальнейшего исследования. Наконец, влияние увеличивающегося возраста и коморбидной патологии указывает на необходимость индивидуализированного подхода к управлению рисками с тем, что пациент выполняет важнейшую роль в контроле собственного состояния здоровья.

Данные Рекомендации делают акцент на существующих данных о возможных методах профилактики и лечения сердечно-сосудистых последствий/осложнений СД. Мы уделили внимание последней информации, появившейся в течение последних 5-6 лет, с целью разработки краткого, обобщающего документа. При необходимости более детальной информации по отдельным вопросам, обсуждаемым в данных Рекомендациях, можно обратиться к разнообразным специализированным Рекомендациям других организаций, таких как ЕОК и Американская диабетическая ассоциация (ADA).

Для нас участие в руководстве по созданию данных Рекомендаций и работа вместе с признанными экспертами в данной области стали большой честью. Мы бы хотели выразить благодарность всем членам Рабочей группы, уделившим свое свободное время экспертизе, рецензентам, внесшим существенный вклад в финальную версию рукописи, комитетам ЕОК и ЕАСД, контролировавшим весь проект. Наконец, мы выражаем признательность командам по работе над Рекомендациями Европейского дома сердца, в частности, Веронике Дин, Натали Камерон, Катрин Деспре и Лецитии Флуре за их поддержку и помощь.

Франческо Косентино и Питер Дж. Грант.

3. Что нового в версии Рекомендаций 2019г?

Таблица 3

Что нового в Рекомендациях 2019г

Изменения в рекомендациях	
2013	2019
Целевые уровни АД	
Рекомендуемый для всех целевой уровень <140/85 мм рт.ст.	<p>Рекомендован индивидуализированный подход: целевой уровень САД до 130 мм рт.ст., при хорошей переносимости <130 мм рт.ст., но не <120 мм рт.ст.</p> <p>У лиц пожилого возраста (>65 лет) целевой уровень САД в пределах 130-139 мм рт.ст.</p> <p>ДАД <80 мм рт.ст., но не <70 мм рт.ст.</p> <p>На фоне терапии следует рассматривать САД <130 мм рт.ст. у пациентов высокого риска развития цереброваскулярных событий или при диабетической болезни почек</p>
Целевые уровни липидов	
<p>У пациентов с СД и высоким риском ССЗ рекомендован целевой уровень ХС ЛНП <2,5 ммоль/л (<100 мг/дл)</p> <p>У пациентов с СД и очень высоким риском ССЗ рекомендован целевой уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл)</p>	<p>У пациентов с СД2 типа и умеренным риском ССЗ рекомендован целевой уровень ХС ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл)</p> <p>У пациентов с СД2 типа и высоким риском ССЗ рекомендованы целевой уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) и снижение ХС ЛНП по крайней мере до 50%</p> <p>У пациентов с СД2 и очень высоким риском ССЗ рекомендованы целевой уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) и снижение ХС ЛНП по крайней мере до 50%</p>
Деагрегантная терапия	
Аспирин (ацетилсалициловая кислота) не рекомендован для первичной профилактики у пациентов с СД и низким риском ССЗ	<p>Аспирин (ацетилсалициловая кислота в дозе 75-100 мг/сут.) может быть рекомендован для первичной профилактики пациентам с СД и очень высоким/высоким риском ССЗ в отсутствие явных противопоказаний</p> <p>Аспирин (ацетилсалициловая кислота) не рекомендован для первичной профилактики у пациентов с СД и умеренным риском ССЗ</p>
Сахароснижающая терапия	
Применение метформина в качестве терапии первого ряда целесообразно у пациентов с СД	Применение метформина целесообразно у пациентов с избыточной массой тела и СД2 без ССЗ и с умеренным риском ССЗ
Реваскуляризация	
У пациентов с СД рекомендовано предпочтительное использование СЛП по сравнению с МСт	Рекомендации по подходам к реваскуляризации не отличаются у пациентов с СД и без СД (см. Рекомендации по реваскуляризации миокарда ESC/EACTS 2018г)
ЧКВ может рассматриваться как альтернативный АКШ метод лечения у пациентов с СД и меньшей анатомической сложности поражения КА (по шкале SYNTAX <22)	Одно- или двухсосудистое поражение КА, без проксимального поражения ПМЖА
	АКШ ЧКВ
	Одно- или двухсосудистое поражение КА с проксимальным поражением ПМЖА
	АКШ ЧКВ
Трехсосудистое поражение КА, низкая анатомическая сложность поражения КА	АКШ ЧКВ
	Поражение основного ствола ЛКА, низкая анатомическая сложность поражения КА
АКШ рекомендовано при сложном поражении КА (по шкале SYNTAX >22 баллов)	Трехсосудистое поражение КА, промежуточная и высокая анатомическая сложность поражения КА
	АКШ ЧКВ
Поражение основного ствола ЛКА, промежуточная анатомическая сложность поражения КА	АКШ ЧКВ
	Высокая анатомическая сложность поражения КА
АКШ ЧКВ	АКШ ЧКВ
	АКШ ЧКВ
Лечение нарушений ритма сердца	
Пероральные антикоагулянты при ФП (пароксизмальной и персистирующей формам)	
Рекомендованы антагонисты витамина К или НОАК (например, дабигатран, ривароксабан, аликсабан)	Рекомендовано отдавать предпочтение НОАК (например, дабигатран, ривароксабан, аликсабан)
Ia	Ila I Ib III

Сокращения: АД — артериальное давление, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЕОК — Европейское общество кардиологов, КА — коронарные артерии, ЛКА — левая коронарная артерия, МСт — металлический стент без лекарственного покрытия, НОАК — новые (не антагонисты витамина К) пероральные антикоагулянты, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, EACTS/EAKTX — Европейская ассоциация кардиоторакальной хирургии, SYNTAX — исследование Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

Таблица 4

Новые рекомендации в документе 2019г

Оценка ССР
Регистрация ЭКГ в покое рекомендована у пациентов с СД и АГ или с подозрением на ССЗ
Целесообразно проведение ультразвукового исследования сонных или бедренных артерий с целью выявления атеросклеротических бляшек как модифицирующего фактора ССР
Может быть рекомендовано проведение скринингового обследования для выявления ИБС с помощью коронарной КТ-ангиографии
Может быть рекомендована оценка степени кальцификации КА как модифицирующего фактора ССР
Может быть рекомендована оценка лодыжечно-плечевого индекса как модифицирующего фактора ССР
Ультразвуковое исследование толщины комплекса интима-медиа сонных артерий не рекомендовано для оценки ССР
Профилактика ССЗ
Модификация образа жизни рекомендована для замедления/предотвращения прогрессирования предиабета в СД2
Гликемический контроль
Следует рекомендовать проведение самоконтроля уровня глюкозы в крови для облегчения достижения оптимального уровня гликемии при СД2
Рекомендовано избегать гипогликемии
Контроль АД
Модификация образа жизни рекомендована пациентам с АГ
Для контроля АД пациентам с предиабетом рекомендовано применение блокаторов РААС, а не комбинации ББ и диуретиков
Рекомендовано при СД начинать медикаментозное лечение с применения комбинации блокатора РААС с блокатором кальциевых каналов или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком
У пациентов с СД целесообразно проведение самоконтроля АД в домашних условиях
Целесообразно проведение СМАД для оценки уровня АД и подбора антигипертензивной терапии
Дислипидемия
Пациентам с очень высоким риском ССЗ, сохраняющимся высоким уровнем ХС ЛНП, несмотря на прием максимальных переносимых доз статинов в комбинации с эзетимибом, или при непереносимости статинов рекомендовано применение ингибиторов PCSK9
Статины могут быть рекомендованы бессимптомным пациентам с СД1 старше 30 лет
Статины не рекомендованы женщинам детородного возраста
Антитромботические препараты и дезагреганты
Одновременное назначение ингибиторов протонной помпы рекомендовано пациентам, получающим монотерапию аспирином (ацетилсалициловой кислотой), ДААТ или монотерапию оральными антикоагулянтами с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений
Пациентам с СД и очень высоким риском ССЗ, с хорошей переносимостью двойной антикоагулянтной терапии без больших кровотечений целесообразно рекомендовать увеличение сроков проведения ДААТ >12 мес. до <3 лет
Сахароснижающая терапия
Эмпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин рекомендованы пациентам с СД2 и ССЗ или лицам с очень высоким/высоким риском ССЗ с целью снижения риска развития неблагоприятных ССС
Эмпаглифлозин рекомендован пациентам с СД2 и ССЗ с целью снижения риска развития фатальных исходов
Лираглутид, семаглутид или дулаглутид рекомендованы пациентам с СД2 и ССЗ или очень высоким/высоким риском ССЗ с целью снижения риска смерти
Лираглутид рекомендован пациентам с СД2 и ССЗ или лицам с очень высоким/высоким риском ССЗ с целью снижения риска смерти
Саксаглиптин не рекомендован пациентам с СД2 и высоким риском развития СН
Реваскуляризация
Пациентам с СД и без СД рекомендованы одинаковые подходы к реваскуляризации
Лечение СН при СД
Рекомендовано проведение лечения с применением имплантируемых устройств, таких как ИКД, СРТ или СРТ-Д
Вместо иАПФ рекомендовано применение сакубитрила/валсартана у пациентов с СНнФВ и СД с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием иАПФ, ББ и АМР
АКШ рекомендовано пациентам с СНнФВ и СД и с двух- или трехсосудистым поражением КА
Пациентам с СН и СД с синусовым ритмом и с частотой сердечных сокращений в покое ≥ 70 уд./мин целесообразно рекомендовать применение ивабрадина при сохранении симптомов, несмотря на полноценную терапию СН
Алискирен (прямой ингибитор ренина) не рекомендован пациентам с СНнФВ и СД
Лечение СД для снижения риска развития СН
иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин) рекомендованы для снижения риска госпитализаций, связанных с СН
Назначение метформина можно рекомендовать пациентам с СД и СН при рСКФ >30 мл/мин/1,73 м ²
арГПП-1 и иДПП-4 ситаглиптин и линаглиптин нейтральны в отношении риска развития СН и могут быть рекомендованы к применению
Пациентам с СН может быть рекомендована инсулинотерапия
При СН не рекомендовано применение иДПП-4 саксаглиптина
При СН не рекомендовано применение тиазолидиндионов (пиоглитазона, розиглитазона)

Лечение нарушений ритма сердца			
Пациентам с СД и частыми желудочковыми экстрасистолами целесообразно рекомендовать проведение неоднократных обследований для выявления структурного заболевания сердца			
Следует избегать гипогликемии как возможного триггера аритмии			
Диагностика и лечение заболеваний периферических артерий			
Пациентам с СД и симптомным атеросклерозом сосудов нижних конечностей следует рекомендовать прием ривароксабана в низких дозах 2,5 мг 2 раза/сут. в сочетании с аспирином (ацетилсалициловой кислотой) в дозе 100 мг 1 раз/сут.			
Лечение хронической болезни ХБП			
иНГЛТ-2 рекомендованы для снижения прогрессирования диабетической болезни почек			
Ia	IIa	IIb	III

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ББ — бета-блокаторы, ДААТ — двойная антиагрегантная терапия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иДПП-4 — ингибиторы дипептидил-пептидазы 4, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2, КА — коронарные артерии, КТ — компьютерная томография, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СД1 — сахарный диабет 1 типа, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СМАД — суточное мониторирование АД, СН — сердечная недостаточность, СННФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистое событие, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭКГ — электрокардиограмма, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9-го типа.

Таблица 5

Обновленные положения Рекомендаций 2019г

Оценка риска при СД и предиабете
Стратификация ССР (от умеренного до очень высокого) адаптирована из Рекомендаций ЕОК по сердечно-сосудистой профилактике 2016г применительно к клинической практике ведения пациентов с САД (см. раздел 5.2)
Образ жизни
Умеренное употребление алкоголя не следует рекомендовать как средство профилактики ССЗ
Контроль АД
Приведены подробные рекомендации по индивидуализированным целевым уровням АД
Сахароснижающая терапия (изменение стратегии после получения данных недавно проведенных исследований по оценке ССИ)
Впервые получены данные нескольких исследований по оценке ССИ, свидетельствующие о пользе в отношении ССИ применения иНГЛТ-2 и арГПП-1 у пациентов с ССЗ или с очень высоким/высоким ССР
Реваскуляризация
В соответствии с данными нескольких РКИ рекомендации были дополнены, и выбор между АКШ и ЧКВ зависит от уровня анатомической сложности поражения КА
Сердечная недостаточность
Рекомендации по лечению обновлены в соответствии с данными исследований по оценке ССИ
Поражение периферических артерий
Приведены новые данные по диагностике и лечению
ХБП
Представления классификация ХБП по рСКФ и уровню альбуминурии для стратификации тяжести заболевания и выбора стратегии лечения

Сокращения: АД — артериальное давление, АКШ — аортокоронарное шунтирование, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ЕОК — Европейское общество кардиологов, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2, КА — коронарные артерии, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССИ — сердечно-сосудистые исходы, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

4. Диагностика сахарного диабета и предиабета

Ключевые положения

- Для выявления СД следует проводить оценку уровня глюкозы плазмы натощак или уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).
- Для диагностики нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) необходимо проведение орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ).
- У лиц с известными ССЗ необходимо проводить скрининговую оценку HbA_{1c} и/или уровня глюкозы

натощак; при неоднозначных результатах уровня глюкозы плазмы натощак и HbA_{1c} возможно проведение ОГТТ.

Классификация СД и предиабета (нарушение гликемии натощак (НГН) и НТГ) основана на рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и ADA [2-5]. НГН и НТГ, рассматриваемые как предиабет, отражают естественное прогрессирование от нормогликемии к развитию СД2. У таких людей

Таблица 6

Критерии диагностики СД и предиабета согласно ВОЗ 2006/2011 гг и ADA 2019г

Диагноз/Измеряемый параметр	ВОЗ 2006 [3]/2011 [4]	ADA 2019 [5]
СД		
	Может быть использован	Рекомендован
HbA _{1c}	Если оценивается, то уровень $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль)	$\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль)
Уровень глюкозы плазмы натощак	$\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл)	$\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл)
Уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой	$\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл)	$\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл)
Уровень глюкозы при случайном измерении	Наличие симптомов в сочетании с уровнем глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл)	Наличие симптомов в сочетании с уровнем глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл)
Нарушение толерантности к глюкозе		
Уровень глюкозы плазмы натощак	$< 7,0$ ммоль/л (< 126 мг/дл)	$< 7,0$ ммоль/л (< 126 мг/дл)
Уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой	$\geq 7,8$ до $< 11,1$ ммоль/л ($\geq 140-200$ мг/дл)	$\geq 7,8$ ммоль/л до $< 11,1$ ммоль/л ($\geq 140-199$ мг/дл)
НГН		
Уровень глюкозы плазмы натощак	6,1-6,9 ммоль/л (110-126 мг/дл)	5,6-6,9 ммоль/л (100-125 мг/дл)
Уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой	$< 7,8$ ммоль/л (< 140 мг/дл)	$< 7,8$ ммоль/л (< 140 мг/дл)

Сокращения: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, НГН — нарушение гликемии натощак, СД — сахарный диабет, ADA — Американская диабетическая ассоциация, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

часто отмечаются колебания уровня глюкозы между разными гликемическими состояниями, что следует учитывать при проведении обследования. Для диагностики СД и предиабета могут использоваться различные методы (табл. 6) [2-5].

Несмотря на ясность диагностических критериев ВОЗ и ADA, на практике при выборе метода для диагностики СД возникают вопросы. В соответствии с другими Рекомендациями ЕОК, принимая во внимание нетощаковые уровни липидов при стратификации риска, у большинства пациентов диагностика СД может быть основана на оценке уровня HbA_{1c} в любое время суток. Однако следует учитывать ограничения, связанные с оценкой HbA_{1c}, такие как влияние варианта гемоглобина, анемии и доступность анализа в различных странах мира.

Рекомендовано учитывать показатели HbA_{1c} и уровня глюкозы плазмы натощак для постановки диагноза СД, а при наличии сомнений — ОГТТ. Повторение обследований рекомендовано для подтверждения диагноза. У пациентов с ССЗ используются те же методы для диагностики СД и предиабета: вначале оценка HbA_{1c} и/или уровня глюкозы натощак и, при неоднозначных результатах, проведение ОГТТ [6-8], который является единственным способом выявить НТГ. Хорошо известно о высокой распространенности нарушений углеводного обмена в этой популяции. В исследовании нарушений углеводного обмена у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) (Glucose Abnormalities in Myocardial Infarction, GAMI) при проведении ОГТТ новые случаи СД и предиабета выяв-

лены у двух третей пациентов без СД [9]. В исследовании Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart [10] и EUROASPIRE IV [11] показало, что проведение ОГТТ позволяет выявить нарушения углеводного обмена у большей доли пациентов с ССЗ, по сравнению с оценкой уровня глюкозы натощак или HbA_{1c}. Сходные данные получены и у пациентов, поступивших в стационар для проведения коронарной ангиографии [12]. При остром коронарном синдроме (ОКС) для снижения доли ложноположительных результатов не следует проводить ОГТТ ранее, чем через 4-5 дней от начала ОКС [13, 14].

Рекомендации по диагностике нарушений углеводного обмена

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Скрининг для выявления СД2 и НТГ у пациентов с ССЗ рекомендовано начинать с определения уровней HbA _{1c} и глюкозы плазмы натощак, в случае неоднозначного результата рекомендовано проведение ОГТТ [13-18].	I	A
Проведение ОГТТ рекомендовано для диагностики НТГ [2-4, 16-22].	I	A
Диагноз СД рекомендовано устанавливать, основываясь на результатах оценки уровней HbA _{1c} , и/или глюкозы плазмы натощак, или, в случае сомнительных результатов, рекомендовано проведение ОГТТ [1-4, 9, 10, 16-22].	I	B

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращения: ОГТТ — оральная глюкозотолерантная тест, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, HbA_{1c} — гликированный (гликированный) гемоглобин.

Пробелы в имеющихся доказательствах

- Оценка гликемии через 1 ч, а не через 2 ч при проведении ОГТТ для диагностики предиабета и СД требует валидации.
- Дальнейшего изучения требует оценка влияния пола, этнической принадлежности, возраста на диагностические критерии СД и предиабета.
- Необходимо прямое сравнение предсказательной ценности HbA_{1c} по сравнению с измерениями при ОГТТ в отношении жестких конечных точек у пациентов с ССЗ.

5. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом и предиабетом

Ключевые положения

- В рутинной практике целесообразно проводить оценку микроальбуминурии для выявления пациентов с риском развития почечной дисфункции и/или ССЗ.
- Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в покое показана пациентам с СД и артериальной гипертензией (АГ) или при подозрении ССЗ.
- Другие исследования, такие как трансторакальная эхокардиография, оценка индекса коронарного кальция и лодыжечно-плечевого индекса, могут быть рекомендованы для исключения структурного заболевания сердца или как модифицирующие факторы риска (ФР) у лиц с умеренным или высоким риском развития ССЗ.
- Оценка новых биомаркеров в рутинной практике не рекомендована для стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР).

5.1. Сахарный диабет, предиабет и сердечно-сосудистый риск

По данным Объединения по выявляемым ФР (Emerging Risk Factor Collaboration), метаанализа 102 проспективных исследований, СД в целом (данные по типу СД недоступны) ассоциирован с двухкратным увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) (ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического инсульта и летальных ССИ) независимо от других ФР (рис. 1) [23]. Увеличение относительного риска развития ССС у лиц с СД было больше у женщин и у лиц молодого возраста. Относительный и абсолютный риски будут выше у лиц с длительно существующим СД и микрососудистыми осложнениями, включая заболевания почек или протеинурию. Национальный шведский регистр по СД предоставил важные данные по распространенности ССЗ и сердечно-сосудистой смертности при СД 1 типа (СД1) [24] и СД2 [25]. В отношении СД1 проведена стратификация 27195 людей по полу и возрасту. Раннее начало СД1 в возрасте 1-10 лет ассоциировано с увеличением отношения рисков (ОР) сердечно-сосудистой смертности в 7,38 раза, острого ИМ — в 30,95 раза и сердечной недостаточности (СН) — в 12,9 раза. Соответствующие показатели для возникновения СД1 в возрасте 26 и 30 лет составили 3,64; 5,77 и 5,07. Раннее начало СД1 в возрасте 1-10 лет приводит к сокращению продолжительности жизни на 17,7 года у женщин и на 14,2 года у мужчин [24]. В отношении СД2 было проведено сопоставление и наблюдение в течение 4,6 лет огромной когорты, включавшей 435369 пациентов с СД2, и контрольной группой. Смертность от ССЗ соста-

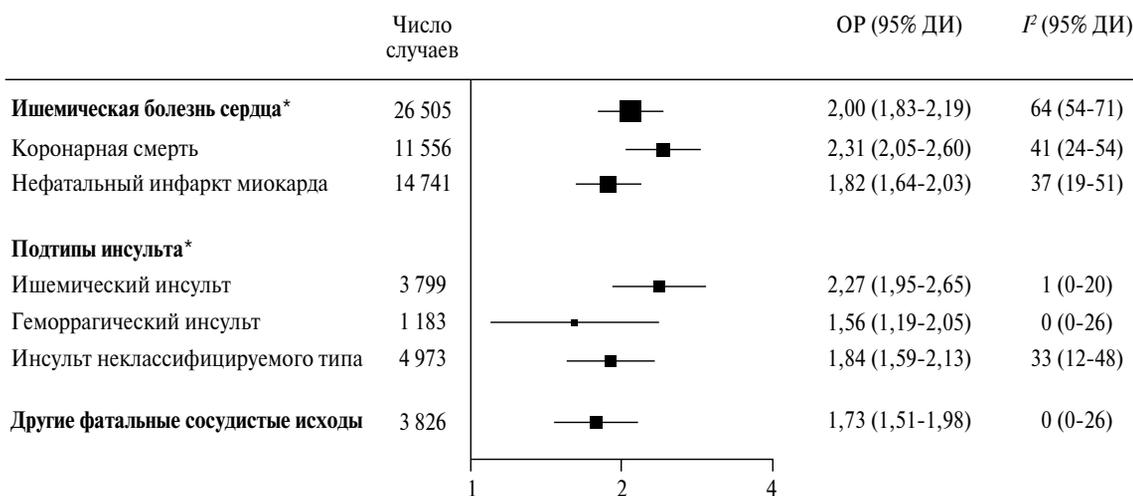


Рис. 1. ОР сосудистых осложнений у пациентов с СД и без СД исходно на основании анализа данных 530083 больных (публикуется с разрешения) [23]. ОР приведены с поправкой на возраст, статус курения, индекс массы тела и систолическое артериальное давления и, где уместно, со стратификацией по полу и группе наблюдения. Среди всех зарегистрированных исходов 208 событий, связанных с ИБС, не были учтены в общей подгруппе фатальных коронарных событий или нефатальных ИМ, потому что в некоторых исследованиях число событий этого типа было <11.

Примечание: * — включает и фатальные и нефатальные исходы.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

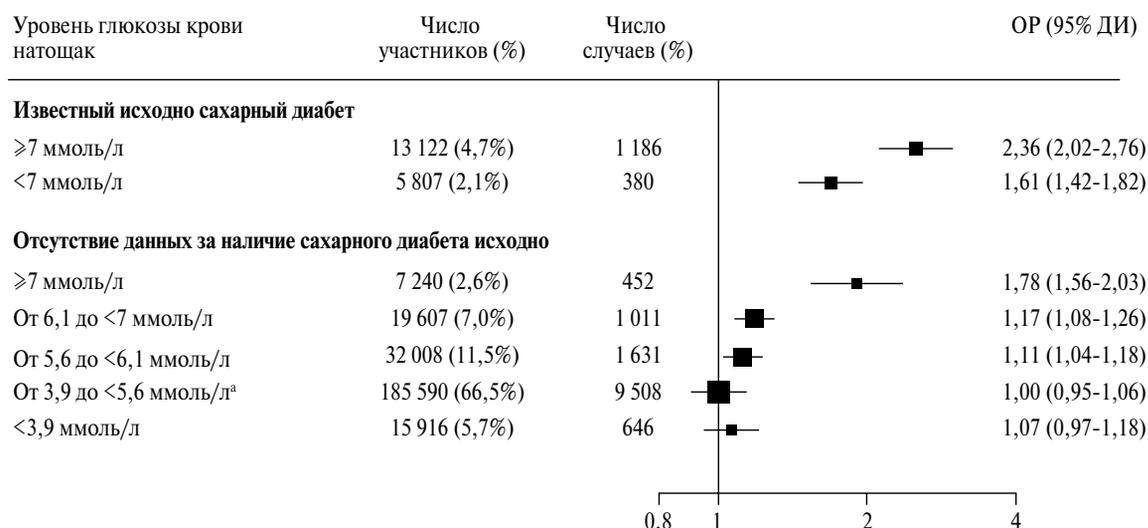


Рис. 2. ОР ИБС при разделении категорий пациентов по исходному уровню гликемии натощак (публикуется с разрешения) [23]. В анализ включено 279290 участников (14814 случаев). ОР приведены с поправкой, как приведено в описании рисунка 1. ОР у лиц с уровнем глюкозы плазмы натощак 5,60-6,99 ммоль/л составил 1,12 (95% ДИ 1,06-1,18).

Примечание: ^а — референсная группа.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

вила 17,15/1000 пациенто-лет при СД2 и 12,86/1000 пациенто-лет в контрольной группе. В данной когорте возраст при выявлении СД, контроль гликемии и осложнения со стороны почек оказались важными предикторами исходов [25, 26]. Хотя СД2 намного чаще встречается, чем СД1, эти данные подтверждают снижение продолжительности жизни в обеих популяциях, что особенно выражено среди лиц молодого возраста в целом и, возможно, у молодых женщин с СД1, что подчеркивает необходимость интенсивного контроля ФР в этих группах. В данном документе мы преимущественно будем говорить о СД, что подразумевает оба типа СД, если не будет обозначено специально.

Увеличение риска развития ИБС отмечается при уровне глюкозы меньшем, чем пороговое значение (“отрезная точка”) для диагностики СД (<7 ммоль/л), и риск еще возрастает при более высоких показателях (рис. 2).

5.2. Стратификация сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД

Как указано в Европейских Рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике в клинической практике 2016г [27], лица с СД и ССЗ, или с СД и поражением органов-мишеней, такими как протеинурия или почечная недостаточность (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м²) относятся к группе лиц очень высокого риска (10-летний риск фатального исхода от ССЗ >10%). Лица с СД и тремя основными ФР и более, или с продолжительностью СД >20 лет также относятся к группе лиц очень высокого риска. Более того, как указано в разделе 5.1, наличие СД1 в возрасте 40 лет с ранним

началом СД1 (например, в возрасте 1-10 лет), особенно у лиц женского пола, ассоциировано с очень высоким ССР [24]. Большинство пациентов с СД относятся к категории высокого риска (10-летний риск фатального исхода от ССЗ 5-10%) за исключением молодых пациентов (в возрасте <35 лет) с СД1 с небольшой продолжительностью заболевания <10 лет и пациенты с СД2 в возрасте <50 лет с длительностью СД <10 лет и без основных ФР, которые относятся к группе умеренного риска. Стратификация уровней риска в данных Рекомендациях представлена в таблице 7. При СД женский пол не является защитным фактором в отношении раннего начала ССЗ, в отличие от общей популяции [28, 29].

Таблица 7
Категории ССР у пациентов с СД^а

Очень высокий риск	Пациенты с АД и диагностированными ССЗ, или поражением других органов-мишеней ^б , или тремя и более значимыми ФР ^с , или раннее начало СД2 длительного течения (>20 лет)
Высокий риск	Пациенты с СД длительностью ≥10 лет без поражения органов-мишеней в сочетании с любым другим дополнительным ФР
Умеренный риск	Молодые пациенты (СД1 <35 лет; СД2 <50 лет) с СД длительностью <10 лет без других ФР

Примечание: ^а — модифицировано по Европейским рекомендациям по профилактике ССЗ в клинической практике 2016г [27], ^б — протеинурия, почечная дисфункция, определенная как рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², гипертрофия левого желудочка, ретинопатия, ^с — возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение.

Сокращения: АД — артериальное давление, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СД1 — сахарный диабет 1 типа, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска.

5.3. Стратификация сердечно-сосудистого риска у лиц с предиабетом

У лиц с предиабетом без ССЗ не всегда отмечается повышенный риск ССЗ [23, 30] однако требуются оценка ССР и проведение лечения ССЗ как в общей популяции.

5.4. Клиническая оценка поражения сердечно-сосудистой системы

5.4.1. Биомаркеры

Дополнительное определение циркулирующих биомаркеров для оценки ССР имеет ограниченное клиническое значение [27]. У пациентов с СД без известных ССЗ определение С-реактивного белка или фибриногена (воспалительные маркеры) обладает небольшой ценностью в отношении оценки ССР [31]. Показатель риска развития 10-летних фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по уровню высокочувствительного тропонина Т (вчТпТ) у лиц с неопределяемым (<3 нг/л), низким (3-14 нг/л) и повышенным уровнем (≥ 14 нг/л) данного маркера составил 4, 18 и 39%, соответственно [32]. Однако определение вчТпТ в дополнение к оценке стандартных ФР не повышает точность дифференциальной диагностики в данной группе [22]. У лиц с СД1 повышенный уровень вчТпТ был независимым предиктором снижения функции почек и развития ССС [33]. В неотобранной когорте лиц с СД (включая известные ССЗ) низкий уровень N-концевого натрийуретического про-пептида (NT-proBNP <125 пг/мл) обладает высокой прогностической ценностью в отношении краткосрочного прогноза [34]. В небольшом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании (РКИ) показана значимость NT-proBNP для выявления пациентов с СД, у которых жесткий контроль сердечно-сосудистых ФР может принести пользу [21]. Наличие альбуминурии (30-299 мг/сут.) ассоциировано с повышением риска ССЗ и хронической болезни почек (ХБП) и при СД1, и при СД [20, 35-37]. Оценка альбуминурии может быть прогностически значимой в отношении выявления нарушения функции почек и являться обоснованием для проведения нефропротективных вмешательств [27].

5.4.2. Электрокардиография

По ЭКГ в покое можно выявить бессимптомную ишемию миокарда в 4% среди пациентов с СД [38] которая ассоциирована с повышением риском ССЗ и общей смертности у мужчин, но не у женщин [39]. Кроме того, удлинение скорректированного QT-интервала ассоциировано повышением сердечно-сосудистой смертности у лиц с СД1, в то время как повышение частоты сердечных сокращений в покое ассоциировано с риском развития ССЗ и при СД1, и при СД2 [40, 41]. Показано, что низкая вариабельность ритма

сердца (маркер автономной диабетической нейропатии) ассоциирована с увеличением риска фатальных и нефатальных ССЗ [42, 43]. В проспективных когортных исследованиях у 20-40% пациентов с СД выявлена безболевая депрессия сегмента ST на ЭКГ при проведении пробы с физической нагрузкой [44-48]. Чувствительность и специфичность тредмил-теста в выявлении значимой ЭКГ у бессимптомных пациентов с СД составили 47 и 81%, соответственно [49]. Одновременное проведение визуализирующих методов обследования и регистрации ЭКГ при физической нагрузке повышает диагностическое и прогностическое значение у лиц с СД [50-52].

5.4.3. Визуализирующие методы

Эхокардиография является методом первого ряда для оценки структурных и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы. Увеличение массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), диастолическая дисфункция и нарушение деформации ЛЖ выявляются у бессимптомных пациентов с СД и ассоциированы с худшим прогнозом [53-56]. Кластерный анализ данных двух больших когортных исследований, включавших бессимптомных пациентов с СД, показал, что у лиц с наименьшей массой миокарда ЛЖ, наименьшим размером левого предсердия и минимальными значениями давления наполнения ЛЖ (оцениваемого по E/e') реже регистрировались госпитализации по поводу ССЗ и летальные исходы, по сравнению с лицами с выраженной систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ и более высокими показателями массы миокарда ЛЖ [53, 57]. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) и методов оценки миокарда диффузный миокардиальный фиброз лежит в основе развития систолической и диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с СД без ИБС [55, 58, 59]. Однако значимость применения этих методов в рутинной клинике пока до конца не ясна.

Мнения о проведении скрининга бессимптомной ИБС у пациентов с СД пока неоднозначны. С помощью компьютерной томографии (КТ) можно провести неинвазивную оценку выраженности атеросклеротического поражения (по оценке индекса кальция коронарных артерий (КА)) и выявление атеросклеротических бляшек, значимо стенозирующих просвет КА (КТ-коронароангиография). Наличие атеросклеротических бляшек по данным ультразвукового исследования ассоциировано с повышением риска ССС у пациентов с СД [60-62]. Кроме того, у пациентов с СД отмечается более высокая встречаемость кальцификации КА по сравнению с лицами без СД, сопоставимыми по возрасту и полу [63]. Выявление индекса кальция КА равного 0 ассоциировано с благоприятным прогнозом у бессимптомных пациентов с СД, увеличение индекса кальция КА на 1 шаг

(от 1-99 до 100-399 и ≥ 400) ассоциировано с повышением относительного риска летального исхода на 25-33% [63]. Важно отметить, что кальцификация КА не всегда ассоциирована с ишемией. Стресс-тест с оценкой перфузии миокарда или стресс-эхокардиография позволяют исключить наличие безболевой ишемии миокарда. По данным наблюдательных

исследований и РКИ частота безболевой ишемии миокарда у бессимптомных пациентов с СД составляет ~22% [47, 48, 64]. По данным РКИ, оценивавших влияние проведения рутинного скрининга на наличие ИБС у бессимптомных пациентов с СД без ССЗ в анамнезе, при проспективном наблюдении не отмечалось различий в риске развития летальных ССИ

Таблица 8

Рандомизированные контролируемые исследования

Исследование/автор	Faglia et al. [69]	DIAD [68]	DYNAMIT [64]	FACTOR-64 [67]	DADDY-D [70]
Год публикации	2005	2009	2011	2014	2015
Пациенты (n)	141 (+1) ^a	1123	615	899	520
Критерии включения	СД2 45-76 лет	СД2 50-75 лет	СД2 50-75 лет	СД1 или СД2 Мужчины в возрасте ≥ 50 лет/женщины в возрасте ≥ 55 лет, длительность СД ≥ 3 лет	СД2 50-75 лет
	≥ 2 других факторов ССР		≥ 2 других факторов ССР	Мужчины в возрасте ≥ 40 лет/женщины в возрасте ≥ 45 лет, длительность СД ≥ 5 лет	ССР $\geq 10\%$
					Синусовый ритм Способность пройти тест с физической нагрузкой (тредмил-тест)
Средний возраст (годы)	60,1	60,8	63,9	61,5	61,9
Мужской пол (%)	55,6	53,5	54,5	52,2	80,0
Скрининговый тест	Тест с физической нагрузкой (тредмил-тест) и стресс-ЭхоКГ	Радионуклидная оценка перфузии миокарда	Тест с физической нагрузкой (тредмил-тест) или радионуклидная оценка перфузии миокарда	Коронарная КТ-ангиография и индекс кальция коронарных артерий	Тест с физической нагрузкой (тредмил-тест) и стресс-ЭхоКГ
Положительный скрининговый тест (%)	21,1	5,9 дефекты средних или больших размеров	21,5 положительные или сомнительные	11,9 умеренные, 10,7 тяжелые	7,6
Лечебная тактика	КАГ и проспективное наблюдение при положительном результате неинвазивного обследования	На усмотрение лечащего врача	В соответствии с решением кардиолога	Рекомендации на основании выраженности стеноза и индекса кальция коронарных артерий	КАГ при положительном тесте с физической нагрузкой (тредмил-тест)
КАГ при положительном результате неинвазивного обследования (%)	93,3	15,2	55,9	47,3	85,0
Средняя длительность наблюдения (годы)	4,5	4,8	3,5	4,0	3,6
Годовая частота серьезных ССС (%)	1,9	0,6	1,0	0,8	1,4
Основные результаты скрининга	Значимое \downarrow серьезных и всех ССС	Незначимое \downarrow серьезных ССС	Незначимое \downarrow риска развития ИМ, отсутствие влияния на сочетанные ССС	Незначимое \downarrow сочетанных ССС	Незначимое \downarrow серьезных ССС, но значимое \downarrow у лиц в возрасте >60 лет

Приводится/адаптировано с разрешения.

Примечание:^a — один пациент, исключенный из-за развития летального исхода, несвязанного с ССЗ, был повторно включен в анализ.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — (инвазивная) коронарография, КТ — компьютерная томография, СД — сахарный диабет, СД1 — сахарный диабет 1 типа, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистое событие, ЭхоКГ — эхокардиография, DADDY-D (Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients?) — исследование "Нужно ли рано выявлять атеросклероз коронарных артерий у пациентов с СД?", DIAD (Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetics) — исследование "Выявление ишемии у бессимптомных пациентов", DYNAMIT (Do You Need to Assess Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetes) — исследование "Нужно ли оценивать ишемию миокарда при СД 2 типа", FACTOR-64 (Screening For Asymptomatic Obstructive Coronary Artery Disease Among High-Risk Diabetic Patients Using CT Angiography, Following Core 64) — исследование "Скрининг бессимптомного стенозирующего поражения коронарных артерий у пациентов с СД высокого риска с помощью КТ-ангиографии".

и нестабильной стенокардии у тех, кто прошел пробу с физической нагрузкой или коронарную КТ-ангиографию по сравнению со стандартным рекомендованным обследованием [47, 64-68]. По данным мета-анализа пяти РКИ (табл. 8), включивших 3299 бессимптомных пациентов с СД, неинвазивные методы выявления ИБС не способствуют значимому снижению риска развития событий и нефатального ИМ (относительный риск 0,65; $p=0,062$) и госпитализаций по поводу СН (относительный риск 0,61; $p=0,1$) [65].

В исследовании DIAD (Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetics) “Выявление ишемии у бессимптомных пациентов” не выявлено различий в распространенности безболевой ишемии у мужчин и женщин (24 vs 17%, соответственно) и показана значительно более низкая частота развития нефатального ИМ и смерти от ССЗ у женщин, по сравнению с мужчинами (1,7 vs 3,8%; $p=0,047$) [71]. Низкая частота событий в РКИ и расхождения в тактике ведения по результатам скринингового теста (коронарография и реваскуляризация не выполнялись рутинно) объясняют отсутствие преимуществ стратегии с выполнением скринингового обследования. В соответствии с этими данными рутинный скрининг ИБС у бессимптомных пациентов с СД не рекомендован [71]. Однако стресс-тест или коронарная КТ-ангиография могут быть показаны бессимптомным пациентам очень высокого риска (с поражением периферических артерий, высоким индексом кальция КА, протеинурией или почечной недостаточностью) [72].

Толщина интимы-медии сонных артерий ассоциирована с ИБС [73]. У пациентов с СД толщина

интимы-медии сонных артерий не повышает прогностическую точность в отношении предсказания ИБС или ССС, по сравнению с индексом кальция КА [73]. Напротив, выявление атеросклеротических бляшек сонных артерий обладает дополнительной прогностической ценностью, по сравнению с толщиной интимы-медиа сонных артерий, в отношении выявления ИБС у бессимптомных пациентов с СД [74]. В дополнение эхо-позитивные бляшки и толщина бляшки являются независимыми предикторами ССС (ИБС, ишемический инсульт и поражение периферических артерий) [75]. ЛПИ ассоциирован с увеличением риска общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СД и без СД [76] (см. более подробно в разделе 10).

Пробелы в имеющихся доказательствах

- Прогностическая ценность визуализирующих методик, таких как оценка стрейна или МРТ сердца, обеспечивающие оценку характеристик миокарда, требует валидации в проспективных когортных исследованиях.

- У бессимптомных пациентов с выраженным атеросклеротическим поражением (индекс кальция КА >400) могут выполняться функциональные пробы или коронарная КТ-ангиография; однако выявление наличия значимых стенозов КА не обладает большим влиянием на прогноз, по сравнению с агрессивной коррекцией факторов ССР.

- Половые различия в диагностике ИБС требуют дальнейшего изучения.

- Оценка ССР в различных этнических группах требует дальнейшего изучения.

Рекомендации по применению лабораторных анализов, ЭКГ и визуализирующих методов обследования для оценки ССР у бессимптомных пациентов с СД

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Показана оценка микроальбуминурии в рутинной практике для выявления пациентов с риском развития почечной дисфункции или высокого риска развития ССЗ [27, 38].	I	B
Регистрация ЭКГ в покое у пациентов с СД и диагностированной АГ или с подозрением на ССЗ [38, 39].	I	C
У бессимптомных пациентов с СД целесообразно проведение дуплексного сканирования артерий для оценки атеросклеротических бляшек в сонных и бедренных артериях как модифицирующего ФР [60-62].	IIa	B
У бессимптомных пациентов с СД и умеренным риском ССЗ при оценке ССР целесообразно определение индекса кальцификации КА по КТ как модифицирующего ФР ^c [63].	IIb	B
У бессимптомных пациентов с СД для скрининга ИБС можно рассмотреть проведение КТ-коронарографии или функциональных визуализирующих методов оценки (радионуклидные методы оценки перфузии миокарда, стресс-МРТ сердца или стресс-эхокардиографию с применением физической нагрузки или фармакологической пробы) [47, 48, 64, 65, 67-70].	IIb	B
При оценке ССР может быть рассмотрено определение ЛПИ как модифицирующего ФР [76].	IIb	B
Пациентам с СД и умеренным или высоким ССР можно рекомендовать проведение КТ или МРТ для выявления атеросклеротических бляшек в сонных и бедренных артериях как модифицирующего ФР ^c [75, 77].	IIb	B
Оценка толщины комплекса интимы-медиа по данным ультразвукового исследования сонных артерий для определения ССР не показана [62, 73, 78].	III	A
Рутинное определение циркулирующих биомаркеров для оценки ССР не показано [27, 31, 35-37].	III	B
Использование таблиц оценки ССР, разработанных для общей популяции, не рекомендовано у пациентов с СД.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — см. таблицу 7.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КТ — компьютерная томография, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МРТ — магнитно-резонансная томография, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ЭКГ — электрокардиограмма.

6. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом и предиабетом

6.1. Образ жизни

Ключевые положения

- Модификация образа жизни является ключевым аспектом профилактики СД и ССО.
- При СД рекомендовано уменьшение числа потребляемых калорий с целью снижения избыточной массы тела.
- Средиземноморская диета, обогащенная оливковым маслом и/или орехами, снижает риск развития серьезных ССС.
- Для профилактики и контроля СД рекомендована физическая активность умеренной и высокой интенсивности ≥ 150 мин/нед.

Американские и Европейские Рекомендации обозначают модификацию образа жизни как стратегию первой линии для профилактики и лечения СД [27, 79-81]. Даже умеренное снижение массы тела замедляет прогрессирование предиабета и развитие СД2 [82, 83]. Недавно выполненный метаанализ 63 исследований ($n=17272$, средний возраст 49,7 года) показал, что снижение массы тела на каждый дополнительный килограмм ассоциировано со снижением риска СД2 на 43% [84]. В относительно небольшом Финском исследовании по профилактике СД (Finnish Diabetes Prevention Study) и в исследовании по профилактике СД Da Qing (Da Qing Diabetes Prevention Study) показано значительное снижение риска развития СД2 при внедрении изменений образа жизни у лиц с НТГ и уменьшение частоты сосудистых осложнений в китайской когорте [85, 86]. Результаты 30-летнего наблюдения исследования Da Qing подтверждают данный вывод [87]. Результаты длительного проспективного исследования в рамках Программы профилактики СД (Diabetes Prevention Program) подтверждают мнение о том, что изменения образа жизни или назначение метформина приводят к значительному снижению риска развития СД в течение 15 лет [88].

У пациентов с диагностированным СД более низкое потребление калорий приводит к снижению уровня HbA_{1c} и улучшению качества жизни [83]. Удержание снижения массы тела в течение 5 лет ассоциировано с длительным улучшением уровней HbA_{1c} и липидов [89]. У многих пациентов с ожирением и СД снижение массы тела $>5\%$ требуется для улучшения гликемического контроля, уровней липидов и артериального давления (АД) [90]. По данным однолетнего наблюдения в исследовании Акция для здоровья при СД (Action for Health in Diabetes, Look AHEAD), в котором изучалось влияние снижения массы тела на уровень гликемии и профилактику ССС у пациентов с СД, снижение массы тела в сред-

нем на 8,6% ассоциировано со значимым снижением HbA_{1c} и факторов ССР. Несмотря на удержание достигнутых показателей в течение 4 лет, различий в частоте ССС между группами [91]. В Клиническом исследовании по достижению ремиссии СД (the Diabetes Remission Clinical Trial, DiRECT) — открытым, рандомизированном кластерным методом исследования — использовалась или тактика применения программы по коррекции массы тела (группа вмешательства) или лечение в соответствии с существующими рекомендациями (контрольная группа). По результатам через 12 мес. почти половина участников достигли ремиссии показателей, свидетельствующих об отсутствии СД, и не получали сахароснижающих препаратов [92]. Недавно получено подтверждение сохранения ремиссии более чем у одной трети пациентов с СД2 через 24 мес. [93].

Бариатрические хирургические вмешательства приводят к стойкому, длительному снижению массы тела и уменьшению риска СД и выраженности ФР, при этом эффекты превосходят результаты, наблюдаемые при внедрении только изменений образа жизни или применения только интенсивной медикаментозной терапии [94, 95].

6.1.1. Диета

Распределение нутриентов должно основываться на индивидуальной оценке пищевых привычек, предпочтений и целей, касающихся метаболических показателей [81, 83]. В исследовании Профилактики с помощью средиземноморской диеты (Prevention con Dieta Mediterranea, PREDIMED) у лиц с высоким ССР (у 49% диагностирован СД) применение средиземноморской диеты, обогащенной оливковым маслом и орехами, сопровождалось снижением риска развития серьезных ССС [96].

6.1.1.1. Углеводы

Роль низкоуглеводной диеты при СД остается неясной. Недавно проведенный метаанализ, включивший 10 РКИ с 1376 участниками, показал, что эффекты низко- и высокоуглеводной диеты в отношении уровня глюкозы сопоставимы через 1 год и позднее и не оказывает значимого влияния на массу тела или содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) [97].

6.1.1.2. Жиры

Неясно, какое количество потребляемых жиров является оптимальным для пациентов с СД. Несколько РКИ, включавших пациентов с СД, показали, что средиземноморский вариант диеты [96, 98, 99], обогащенной полиненасыщенными и мононенасыщенными жирами, может способствовать улучшению контроля гликемии и уровня липидов крови. Дополнительное употребление омега-3 жирных кис-

лот не приводило к улучшению контроля гликемии у лиц с СД [100], и данные РКИ не поддерживают рекомендацию употребления добавок с омега-3 жирными кислотами для первичной или вторичной профилактики ССЗ [101, 102]. В исследовании по снижению ССС с помощью этил-эйкозапентаеновая кислоты (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl -Intervention Trial, REDUCE-IT), в котором применялись высокие дозы омега-3 жирных кислот (4 г/сут.) у пациентов с длительно повышенными уровнями триглицеридов, диагностированными ССЗ или СД и хотя бы еще одним фактором ССР, показано значительное снижение первичной конечной точки, в качестве которой оценивалась трехкомпонентная конечная точка основного ССС (МАСЕ) (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульта) [103]. Пациентам с СД следует соблюдать общие рекомендации по употреблению насыщенных жиров, холестерина и трансжиров. В целом следует избегать употребления трансжиров.

6.1.1.3. Белки

Изменение суточного потребления белков пациентам с СД не показано в отсутствие патологии почек, при которой рекомендовано более низкое потребление белков.

6.1.1.4. Овощи, зелень, фрукты и цельнозерновые крупы

Овощи, зелень, фрукты и цельнозерновые крупы должны включены в рацион здорового питания [104].

6.1.1.5. Употребление алкоголя

В недавно проведенном метаанализе показано, что в то время как употребление низких доз алкоголя (≤ 100 г/нед.) ассоциировано с более низким риском развития ИМ, непонятны пороговые значения, ниже которых употребление алкоголя не ассоциировано с более низким риском развития других ССИ, таких как АГ, инсульт и СН. Не следует рекомендовать умеренное употребление алкоголя с целью профилактики ССЗ [27, 105].

6.1.1.6. Кофе и чай

Употребление >4 чашек кофе в день ассоциировано с более низким риском ССЗ в финской когорте пациентов с СД [106]. Исключение составляет кофе, приготовленное путем кипячения молотого кофе, которое приводит к повышению уровня холестерина [107]. По данным метаанализа 18 наблюдательных исследований увеличение употребления кофе или чая сопровождалось снижением риска СД [108].

6.1.1.7. Витамины и макроэлементы

Употребление витаминов и микроэлементов снижает риск развития СД и ССЗ у пациентов с СД [96, 97].

6.1.2. Физическая активность

Физическая активность позволяет замедлить переход от НТГ к СД2 и улучшить контроль гликемии и снизить риск развития ССО [109]. Аэробные и статические нагрузки способствуют улучшению активности инсулина, контроля гликемии, уровней липидов и АД [110]. Данные РКИ подтверждают необходимость увеличения мотивации пациентов к выполнению физических нагрузок со стороны специалистов сферы здравоохранения [111], а также то, что структурированные аэробные и статические нагрузки снижают уровень HbA_{1c} примерно на 0,6% у пациентов с СД [111]. В клинических исследованиях у взрослых с СД получены данные о способности статических нагрузок снижать уровень HbA_{1c} , а также о дополнительном преимуществе сочетанного влияния аэробных и статических физических нагрузок [112]. Пациентам с предиабетом и СД следует рекомендовать выполнять две тренировки статических нагрузок в неделю; беременным женщинам с СД следует рекомендовать регулярно выполнять физические нагрузки средней интенсивности [113]. Повышение физической активности на любую величину приносит пользу, и даже дополнительные 1 тыс. шагов в день могут оказывать благоприятные эффекты и стать хорошей отправной точкой для многих пациентов.

6.1.3. Курение

Курение повышает риск развития СД [114] ССЗ и преждевременной смерти [115] и следует поощрять воздержание от курения, включая пассивное курение [116]. Если рекомендации, мотивация и убеждения недостаточны, следует рассмотреть назначение медикаментозной терапии на ранних сроках, включая заменители никотина, а в дальнейшем — бупропион или варениклин [117]. Электронные сигареты (е-сигареты) применяются для экстренного отказа от курения во всем мире, однако до сих пор не принято консенсусное решение в отношении их эффективности и безопасности. Программы по борьбе с курением имеют низкую эффективность на сроках 12 мес. [118].

Рекомендации по модификации образа жизни при СД и предиабете

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Всем пациентам с СД и предиабетом рекомендован отказ от курения, при этом рекомендовано предоставлять структурированные рекомендации [27, 117].	I	A
Модификация образа жизни рекомендована с целью замедления развития или предотвращения конверсии предиабета, например, НТГ, в СД [85, 86].	I	A
С целью снижения избыточной массы тела у пациентов с предиабетом и СД рекомендовано уменьшения количества потребляемых калорий ^c [82, 83, 89, 90].	I	A

С целью профилактики и контроля СД рекомендована физическая активность умеренной или высокой интенсивности, особенно сочетание аэробных и анаэробных тренировок длительность ≥ 150 мин/нед., при отсутствии противопоказаний, таких как тяжелые сопутствующие заболевания или небольшая ожидаемая продолжительность жизни ^a [110, 111-113, 119].	I	A
С целью снижения риска развития ССЗ целесообразно рекомендовать средиземноморскую диету, обогащенную полиненасыщенными и мононенасыщенными жирами [96, 97].	IIa	B
Применение витаминов или микроэлементов с целью снижения риска развития СД или ССЗ при СД не рекомендовано [79, 120].	III	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — как правило, для больных с СД и ожирением рекомендовано достижение цели снижения массы тела на 5% от исходной, ^d — всем лицам рекомендовано снижать продолжительность малоподвижного образа жизни путем прерывания периодов длительного нахождения в сидячем положении и выполнения физических упражнений умеренной или высокой интенсивности по 10 минут или более (что в целом соответствует 1000 шагам).

Сокращения: НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССС — сердечно-сосудистое событие.

Пробелы в имеющихся доказательствах

- Приверженность мероприятиям по изменению образа жизни.
- Этническая принадлежность и диета.
- Влияние мероприятий по изменению образа жизни на клинические исходы.
- Рекомендации по образу жизни в различные возрастные периоды, например, у хрупких и пожилых пациентов.
- Рекомендованные физические упражнения в различных этнических группах и особых группах пациентов.

6.2. Глюкоза

Ключевые положения

- Контроль гликемии с достижением почти нормальных значений HbA_{1c} ($<7,0\%$ или <53 ммоль/моль) сопровождается снижением микрососудистых осложнений СД.
- Более жесткий контроль гликемии на ранних стадиях СД у молодых пациентов способствует снижению риска развития ССО на протяжении 20 лет.
- У пожилых пациентов, а также у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или выраженными ССЗ целесообразно рассматривать менее жесткие целевые уровни, учитывая индивидуальные характеристики.

6.2.1. Целевые уровни гликемии

Согласно данным метаанализа трех основных исследований — Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release

Controlled Evaluation (ADVANCE) и the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) — можно предположить, что при СД2 снижение HbA_{1c} примерно на 1% сопровождается с 15-процентным снижением относительного риска развития нефатального ИМ при отсутствии влияния на риск развития инсульта, сердечно-сосудистой или общей смертности [121] или госпитализаций в связи с СН [122]. Жесткий контроль гликемии имеет преимущества у пациентов с коротким анамнезом СД, более низкими значениями HbA_{1c} и при отсутствии ССЗ [122]. В дополнение исследования Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC) (СД1), the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) и VADT (СД2) показали необходимость длительного проспективного наблюдения (≤ 20 лет) для оценки благоприятных эффектов в отношении макрососудистых осложнений и для подтверждения того, что ранний контроль гликемии ассоциирован с благоприятным отдаленным прогнозом по ССЗ [123]. Достижение уровня $HbA_{1c} <7\%$ (<53 ммоль/моль) способствует снижению микрососудистых осложнений, в то же время доказательства по снижению макрососудистых осложнений при достижении целевых значений HbA_{1c} менее убедительны. Однако целевые уровни HbA_{1c} должны выбираться индивидуально, у молодых пациентов с короткой продолжительностью течения СД и отсутствием данных за ССЗ показано достижение более жестких значений (6,0-6,5% (42-48 ммоль/моль)) в отсутствие выраженной гипогликемии. Менее жесткие целевые значения (например, $<8\%$ (64 ммоль/моль) или $\leq 9\%$ (75 ммоль/моль)) могут быть целесообразны у пожилых пациентов с длительным анамнезом СД и небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, для хрупких и имеющих множественные сопутствующие заболевания, включая гипогликемические состояния.

6.2.1.1. Дополнительные целевые уровни гликемии

Оценка уровня глюкозы после еды (постпрандиальный уровень) может быть рекомендована в случае выявления у пациентов целевого значения глюкозы натощак при повышенном уровне HbA_{1c} несколько эпидемиологических исследований показали, что высокий уровень глюкозы после нагрузки (2 ч при выполнении ОГТТ) или после приема пищи ассоциирован с более высоким ССР независимо от уровня глюкозы натощак [124-126]. Исследования, в которых проводились вмешательства, не подтвердили роль постпрандиального уровня глюкозы как независимого от HbA_{1c} факторов ССР. РКИ HEART2D (Hyperglycemia and Its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus), в котором пациентам с СД в течение 21 дня после перенесенного ИМ назначали инсулинотерапию с целью достижения целевого

уровня глюкозы или пост-, или препрандиально, выявило различия в уровне глюкозы натощак, менее выраженные, чем ожидалось, различия в постпрандиальных уровнях глюкозы плазмы, сопоставимые уровни HbA_{1c} и отсутствие различий в риске развития ССО в будущем [127]. Однако, согласно данным *post hoc* анализа, риск был существенно ниже у пожилых пациентов, получавших лечение инсулином с достижением целевого уровня постпрандиальной гликемии [128]. В исследовании ACE (Acarbose Cardiovascular Evaluation) показано, что у китайских пациентов с ИБС и НТГ применение акарбозы не приводило к снижению риска развития трехкомпонентной точки MACE, но уменьшало частоту возникновения СД на 18% [129].

Вариабельность уровня глюкозы натощак является сильным предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности при СД, и контроль вариабельности гликемии может стать дополнительной целью лечения [130]. В группе жесткого контроля гликемии в исследовании ADVANCE увеличение уровня HbA_{1c} и вариабельности гликемии натощак было ассоциировано с риском макрососудистых осложнений [131]. В исследовании DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of cardiovascular Events) у пациентов с СД, получавших инсулин, также показана связь между вариабельностью гликемии натощак и общей смертностью [132]. При наличии предиабета вариабельность гликемии возрастает [133]. Однако сложно определить роль вариабельности гликемии для развития ССЗ. У пациентов с СД средний уровень глюкозы крови и HbA_{1c} сильнее ассоциированы с ФР ССЗ, по сравнению с уровнем глюкозы натощак, постпрандиальными уровнями глюкозы или показателями вариабельности гликемии, оцениваемой с помощью длительного мониторинга уровня глюкозы [134]. Препараты, уменьшающие постпрандиальные колебания уровня глюкозы, такие как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (иНГЛТ-2), представляют интерес с точки зрения потенциального снижения вариабельности гликемии [135].

6.2.2. Сахароснижающие препараты

Препараты для лечения гипергликемии в целом могут быть разделены на 5 групп: (1) препараты, повышающие чувствительность к инсулину (метформин и пиоглитазон); (2) препараты, повышающие секрецию инсулина (инсулин, препараты сульфонилмочевины (СМ) и меглитиниды); (3) инкретиномиметики (арГПП-1, иДПП-4); (4) ингибиторы абсорбции глюкозы в желудочно-кишечном тракте (ингибиторы альфа-глюкозидаз) (акарбоза) и (5) ингибиторы

обратного захвата глюкозы в почках (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2). Более подробные данные приведены в разделах 7.1.1 и 7.1.2.

6.2.3. Особые состояния

6.2.3.1. Гипогликемия

Хотя результаты нескольких исследований свидетельствуют об ассоциации гипогликемии и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом, однозначные данные о причинно-следственной связи отсутствуют. Профилактика гипогликемии остается важной, особенно у лиц с тяжелым течением СД и ССЗ (включая СН), с целью снижения риска нарушений ритма сердца и ишемии миокарда [136]. Результаты нескольких исследований (включая Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction 2 (DIGAMI 2) [137], ADVANCE [138], и Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention (ORIGIN)), свидетельствуют о том, что тяжелая гипогликемия ассоциирована с повышением смертности и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [139], в то же время в исследовании DEVOTE при снижении гипогликемии не выявлено различий по достижению трехкомпонентной точки MACE [140].

6.2.3.2. Мониторирование уровня глюкозы

Структурированное самостоятельное мониторирование уровня глюкозы и длительное мониторирование гликемии существенно улучшают контроль гликемии [141]. Использование электронных устройств амбулаторно [142] приводит к снижению времени, проведенному в состоянии гипогликемии, и увеличению продолжительности времени поддержания рекомендованного уровня глюкозы [142-144].

Рекомендации по контролю гликемии при СД

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
С целью снижения риска микрососудистых осложнений при СД рекомендован жесткий контроль гликемии с достижением почти нормальных значений HbA _{1c} (<7,0% или <53 ммоль/моль) [145-149].	I	A
Рекомендован выбор индивидуальных целевых уровней HbA _{1c} с учетом длительности СД, сопутствующих заболеваний и возраста [122, 150].	I	C
Рекомендовано избегать гипогликемии [136, 139, 140, 151].	I	C
С целью достижения оптимального контроля гликемии целесообразно проведение структурированного самоконтроля уровня глюкозы крови и/или длительного/постоянного мониторинга глюкозы [141-144].	Ila	A
Для профилактики макрососудистых осложнений при СД следует рассмотреть достижение целевого уровня HbA _{1c} <7,0% (или <53 ммоль/моль).	Ila	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: СД — сахарный диабет, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Пробелы в имеющихся доказательствах

- Требуются дальнейшие исследования для оценки “индивидуальных” целей для пациентов с СД.
- Необходимо определить роль новых технологий мониторинга уровня глюкозы (длительное мониторирование уровня глюкозы и использование электронных устройств для мониторинга уровня глюкозы) для контроля постпрандиальной гликемии и вариабельности уровня гликемии.
- Необходимо оценить роль новых технологий в профилактике осложнений СД.

6.3. Артериальное давление**Ключевые положения**

- Следует стремиться к достижению целевого уровня систолического АД (САД) 130 мм рт.ст. у пациентов с СД, а при хорошей переносимости — <130 мм рт.ст., но не <120 мм рт.ст. У пожилых пациентов (в возрасте >65 лет) целевой уровень САД составляет 130–139 мм рт.ст.
- Целевой уровень диастолического АД (ДАД) составляет <80 мм рт.ст., но не <70 мм рт.ст.
- Оптимальный контроль АД приводит к снижению риска микро- и макрососудистых осложнений.
- Пациентам с СД и АГ необходимо предоставлять рекомендации по модификации образа жизни.
- Имеющиеся доказательства свидетельствуют в пользу применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) при непереносимости иАПФ.
- Для достижения контроля АД часто требуется назначение многокомпонентной терапии, включающей блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и блокатор кальциевых каналов или диуретик. Двойная/двухкомпонентная терапия рекомендована в качестве терапии первой линии.
- Применение комбинаций иАПФ и БРА не рекомендовано.
- При наличии предиабета риск развития СД ниже при применении блокаторов РААС, по сравнению с использованием бета-блокаторов (ББ) или диуретиков.
- Следует поощрять проведение самоконтроля АД пациентами с СД, получающими комбинированную антигипертензивную терапию.

Распространенность АГ высока среди пациентов с СД и достигает показателей $\leq 67\%$ после течения СД1 в течение 30 лет [152] и $>60\%$ при СД2. Факторами, способствующими повышению АД при СД, являются факторы, ассоциированные с ожирением, в т.ч. гиперинсулинемия [153].

6.3.1. Целевые уровни

Результаты исследований свидетельствуют о пользе (в отношении снижения риска развития инсульта,

коронарных осложнений, патологии почек) снижения САД до уровня <140 мм рт.ст. и ДАД до уровня <90 мм рт.ст. при СД. В метаанализе 13 РКИ, включающих пациентов с СД или предиабетом, снижение САД до 131–135 мм рт.ст. приводило к снижению риска общей смертности на 13%, в то время как более жесткий контроль АД (≤ 130 мм рт.ст.) ассоциирован с более значимым уменьшением риска инсульта, но не других событий [154]. По данным метаанализа проведение антигипертензивного лечения приводило к существенному снижению смертности, ИБС, СН и инсульта при достижении средних значений САД 138 мм рт.ст., в то же время только значимое снижение риска инсультов отмечено при достижении средних значений САД 122 мм рт.ст. [155]. Снижение САД <130 мм рт.ст. может дать особые преимущества у пациентов с высоким риском цереброваскулярных неблагоприятных событий, например, у лиц с перенесенным инсультом в анамнезе [154–157]. По данным 10-летнего наблюдения за участниками исследования UKPDS при отсутствии удержания исходных различий по уровню АД между группами не показано преимуществ раннего жесткого контроля АД в отношении макрососудистых событий, летальных исходов и макрососудистых осложнений [149]. В исследовании ADVANCE применение комбинации периндоприла и индапамида приводило к снижению смертности, а преимущества, хоть и менее выраженные, сохранялись по истечении 6-летнего наблюдения после окончания исследования, при этом половых различий не выявлено [159]. Таким образом, для снижения риска микро- и макрососудистых осложнений важен оптимальный контроль АД, который необходимо удерживать для сохранения достигнутого положительного результата.

При СД, целесообразно снижение САД до 130 мм рт.ст. и менее при хорошей переносимости. У пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет) следует достигать целевого уровня САД в пределах 130–140 мм рт.ст. при хорошей переносимости. У всех пациентов с СД не следует снижать САД <120 мм рт.ст., а ДАД следует снижать до уровня <80 мм рт.ст. [160].

6.3.2. Лечение АГ**6.3.2.1. Влияние модификации образа жизни и снижения массы тела**

Снижение употребления соли (<100 ммоль/сут.), диета, обогащенная овощами, фруктами и обезжиренными молочными продуктами, а также средиземноморские варианты диеты улучшают контроль АД [161–163].

В результате внедрения длительной программы физических тренировок может быть достигнуто умеренное, но значимое снижение САД (на -7 мм рт.ст.) и ДАД (на -5 мм рт.ст.). Идеальным вариантом физической активности для снижения АД у лиц с АГ или нормальным уровнем АД является сочетание преиму-

щественно аэробных тренировок и дополнительных динамичных статических нагрузок [164].

После проведения бариатрических вмешательств отмечается выраженное улучшение со стороны основных факторов ССР (АГ, дислипидемии, воспаления и СД), ассоциированное со снижением массы тела [165]. В исследовании Look AHEAD у пациентов, у которых отмечено снижение массы тела от 5 до <10%, отмечается более высокая вероятность достижения снижения САД и ДАД на 5 мм рт.ст. [166].

6.3.2.2. Медикаментозное лечение

При офисных значениях САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. необходимо назначение медикаментозной терапии в сочетании с нефармакологическими лечебными подходами. Могут использоваться все доступные антигипертензивные препараты (за исключением ББ), однако доказательные данные свидетельствуют о преимуществе назначения блокаторов РААС, особенно у пациентов с поражением органов-мишеней (альбинурия и гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ)) [167-170]. Для контроля АД часто требуется назначение многокомпонентной терапии, включающей блокатор РААС и блокатор кальциевых каналов или диуретик, в то же время комбинация иАПФ и БРА не рекомендована [171]. С целью улучшения приверженности следует рассмотреть назначение фиксированной комбинации двух препаратов и более. Комбинация ББ/диуретик способствует развитию СД, и ее назначения следует избегать у пациентов с предиабетом в отсутствие других показаний. Среди ББ небиволол не оказывает

влияния на чувствительность к инсулину у пациентов с метаболическим синдромом [172].

Согласно данным метаанализа, в котором проводилось сравнение иАПФ или БРА с плацебо, при проведении активного лечения отмечается снижение частоты новых случаев СД (отношение шансов (ОШ) 0,8, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,8-0,9; $p < 0,01$) и сердечно-сосудистой смертности (ОШ 0,9, 95% ДИ 0,8-1,0; $p < 0,01$) [173]. У пациентов с предиабетом применение рамиприла не приводит к значительному снижению частоты возникновения СД, но значительно увеличивает вероятность достижения нормогликемии [174]. У пациентов с НТГ использование валсартана сопровождалось значительным снижением частоты возникновения новых случаев СД [175].

6.3.2.3. Изменения АД на фоне применения сахароснижающих препаратов

В исследованиях показано, что арГПП-1 приводят к небольшому, но значимому снижению АД, в т.ч. благодаря снижению массы тела. В исследовании LEADER (the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) наблюдалось устойчивое снижение АД (САД/ДАД -1,2/-0,6 мм рт.ст.) при небольшом увеличении частоты сердечных сокращений (3 уд./мин) [176]. ИНГЛТ-2 способствуют более выраженному снижению АД (САД/ДАД -2,46/-1,46 мм рт.ст.) без изменения частоты сердечных сокращений [177]. При лечении повышенного АД следует учитывать влияние этих препаратов на уровень АД.

Рекомендации по контролю АД у пациентов с СД и предиабетом

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Цели лечения		
Назначение медикаментозного антигипертензивного лечения рекомендовано пациентам с СД при офисных значениях АД $>140/90$ мм рт.ст. [155, 178-180].	I	A
Рекомендован индивидуализированный подход при назначении лечения пациенту с СД и АГ. Необходимо снижать АД до целевых значений САД до 130 мм рт.ст. и <130 мм рт.ст. при хорошей переносимости, но не <120 мм рт.ст. У пожилых пациентов (в возрасте >65 лет) целевое значение САД составляет 130-139 мм рт.ст. [155, 159, 160, 181-183].	I	A
Рекомендовано снижать ДАД до целевого значения <80 мм рт.ст., но не <70 мм рт.ст. [160].	I	C
Может рассматриваться снижение САД <130 мм рт.ст. на фоне лечения, особенно у пациентов с высоким риском развития цереброваскулярных событий, например, у пациентов с перенесенным инсультом в анамнезе [154-157, 173].	IIb	C
Лечение и оценка		
Пациентам с СД и предиабетом в сочетании с АГ рекомендованы мероприятия по изменению образа жизни (снижение массы тела при избыточной массе тела, физическая активность, ограничение употребления алкоголя, соли и увеличение употребления фруктов (например, 2-3 порции), овощей (например, 2-3 порции) и молочных продуктов с низким содержанием жира) [161-163, 166].	I	A
Для лечения АГ при СД рекомендовано назначение блокатора РААС (иАПФ и БРА), особенно при наличии микроальбуминурии, альбуминурии, протеинурии или ГЛЖ [167-170].	I	A
Начинать лечение рекомендовано с назначения комбинации блокатора РААС и антагониста кальциевых каналов или тиазидного/тиазидоподобного диуретика [167-171].	I	A
С целью снижения риска развития новых случаев СД у пациентов с НГН или НТГ целесообразно отдавать предпочтение блокаторам РААС, а не бета-блокаторам или диуретикам [173-175].	IIa	A
Целесообразно учитывать влияние арГПП-1 и ИНГЛТ-2 на АД.	IIa	C

С целью оценки адекватности контроля АД пациентам с СД, получающим антигипертензивное лечение, целесообразно рекомендовать проведение самоконтроля АД в домашних условиях [184].	IIa	C
С целью оценки нарушения суточного профиля АД и коррекции антигипертензивной терапии целесообразно проведение СМАД [185].	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, арГПП-1 — агонисты рецепторов к глюкагоноподобного пептида 1, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ГЛЖ — левый желудочек, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2, НГН — нарушение гликемии натощак, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СМАД — суточное мониторирование АД.

Пробелы в имеющихся доказательствах

- Оптимальные целевые значения АД неизвестны, особенно у молодых пациентов с СД1, недавно выявленным СД2 и СД в сочетании с ИБС.
- Мало известно о роли стабилизации или обратного развития поражения органов-мишеней (включая альбуминурию, ГЛЖ и артериальная жесткость), помимо контроля АД.
- Влияет ли лечение арГПП-1 и иНГЛТ-2 на существующие алгоритмы лечения повышенного АД?
- Неизвестно о взаимодействии арГПП-1 и иНГЛТ-2 с антигипертензивными препаратами и их совместном влиянии на СС прогноз.

6.4. Липиды

Ключевые положения

- Статины эффективно предотвращают развитие ССС и снижают сердечно-сосудистую смертность, а их применение ассоциировано с уменьшением числа неблагоприятных событий. С учетом высокого ССР у пациентов с СД целесообразен подбор индивидуализированной интенсивной терапии статинами.
- В настоящее время статины остаются гиполипидемической терапией первой линии при СД.
- В дополнение к статинам или, в случае их доказанной непереносимости, как монотерапия, может применяться эзетимиб или ингибитор пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9), что способствует дальнейшему снижению ХС ЛНП у пациентов с СД, улучшая ССИ и снижая сердечно-сосудистую смертность.

СД сопровождается целым комплексом (кластер) нарушений обмена липидов и аполипотеинов. Ключевыми компонентами являются умеренное повышение тощакового и нетощакового уровня триглицеридов и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП). Другие характерные признаки включают повышение уровня триглицеридов, включая хиломикроны и липопротеинов очень низкой плотности, и нормальные или слегка повышенные уровни ХС ЛНП с малыми частицами липопротеинов низкой плотности. При хорошо контролируемом СД1 отмечается тенденция к нормальным значениям (или слегка повышенным) ХС ЛВП и триглицеридов [186].

6.4.1. Гиполипидемические препараты

6.4.1.1. Статины

Имеющиеся данные свидетельствуют об эффективности статинов в отношении профилактики ССС и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СД, при этом отсутствуют гендерные различия. Согласно метаанализу, включившему 18686 пациентов с СД, снижение ХС ЛНП на 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) при приеме статинов ассоциировано с уменьшением общей смертности на 9% и частоты возникновения неблагоприятных ССС на 21% [187]. Сходные благоприятные эффекты отмечаются и при СД1, и при СД2. У пациентов с ОКС интенсивная терапия статинами приводит к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности и способствует уменьшению прогрессирования атеросклероза [188]. Имеется недостаточно данных о том, в каком возрасте следует начинать терапию статинами при СД1 и СД2. Следует избегать применения статинов при беременности [189, 190], а также у женщин с СД1 или СД2, которые планируют беременность. В отсутствие повреждения сосудов и, в частности, микроальбуминурии представляется целесообразным отсрочить назначение статинов у бессимптомных пациентов до достижения ими возраста 30 лет. В более молодом возрасте назначение статинов должно рассматриваться в каждом случае индивидуально, с учетом наличия микроальбуминурии, поражения органов-мишеней и уровня ХС ЛНП.

Терапия статинами безопасна и, как правило, хорошо переносится. Побочные эффекты, за исключением мышечных симптомов, встречаются редко. В большинстве случаев миопатии или рабдомиолиза имеют место лекарственные взаимодействия со статинами, назначенными в дозах, превышающих стандартные, или комбинация с гемфиброзилом [191, 192]. Данные показывают, что большинство пациентов (70-90%), которые сообщают о непереносимости статинов, могут принимать статины при повторном назначении [193-196]. При отсутствии повышения уровня креатинкиназы пациентам может быть снова назначен тот же статин. Имеющиеся данные свидетельствуют о более низкой частоте побочных эффектов при назначении низких доз розувастатина или правастатина [193-196].

Лечение статинами ассоциировано с развитием новых случаев СД: при снижении уровня ХС ЛНП

при приеме статинов на каждые 40 ммоль/л (мг/дл) вероятность развития СД повышается на 10% [197, 198]. Риск развития новых случаев СД повышается с возрастом и у лиц, у которых исходно повышен риск развития СД [199]. Тем не менее благоприятные сердечно-сосудистые эффекты существенно превышают эти риски статинотерапии, что было показано и в популяции пациентов низкого ССР [187].

6.4.1.2. Эзетимиб

С целью интенсификации лечения для снижения уровня ХС ЛНП к статину добавляют эзетимиб. В исследовании IMPROVE-IT (the Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) показано значительное снижение частоты развития первичной конечной точки (ОР 0,85, 95% ДИ 0,78-0,94) у пациентов с СД, перенесших ОКС и получавших симвастатин в сочетании с эзетимибом, с более выраженным благоприятным эффектом в отношении исходов, по сравнению с лицами без СД. Результаты в этой подгруппе обусловлены преимущественно более низкой частотой возникновения ИМ и ишемического инсульта [200, 201]. Пациентам с СД и недавно перенесенным ОКС, когда монотерапия статинами не обеспечивает снижения ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл), целесообразно рекомендовать комбинированное лечение статином и эзетимибом.

6.4.1.3. Ингибиторы PCSK9

Новые липидснижающие препараты — ингибиторы PCSK9 — оказывают мощное действие в отношении снижения уровня ХС ЛНП. В исследовании ODYSSEY DM-INSULIN (the Efficacy and Safety of Alirocumab in Insulin-treated Individuals with Type 1 or Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk) применение алирокумаба у пациентов с СД, по сравнению с плацебо, приводило к снижению ХС ЛНП на 50% через 24 нед. лечения [202]. В исследовании FOURIER (the Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) пациенты с атеросклеротическим поражением ССЗ, получавшие статины, были рандомизированы в группу лечения фиксированной дозой эволокумаба или плацебо. По результатам данного исследования, достигнуто значительное снижение частоты достижения первичной комPOSITE конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, госпитализация по причине нестабильной стенокардии или реваскуляризации миокарда) [203, 204]. Сходные результаты получены в исследовании

ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab), в котором пациенты с ССЗ и уровнем ХС ЛНП >1,8 ммоль/л (70 мг/дл), несмотря на прием высоких доз статинов, были рандомизированы в группу алирокумаба или плацебо с титрацией дозы активного препарата с целью достижения целевого уровня ХС ЛНП 0,6-1,3 ммоль/л (25-50 мг/дл). В группе алирокумаба, по сравнению с группой плацебо, отмечено значительное снижение риска развития первичной комPOSITE конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, госпитализации в связи с нестабильной стенокардией), при этом максимальный эффект в группе алирокумаба зарегистрирован у пациентов с исходными уровнями ХС ЛНП >2,6 ммоль/л (100 мг/дл) [205]. В анализе подгруппы исследования ODYSSEY OUTCOMES у пациентов с СД (n=5444) абсолютное снижение риска было в 2 раза больше, по сравнению с пациентами с предиабетом (n=8246) и без СД (n=5234) (2,3 vs 1,2%, соответственно) [206]. На настоящий момент эти результаты должны рассматриваться как предварительные.

6.4.1.4. Фибраты

У пациентов с высоким уровнем триглицеридов ($\geq 2,3$ ммоль/л (200 мг/дл)) главными целями являются модификация образа жизни (особое внимание следует уделять снижению массы тела и злоупотреблению алкоголем, если применимо) и улучшение контроля гликемии. В двух исследованиях — FIELD (the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) и ACCORD — показано, что назначение фенофибрата в дополнение к статинам приводит к существенному снижению частоты ССС, но только у пациентов, у которых повышены уровни триглицеридов и снижены показатели ХС ЛВП [191, 207]. Следует избегать назначения гемфиброзила, учитывая риск развития миопатии. Метаанализ исследований, изучавших эффективность фибратов, продемонстрировал значительное снижение риска развития нефатальных ИМ при отсутствии эффекта в отношении смертности [208]. Фибраты могут быть назначены пациентам с СД с непереносимостью статинов и высоким уровнем триглицеридов. Если не удастся достичь контроля уровня триглицеридов с помощью статинов или фибратов, могут использоваться высокие дозы омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (4 г/сут.) или этил-эйкозапентаеновая кислота [209, 103].

Рекомендации по лечению дислипидемии гиполипидемическими препаратами

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Цели лечения		
У пациентов с СД2 с умеренным ССР ^c рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) [210-212].	I	A
У пациентов с СД2 с высоким ССР ^c рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) и снижение ХС ЛНП по крайней мере на 50% от исходного ^d [210-212].	I	A
У пациентов с СД с очень высоким ССР ^c рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) и снижение ХС ЛНП по крайней мере на 50% от исходного ^d [200, 201, 210].	I	B
У пациентов с СД2 при очень высоком ССР рекомендована вторичная цель — уровень ХС не-ЛВП <2,2 ммоль/л (<85 мг/дл), а при высоком ССР — <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) ^d [213, 214].	I	B
Лечение		
Пациентам с СД и высокими уровнями ХС ЛНП в качестве гиполипидемической терапии первой линии рекомендованы статины: назначение статинов определяется по профилю ССР ^c и с учетом рекомендованного целевого уровня ХС ЛНП (или ХС не-ЛВП) [187].	I	A
При недостижении целевого уровня ХС ЛНП рекомендована комбинированная терапия, включающая статин и эзетимиб [200, 201].	I	B
У пациентов с очень высоким ССР и сохраняющимся высоким уровнем ХС ЛНП, несмотря на комбинированную терапию статином в максимальной переносимой дозе и эзетимибом, или при непереносимости статинов рекомендовано применение ингибиторов PCSK9 [203-206].	I	A
У пациентов с низким уровнем ХС ЛВП и высоким уровнем триглицеридов следует рекомендовать мероприятия по изменению образа жизни (в частности, снижение массы тела и снижение потребления быстроусваиваемых углеводов и алкоголя) и назначение фибратов [191, 207].	IIa	B
До назначения комбинированного лечения целесообразно усиление терапии статинами	IIa	C
Пациентам с СД1 и высоким ССР ^c независимо от исходного уровня ХС ЛНП целесообразно назначение статинов [187, 215].	IIa	A
У бессимптомных пациентов с СД1 старше 30 лет может быть рассмотрено назначение статинов.	IIb	C
Статины не рекомендованы женщинам детородного возраста [189, 190].	III	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — см. таблицу 7, ^d — см. Рекомендации по лечению дислипидемий 2019г, раздел про целевые уровни холестерина не-ЛВП и апоВ.

Сокращения: апоВ — аполипопротеин В, СД — сахарный диабет, СД1 — сахарный диабет 1 типа, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности, PCSK9 — ингибитор пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин 9-го типа.

Пробелы в имеющихся доказательствах

- Необходимо установить оптимальные уровни ХС ЛНП
- Неясны эффекты фибратов в отношении ССИ у пациентов с уровнем триглицеридов >2,3 ммоль/л.
- Роль ингибиторов PCSK9 у пациентов с СД требует дальнейшего изучения.

6.5. Тромбоциты

Ключевые положения

- У пациентов с СД и симптомным течением ССЗ лечение должно проводиться так же, как и у пациентов без СД.
- Пациентам с СД и умеренным ССР не рекомендовано назначение аспирина (ацетилсалициловой кислоты) с целью первичной профилактики ССЗ.
- У пациентов с СД и высоким/очень высоким ССР может быть рекомендован аспирин (ацетилсалициловая кислота) для первичной профилактики ССЗ.

В исследованиях *in vivo* и/или *ex vivo* описан ряд нарушений функций тромбоцитов, а у пациентов с СД — увеличение их активности. Гипергликемия [216], воспаление легкой выраженности [217] и увеличение оксидативного стресса может способствовать активации тромбоцитов *in vivo* и изменению их

ответа на антитромбоцитарные препараты у пациентов с СД. Однако патология тромбоцитов и низкий ответ на антитромбоцитарные препараты были также описаны у пациентов с СД и хорошим метаболическим контролем [218-220]. Дисмегакариоцитопоз может присутствовать у пациентов с СД, проявляясь в виде увеличения массы тромбоцитов [221], изменения соотношения между количеством и объемом тромбоцитов [221, 222], анеуплоидии мегакариоцитов [223] и увеличения ретикулированных тромбоцитов в периферической крови [219]. В дополнение у пациентов с СД отмечается усиление генерации тромбина, изменение типа сгустка и снижение фибринолиза [224].

6.5.1. Аспирин (ацетилсалициловая кислота)

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) необратимо ингибирует активность циклооксигеназы 1 и тромбоксан А2-зависимую агрегацию тромбоцитов [225]. Небольшие, подтверждающие концепцию, рандомизированные исследования, оценивающие фармакодинамику, показали, что однократный прием низкодозового аспирина недостаточен для полного подавления активности циклооксигеназы 1 тромбоцитов у пациентов с СД [218-220, 226] и увеличение круговорота тромбоцитов [219]. Это оправдывает

изучение в РКИ различных схем назначения (например, 2 раза/сут.) низкодозового аспирина у пациентов с СД.

6.5.1.1. Первичная профилактика

Несмотря на то, что аспирин имеет неоспоримое преимущество для вторичной профилактики ССЗ (см. раздел 6.5.1.2), его применение для первичной профилактики ССЗ неоднозначно. В 2009г участники объединения Antithrombotic Trialists' Collaboration опубликовали метаанализ исследований по первичной профилактике, включивший 95 тыс. пациентов низкого риска [227]. Они сообщили о 12-процентном снижении частоты неблагоприятных ССИ на фоне приема аспирина при значительном увеличении больших кровотечений, поднимает вопрос о ценности применения аспирина. С тех пор в дальнейших исследованиях был показан сопоставимый эффект или его отсутствие в отношении снижения частоты ССИ, однако риск развития больших кровотечений сопоставим во всех исследованиях [228, 229]. Исследования по изучению гендерных различий в эффектах аспирина установили сопоставимые риски развития кровотечений у мужчин и женщин и 12-процентное снижение риска развития ССС у лиц обоего пола, преимущественно обусловленное снижением частоты ишемических инсультов у женщин и ИМ у мужчин [229]. По результатам недавно проведенных крупномасштабных исследований, в которых включались пациенты с умеренным риском ССЗ, но (1) исключались пациенты с СД2 [230] и (2) специально отбирались пациенты с СД [231], не получено свидетельств в пользу применения аспирина для первичной профилактики. В исследовании ASCEND (The A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) рандомизировано 15480 пациентов с СД без ССЗ в группу аспирина 100 мг 1 раз/сут. или в группу плацебо [231]. Первичная конечная точка оценки эффективности (ИМ, инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА) или смерть по любой причине) зарегистрирована у 658 пациентов (8,5%) в группе аспирина vs 743 (9,6%) пациентов в группе плацебо (ОШ 0,88, 95% ДИ 0,79-0,97, p=0,01). Большие кровотечения зарегистрированы у 314 (4,1%) пациентов в группе аспирина vs 245 (3,2%) в группе плацебо (ОШ 1,29, 95% ДИ 1,09-1,52, p=0,003). Не получено данных о различиях в частоте фатальных или внутричерепных кровотечений, и существенная доля (~25%) больших кровотечений, согласно критериям исследования ASCEND, пришлось на кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Соотношение числа пациентов, которых необходимо пролечить, к числу пациентов, которым будет нанесен вред, составило 0,8. В недавно опубликованном метаанализе показано, что применение ингибиторов протонной помпы обеспечивает достаточную гастропротекцию в отно-

шении кровотечений с отношением шансов ~0,20 [232]. Необходимо отметить, что в исследовании ASCEND только один из 4 пациентов получал ингибиторы протонной помпы к концу исследования, и более широкое применение в исследованиях может увеличить пользу аспирина при применении для первичной профилактики.

Недавно было высказано предположение, что увеличение массы [233] или размера тела может сопровождаться снижением ответа на аспирин, как и ответа на клопидогрел, что требует повышения суточной дозы препарата [234]. Данные по фармакокинетики дают основания предположить более низкую степень подавления функции тромбоцитов, особенно у пациентов с ожирением средней и тяжелой степени [234]. Однако вопрос о пользе усиления режима приема антитромбоцитарных препаратов у пациентов с СД и ожирением требует дальнейшего изучения.

6.5.1.2. Вторичная профилактика

Наиболее достоверные из имеющихся свидетельств о применении аспирина для вторичной профилактики остаются прежними, и их обсуждение приведено в Рекомендациях ЕОК по СД, предиабету и ССЗ 2013г, разработанных совместно с ЕАСД [72] (см. раздел 7.1).

Рекомендации по антиагрегантной терапии с целью первичной профилактики у пациентов с СД

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Цели лечения		
У пациентов с СД и высоким/очень высоким ССР ^c аспирин (ацетилсалициловая кислота в дозе 75-100 мг/сут.) может быть рекомендован с целью первичной профилактики при отсутствии явных противопоказаний ^d [231].	IIb	A
У пациентов с СД и умеренным ССР ^c применение аспирина (ацетилсалициловой кислоты) с целью первичной профилактики не рекомендовано.	III	B
Гастропротекция		
При назначении аспирина в низкой дозе целесообразно применение ингибиторов протонной помпы для профилактики желудочно-кишечных кровотечений [232, 235].	IIa	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — см. таблицу 7, ^d — желудочно-кишечное кровотечение, язва желудка в предшествующие 6 мес., текущее заболевание печени или аллергия к аспирину в анамнезе.

Сокращения: СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск.

Пробелы в имеющихся доказательствах

- Необходимы дополнительные данные по сердечно-сосудистой профилактике при СД1, при которой описана активация тромбоцитов в условиях *in vivo*.
- Необходимо изучение влияния массы тела, особенно у лиц с ожирением средней-тяжелой степени,

Таблица 9

Основные положения по целям терапии у пациентов с СД

Фактор риска	Целевой уровень
АД	<ul style="list-style-type: none"> Для большинства взрослых целевой уровень САД составляет 130 мм рт.ст., при хорошей переносимости <130 мм рт.ст., но не <120 мм рт.ст. Менее жесткие целевые уровни у пожилых пациентов (возраст >65 лет) — 130-139 мм рт.ст.
Контроль гликемии HbA _{1c}	<ul style="list-style-type: none"> Для большинства взрослых целевой уровень HbA_{1c} составляет <7,0% (<53 ммоль/моль) Более жесткие целевые значения HbA_{1c} <6,5% (48 ммоль/моль) могут быть выбраны с учетом индивидуальных особенностей при условии, что они могут быть достигнуты без возникновения эпизодов значимой гипогликемии или других нежелательных эффектов лечения Менее жесткие целевые значения HbA_{1c} <8% (64 ммоль/моль) или ≤9% (75 ммоль/моль) могут считаться приемлемыми для пожилых пациентов (см. раздел 6.2.1)
Липидный профиль ХС ЛНП	<ul style="list-style-type: none"> У пациентов с СД и очень высоким ССР^а необходимо достигать целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) и снижать ХС ЛНП по крайней мере до 50% У пациентов с СД и высоким ССР^а необходимо достигать целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) и снижать ХС ЛНП по крайней мере до 50% У пациентов с СД и умеренным ССР^а необходимо достигать целевого уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл)
Антитромбоцитарная терапия	Только у пациентов с СД и высоким/очень высоким ССР
Курение	Обязателен отказ от курения
Физическая активность	Умеренной или высокой интенсивности, ≥150 мин/нед., сочетание аэробных и анаэробных тренировок
Масса тела	Необходимо достигать стабилизации массы тела у пациентов с СД с избыточной массой тела или ожирением с учетом потребления и расхода калорий и снижения массы тела у пациентов с НТГ для профилактики развития СД
Пищевые привычки	Снижение числа потребляемых калорий рекомендовано пациентам с СД2 и ожирением с целью снижения массы тела; в настоящее время не установлено идеальное для всех пациентов с СД соотношение калорий, получаемых из углеводной, белковой пищи и жиров

Примечание: ^а — см. таблицу 7.

Сокращения: АД — артериальное давление, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

на ответ на антитромбоцитарные препараты и их эффективность у пациентов с СД, а также тактики применения более высоких доз.

- Требует изучения вопрос о том, сопоставимы ли эффекты антитромботической профилактики у пациентов с предиабетом и СД.

6.6. Многофакторный подход

Ключевые положения

- При одновременном снижении уровней HbA_{1c}, САД и липидов риск развития ССС уменьшается на 75%.

- Многофакторный подход к лечению до сих пор используется не в полной мере.

6.6.1. Принципы многофакторного подхода

Раннее выявление и лечение коморбидных заболеваний и факторов повышения ССР может иметь преимущества у пациентов с нарушениями углеводного обмена [237]. Однако многие пациенты не достигают целевых показателей по ФР для профилактики ССЗ (табл. 9). В исследовании EUROASPIRE IV, целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст. был достигнут у 68% пациентов с ИБС без СД, у 61% пациентов с впервые выявленным СД и у 54% пациентов без известного СД. Целевой уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л был достигнут у 16, 18 и 28% пациентов этих

групп, соответственно. Более того, использование комбинации из 4 кардиопротективных препаратов (антитромбоцитарных, ББ, блокаторов РААС и статинов) составило 53, 55 и 60%, соответственно [238].

В Шведском национальном регистре СД при достижении целевых значений по каждому ФР (HbA_{1c}, ХС ЛНП, альбуминурия, курение и САД) удавалось добиться снижения повышенного риска неблагоприятных исходов. У пациентов с СД2 при достижении целевых значений по всем показателям ОР общей смертности составил 1,06 (95% ДИ 1,00-1,12), 0,84 (95% ДИ 0,75-0,93) для острого ИМ и 0,95 (95% ДИ 0,84-1,07) для инсульта. Риск госпитализаций в связи с СН сохранялся повышенным среди пациентов с СД, по сравнению с контрольной группой (ОР 1,45, 95% ДИ 1,34-1,57) [239].

Эффекты интенсивного, многофакторного лечения у пациентов с СД при первичном обращении и на ранних сроках заболевания оценивались в исследовании ADDITION (the Anglo-Danish/Dutch Study of Intensive Treatment In People with Screen Detected Diabetes in Primary Care) [240]. При проспективном наблюдении (1 и 5 лет) не выявлено значимого снижения частоты микрососудистых [241] и макрососудистых событий [242]. Интерес представляет модель 10-летнего риска ССЗ, рассчитанная по данным исследования UKPDS, согласно которой ССР ока-

зался ниже в группе интенсивного лечения после внесения поправки на исходный уровень ССР (-2,0, 95% ДИ от -3,1 до 0,9) [243].

Благоприятный эффект многофакторного подхода у пациентов с СД и выявленной микроальбуминурией был продемонстрирован в исследовании Steno-2, в котором 160 пациентов с СД очень высокого ССР были рандомизированы в группу интенсивного, многофакторного лечения, направленного на достижение целевых уровней по всем показателям, или в группу традиционного лечения. Целевые показатели в группе интенсивного лечения составили: $HbA_{1c} < 6,5\%$ (48 ммоль/моль), общий холестерин $< 4,5$ ммоль/л (175 мг/дл) и АД $< 130/80$ мм рт.ст. Все пациенты этой группы получали блокатор РААС и низкодозовый аспирин. Применение такого подхода привело к снижению частоты микрососудистых и макрососудистых событий примерно на 50% при наблюдении длительностью 7,8 года. Результаты отдаленного наблюдения (21 год от начала) показали, что интенсивное лечение приводило к значимому снижению риска достижения сочетанной точки, включавшей развитие терминальной почечной недостаточности и летального исхода с ОР 0,53 (95% ДИ 0,35-0,8) и способствовало увеличению продолжительности жизни на 7,9 года при поправке на продолжительность времени без развития ССЗ [37, 244]. В данном исследовании риск госпитализаций вследствие СН также снизился на 70% [245].

В исследовании J-DOIT3 (The Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases) изучались эффекты интенсивного многофакторного подхода с жесткими целями лечения в японской когорте пациентов в возрасте 45-69 с СД и ФР. Согласно результатам, отмечено значительное улучшение показателей HbA_{1c} , САД, ДАД и ХС ЛНП, по сравнению с группой традиционного лечения. Отмечена незначимая тенденция к снижению риска достижения первичной комбинированной точки, включавшей нефатальный ИМ, инсульт, операции реваскуляризации или общую смертность (ОР 0,81, 95% ДИ 0,63-1,04, $p=0,094$). *Post hoc* анализ показал снижение риска развития цереброваскулярных событий в группе интенсивной терапии (ОР 0,42, 95% ДИ 0,24-0,74, $p=0,002$), однако не было выявлено различий по показателям общей смертности и коронарных событий [246].

В исследовании Euro Heart Survey 44% из 1425 участников с диагностированными СД и ИБС получали комбинированную терапию, включавшую аспирин, ББ, блокатор РААС и статины. У пациентов, получавших данное комбинированное лечение, спустя 1 год от начала наблюдения отмечены значительно более низкие показатели общей смертности (3,5 vs 7,7%, $p=0,001$) и меньшая частота сочетанных ССС (11,6 vs 14,7%, $p=0,05$) [247].

Рекомендации по многофакторному подходу при лечении пациентов с СД

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
У пациентов с СД и ССЗ следует рассмотреть многофакторный подход к лечению СД с достижением терапевтических целей, указанных в таблице 9 [238, 239, 245-248].	IIa	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Пробелы в имеющихся доказательствах

- Не установлена оптимальная стратегия многофакторного подхода при первичном и вторичном лечении.
- Не оценивались половые различия в отношении многофакторного подхода к лечению.

7. Лечение ишемической болезни сердца

Ключевые положения

- СД2 и предиабет часто встречаются у пациентов с ОКС и хроническими коронарными синдромами (ХКС) и ассоциированы с худшим прогнозом.
- Следует регулярно проводить оценку гликемического статуса у всех пациентов с ИБС.
- Жесткий гликемический контроль на ранних стадиях СД может приводить к более благоприятному эффекту в отношении развития ССС.
- Эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин снижают риск развития ССС у пациентов с СД и ССЗ и у лиц с очень высоким/высоким ССР.
- Лираглутид, семаглутид или дулаглутид снижают риск развития ССС у пациентов с СД и ССЗ и у лиц с очень высоким/высоким ССР.
- У пациентов с СД и ССЗ показано проведение интенсивной вторичной профилактики.
- Краеугольным камнем вторичной сердечно-сосудистой профилактики являются антитромбоцитарные препараты.
- У пациентов высокого ССР применение комбинации ривароксабана в низких дозах и аспирина (ацетилсалициловой кислоты) может обладать благоприятными эффектами в отношении ИБС.
- У пациентов, перенесших ИМ, может быть рекомендована комбинированная терапия аспирином (ацетилсалициловой кислотой) в сочетании с тикагрелором в сниженной дозе длительностью до 3 лет.
- Подходы к антитромботической терапии при реваскуляризации не отличаются в зависимости от статуса СД.
- У пациентов с СД и многососудистым поражением КА, подходящей для реваскуляризации анатомией КА и низким ожидаемым риском хирургической смертности эффективность аортокоронарного шунтирования (АКШ) выше эффективности чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

7.1. Медикаментозное лечение

Нарушения углеводного обмена часто встречаются у пациентов с острой и стабильной ИБС и ассоциированы с худшим прогнозом [16, 18, 249]. Примерно у 20-30% пациентов с ИБС в анамнезе есть указание на СД, а среди оставшихся больных у 70% СД или НТГ диагностируется впервые при проведении ОГТТ [9, 250, 251]. У пациентов с ИБС без известных нарушений углеводного обмена следует проводить оценку гликемического статуса согласно данным, приведенным в разделах 4 и 5.

Необходимо отметить, что рекомендации по вторичной профилактике ИБС при СД основаны преимущественно на данных анализа подгрупп исследований, в которые включались пациенты с СД и без СД [72]. Ввиду более высокой частоты ССС у пациентов с СД зачастую наблюдается повышение показателей, характеризующих абсолютную пользу, при неизменных показателях относительной пользы [238, 247]. Общие рекомендации пациентам с ОКС и ХКС представлены в других Рекомендациях ЕОК [252-255].

Получены данные о том, что улучшение контроля гликемии позволяет замедлить начало, прогрессирование СД и (при определенных обстоятельствах) может частично привести к обратному развитию признаков микрососудистых осложнений у пациентов с СД. Учитывая эти данные, во всех руководствах по СД рекомендован ранний, эффективный и стойкий контроль гликемии с целью предотвращения гипергликемии. Достижение этой цели без ущерба и с пользой для сердечно-сосудистой системы является важнейшей задачей, в особенности, при выборе подходящей конкретному пациенту сахароснижающей терапии. Ниже обсуждаются данные ключевых клинических исследований, в которых оценивались эффекты сахароснижающей терапии в отношении ССИ.

7.1.1. Эффекты интенсивного контроля гликемии

7.1.1.1. UKPDS

В исследовании UKPDS 5102 пациента с впервые диагностированным СД, не получавшие ранее медикаментозной терапии, были рандомизированы в две группы — в группу интенсивного медикаментозного контроля гликемии с помощью препаратов СМ или инсулина или в группу управления одной только диетой. Медиана наблюдения составила 10,7 года. Несмотря на явное снижение частоты развития микрососудистых осложнений, уменьшение риска развития ИМ оказалось пограничным, составив 16% ($p=0,052$) [145]. В расширенной фазе исследования снижение риска развития ИМ сохранялось на уровне 15%, что оказалось значимым при увеличении числа случаев [149]. Более того, благоприятные эффекты сохранялись в отношении все конечных точек, включая смертность по любой причине, которая снизилась

на 13%. Необходимо отметить, что данное исследование было проведено, когда не применялся современный многофакторный подход (снижение уровня липидов и контроль АД).

7.1.1.2. ACCORD, ADVANCE и VADT

В трех исследованиях изучены СС эффекты интенсивного контроля СД против стандартного подхода у пациентов с СД и высоким ССР [138, 256-258]. Исследования включали >23 тыс. пациентов, получавших лечение в течение 3-5 лет, в результате не было показано благоприятного влияния в отношении ССИ в группе интенсивного контроля гликемии. Исследование ACCORD было завершено досрочно при средней длительности наблюдения 3,5 года в связи с более высокой смертностью в группе интенсивного контроля (14/1000 vs 11/1000 летальных исходов/год), которая была более высокой среди пациентов с множественными факторами ССР и преимущественно обусловлена сердечно-сосудистыми причинами. Дальнейший анализ показал, что высокая сердечно-сосудистая смертность в группе интенсивного контроля гликемии преимущественно регистрировалась среди пациентов с плохим контролем гликемии [259].

7.1.1.3. DIGAMI 1 и 2

В исследовании DIGAMI 1 [260] показано снижение смертности при СД и остром ИМ в группе интенсивного контроля гликемии, достигнутого на фоне инсулинотерапии (смертность спустя 3,4 года составила 33% в группе инсулинотерапии vs 44% в группе контроля, $p=0,011$) [261]. Эффекты в группе интенсивного контроля гликемии сохранялись спустя 8 лет после рандомизации, что привело к увеличению выживаемости на 2,3 года [262]. Эти результаты не были воспроизведены в исследовании DIGAMI 2, которое было прекращено досрочно из-за медленного отбора пациентов [263]. При анализе объединенных данных парентеральное введение инсулино-глюкозной смеси не приводило к снижению смертности у пациентов с острым ИМ и СД [264]. В случае необходимости улучшения контроля гликемии у пациентов с ОКС необходимо помнить о риске развития гипогликемии, которая ассоциирована с неблагоприятными исходами у пациентов с ИБС [265, 266]. В нескольких РКИ оценивалась стратегия модуляции обмена веществ путем введения калиево-глюкозно-инсулиновой смеси с целью стабилизации кардиомиоцитов и улучшения синтеза энергии независимо от наличия СД, однако не выявлено значимого влияния на заболеваемость и смертность [267, 268].

У пациентов, которым планируется выполнение кардиохирургических вмешательств, следует уделять внимание контролю гликемии [269]. Результаты наблюдательных исследований пациентов, которым выполнялось АКШ, свидетельствуют о том, что дли-

тельная парентеральная инфузия инсулина с достижением умеренно жесткого контроля гликемии ассоциирована с более низкими показателями смертности, меньшей частотой серьезных осложнений, по сравнению с более жестким или более мягким контролем гликемии [270]. В исследовании BARI 2D (the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes), в группе АКШ длительное лечение инсулином было ассоциировано с большей частотой ССС, по сравнению с применением инсулина и препаратов, повышающих секрецию инсулина [271].

В разделе 6.2 и ниже приведены целевые уровни гликемии у пациентов с ИБС и предпочтительные классы препаратов для лечения СД.

7.1.2. Сахароснижающие препараты: новые доказательства из исследований, оценивающих ССИ

7.1.2.1. Известные сахароснижающие препараты

Сердечно-сосудистые эффекты давно используемых пероральных сахароснижающих препаратов не оценивались в крупномасштабных РКИ, в отличие от недавно появившихся препаратов.

7.1.2.1.1. Метформин

В дополнительном исследовании 753 пациентов в рамках исследования UKPDS, в котором сравнивали традиционное лечение с метформином у пациентов с СД2 и избыточной массой тела без ранее известных ССЗ, применение метформина сопровождалось снижением риска развития ИМ на 39%, смертельных исходов вследствие коронарных событий на 50% и инсульта на 41% за период наблюдения 10,7 года [146]. При продлении наблюдения на 8-10 лет метформин также снижал риск развития ИМ и увеличивал выживаемость в группе интенсивной терапии, включавшей применение и других препаратов [149]. Наблюдательные исследования и результаты анализа баз данных позволяют сделать вывод, что длительное применение метформина улучшает сердечно-сосудистый прогноз [272, 273]. Однако до сих пор не проводилось крупномасштабных рандомизированных исследований по оценке ССИ для определения влияния метформина на риск ССС.

7.1.2.1.2. Препараты СМ и меглиниды

Препараты СМ более эффективны в отношении снижения ССР, чем одни только мероприятия по изменению образа жизни, но менее эффективны, по сравнению с метформином [145, 146, 274-276]. Применение препаратов СМ сопряжено с риском развития гипогликемии, и начиная с 1960-х годов продолжается дискуссия о безопасности применения препаратов СМ в отношении риска развития ССС. Однако в исследовании CAROLINA (CARDiovascular Outcome Study of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes), в котором проводилось сравнение

ингибитора ДПП-4 линаглиптина против препарата СМ глимеперида, при наблюдении в течение 6,2 лет оба препарата оказались сопоставимы по влиянию на ССИ у пациентов с СД2 [277]. Применение натеглинида не приводило к снижению серьезных ССС в 5-летнем проспективном исследовании NAVIGATOR (the Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research), в которое включались пациенты с НТГ и ССЗ или высоким ССР [278].

7.1.2.1.3. Ингибиторы альфа-глюкозидазы

Акарбоза не оказала влияния на риск развития трехкомпонентной конечной точки МАСЕ у пациентов с НТГ и ССЗ в крупномасштабном проспективном 5-летнем исследовании ACE [129].

7.1.2.1.4. Тиазолидиндионы

Результаты исследования пиоглитазона PROactive (The PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events) оказались нейтральными в отношении композитной первичной конечной точки (ОР 0,90, 95% ДИ 0,80-1,02, $p=0,095$) [279]. В связи с этим результаты по вторичным исходам следует рассматривать только как основание для научной гипотезы. Согласно этим результатам, отмечено значимое снижение частоты вторичной композитной конечной точки на 16% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,72-0,98, $p=0,027$) [279], а риск последующего ИМ и повторного инсульта снизился на 16 и 47%, соответственно [280, 281], с уменьшением риска повторного инсульта у пациентов без СД [282]. Частота возникновения СН была существенно выше в группе пиоглитазона, по сравнению с группой плацебо в исследовании PROactive, однако без увеличения летальности [283]. Крупномасштабное, рандомизированное, контролируемое, но не заслепленное исследование TOSCA.IT (The Thiazolidinediones Or Sulfonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial), в котором сравнивалась эффективность пиоглитазона и препаратов СМ, назначавшихся в дополнение к метформину, было прекращено досрочно из-за отсутствия различий. Частота достижения композитной конечной точки и ее отдельных компонентов была сопоставима в обеих группах [284]. В исследовании IRIS, включавшем пациентов с инсулинорезистентностью без СД, применение пиоглитазона, по сравнению с плацебо, сопровождалось снижением комбинированной конечной точки — повторного инсульта и ИМ на 24% — при наблюдении в среднем в течение 4,8 года [282]. После публикации метаанализа по риску развития ССС при применении тиазолидиндиона розиглитазона [285], в 2008г произошли серьезные изменения в регуляции процесса утверждения противодиабетических препаратов [286]. Обязательным условием одобрения или продления ранее принятого

решения стало наличие доказательств безопасности препаратов в отношении ССИ. Это привело к увеличению числа исследований, оценивающих ССИ при применении противодиабетических препаратов [287, 288]. Целью большинства этих исследований является получение свидетельств не меньшей эффективности/безопасности этих препаратов по сравнению с плацебо при добавлении их к текущей сахароснижающей терапии.

7.1.2.1.5. Инсулин

В исследовании ORIGIN 12537 пациентов (средний возраст — 63,5 года) с высоким риском развития ССЗ — с НГН, НТГ или СД — были рандомизированы в группу инсулина длительного действия гларгина [с целью достижения уровня глюкозы натощак 5,3 ммоль/л (≤ 95 мг/дл)] или в группу стандартного лечения. Частота достижения ССИ оказалась сопоставимой в двух группах при наблюдении в среднем в течение 6,2 года [289]. В двойном слепом исследовании DEVOTE, сравнившем инсулиновый аналог очень длительного действия деглудек ($n=3818$) с инсулиновым аналогом гларгином U100 ($n=3819$), при 1,8-летнем наблюдении не выявлено различий по трехкомпонентной конечной точке MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт) у пациентов с СД высокого ССР [290]. В группе, получавшей деглудек, зарегистрировано значительное снижение частоты развития гипогликемии [290].

7.1.2.2. Новые пероральные сахароснижающие препараты

7.1.2.2.1. Ингибиторы ДПП-4

К настоящему времени опубликованы результаты 5 крупномасштабных исследований о сердечно-сосудистых эффектах иДПП-4 у пациентов с СД2 с разным уровнем ССР (табл. 10): саксаглиптина (исследование SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus — thrombolysis in myocardial infarction 53)) [291], алоглиптина (исследование EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care)) [292], ситаглиптина (исследование TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)) [293] и линаглиптина (исследование CARMELINA (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus) [294] и исследование CAROLINA [277]). В 4 из них подтверждена не меньшая эффективность/безопасность в отношении первичной конечной точки, включающей ССИ, по сравнению с плацебо (назначали альтернативный сахароснижающий препарат с достижением сопоставимого уровня глюкозы крови). Однако применение ни одного из иДПП-4 не сопровождалось значительным улучшением прогноза в отношении ССИ в этих популя-

циях, включавших пациентов с длительным анамнезом СД и ССЗ или сочетанными ФР ССЗ. В исследовании SAVOR-TIMI 53 применение саксаглиптина сопровождалось повышением риска госпитализаций в связи с СН [291], по сравнению с незначимым нарастанием при применении алоглиптина в исследовании EXAMINE [292]. Не выявлено ухудшения течения СН ни при приеме ситаглиптина в исследовании TECOS [293], ни при приеме линаглиптина в исследовании CARMELINA [294, 295]. Результаты анализа подгрупп в исследовании SAVOR-TIMI 53 дали основания предположить, что исходно высокий уровень NT-proBNP, предшествующая СН или ХБП у пациентов, получавших саксаглиптин, обуславливают более высокий риск госпитализации в связи с СН [296]. Только в исследовании CAROLINA, сравнивавшем линаглиптин и глимиперид (активный контроль), в двух группах показана сопоставимая безопасность в отношении ССИ [277].

7.1.2.2.2. АрГПП-1

В семи исследованиях, изучавших ССИ, оценивалось влияние арГПП-1 на развитие ССС у пациентов с СД2 и высоким ССР. В исследовании ELIXA (the Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) ликсисенатид в дозе 10 или 20 мкг 1 раз/сут. показал не меньшую эффективность/безопасность, по сравнению с плацебо, но не повлиял значимо на четырехкомпонентную точку MACE (трехкомпонентная точка MACE плюс госпитализация вследствие нестабильной стенокардии) у пациентов с СД, перенесших ОКС [297]. В исследовании EXSCCEL (the Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering), включавшем популяцию пациентов с СД, из которых у 73% в анамнезе имели место перенесенные ССС, эксенатид в дозе 2 мг 1 раз/нед. продемонстрировал не меньшую эффективность/безопасность по сравнению с плацебо и незначимое 14-процентное снижение первичной трехкомпонентной точки MACE [158]. Анализ по назначенному лечению показал значимое снижение общей смертности на 14% ($p=0,016$) в группе эксенатида, однако данные результат может рассматриваться лишь как предварительный, учитывая иерархическую ценность статистического анализа. Однако в подгруппе пациентов с известными ССЗ, леченных эксенатидом, показано 10-процентное снижение относительного риска достижения MACE (ОР 0,90, 95% ДИ 0,816-0,999, номинальный $p=0,047$).

В исследовании LEADER 9340 пациентов с СД и высоким ССР (у 81% имели место ССЗ) были рандомизированы в группу лираглутида 0,6-1,8 мг 1 раз/сут. vs плацебо в дополнение к другим сахароснижающим препаратам. Все пациенты характеризовались длительным анамнезом СД и наличием хорошо контролируемых факторов ССР. Через 3,1 года наблюде-

Таблица 10

Характеристики пациентов в исследованиях по оценке сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов^a

Исследование	ИНГЛТ-2		арГПП-1		идПП-4				CAROLINA [277]							
	EMPA-REG OUTCOME [306]	SANVAS [309]	DECLARE-TIMI 58 [311]	CREDESCENCE [313]	ELIXA [297]	LEADER [176]	SUSTAIN-6 [299]	EXSCEL [158]		Harmony Outcomes [301]	REWIND [303]	PIONEER 6 [300]	SAVOR-TIMI 53 [291]	EXAMINE [292]	TECOS [293]	CARMELINA [294]
Исходно	Эмпаглифлозин vs плацебо	Канаглифлозин vs плацебо	Канаглифлозин vs плацебо	Ликсисенатид vs плацебо	Лираглутид vs плацебо	Семаглутид vs плацебо	Эксенатид vs плацебо	Албиглутид vs плацебо	Дулаглутид vs плацебо	Пероральный семаглутид vs плацебо	Саксаглутид vs плацебо	Алоглиптин vs плацебо	Ситаглиптин vs плацебо	Лианаглиптин vs плацебо	Лианаглиптин vs глимиперид	
n	7020	10142	17160	4401	6068	9340	3297	14752	9463	9901	3182	16492	5400	14671	6979	6033
Возраст (годы)	63	63	63	63	60	64	64	62	64	66	66	65	61	66	65	64
СД (годы)	57% >10	13,5	11,8	15,8	9,3	12,8	13,9	12,0	14,1	10,5	14,9	10	7,2	9,4	14,7	6,2
Индекс массы тела (кг/м ²)	30,6	32,0	32,1	31,3	30,1	32,5	32,8	31,8	32	32,3	32,3	31	29	30	31,3	30,1
Инсулин (%)	48	50	~40	65	39	44	58	46	60	24	61	41	30	23	58	0
HbA _{1c} (%)	8,1	8,2	8,3	8,3	7,7	8,7	8,7	8,0	8,7	7,2	8,2	8,0	8,0	7,3	7,9	7,2
Предшествующие ССЗ (%)	99	65	40	50,4	100	~81	~83	73	100	31	35	78	100	100	57	42
Критерия включения по уровню ССР	ИМ, ИБС, ССЗ или ППА	ИМ, ИБС, ССЗ или ППА	ССЗ или по крайней мере 1 фактор ССР	ХБП	ОКС <180 дней	Возраст ≥50 лет и ССЗ ³ или ХБП, и по крайней мере 1 фактор ССР	Возраст ≥60 лет	ИБС, ССЗ или ППА 27%, без предшествующих ССС	ИМ, ИБС, ССЗ или ППА	Возраст ≥50 лет и ССЗ или факторы ССР	Возраст ≥50 лет и ССЗ, или ХБП, или возраст ≥60 лет и факторы ССР	Возраст ≥40 лет и ССЗ (ИБС, ССЗ или ППА) или возраст ≥55 лет и по крайней мере 1 фактор ССР	ОКС дней <90	ИБС, ССЗ или ППА	ССЗ и/или ХБП	ССЗ или наличие данных за поражение органов-мишеней сосудистого генеза, или возраст ≥70 лет или по крайней мере 2 фактора ССР
АГ (%)	94	89	89	96,8	76	92	92	90	86	93	94	81	83	86	95	90
Длительность наблюдения (годы)	3,1	2,4	4,5	2,6	2,1	3,8	2,1	3,2	1,6	5,4	1,3	2,1	1,5	2,8	2,2	6,3

Срок наблюдения представлен в виде медианы в годах.

Примечание: ^a — модифицировано после [318], ^b — ССЗ в исследованиях LEADER и SUSTAIN-6 включали пациентов с ИБС, ССЗ, поражением периферических артерий и СН.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, идПП-4 — ингибиторы дипептидил-пептидазы 4, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2, ОКС — острый коронарный синдром, ППА — поражение периферических артерий, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССС — сердечно-сосудистое событие, ХБП — хроническая болезнь почек >3 стадии, CANVAS — Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study, CARMELINA — Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, CAROLINA — Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes, CREDESCENCE — Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation trial, DECLARE-TIMI 58 — Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 trial, ELIXA — Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome, EMPA-REG OUTCOME — Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Removing Excess Glucose, EXAMINE — Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care, EXSCEL — Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering, Harmony Outcomes — Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, LEADER — Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results, PIONEER 6 — A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes, REMIND — Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes, SAVOR-TIMI 53 — Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53, SUSTAIN-6 — Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes, TECOS — Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin.

ния в группе лираглутида зарегистрировано значительное 13-процентное снижение риска достижения первичной трехкомпонентной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт). Кроме того, в группе лираглутида отмечено значительное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности на 22 и 15%, соответственно, и незначимое, но оцениваемое количественно снижение частоты нефатальных ИМ и нефатальных инсультов [176]. Исходно запланированный вторичный анализ данных показал более низкую частоту развития и прогрессирования ХБП в группе лираглутида, по сравнению с плацебо [298]. В исследовании III фазы (до одобрения препарата) SUSTAIN-6 (The Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) меньшая выборка из 3297 пациентов с СД и высоким ССР (у 73% выявлены ССЗ) была рандомизирована в группу лечения семаглутидом в дозе 0,5-1,0 мг 1 раз/нед. или в группу плацебо. Через 2,1 года в группе семаглутида отмечено значительное снижение частоты достижения трехкомпонентной точки MACE на 26%, что преимущественно обусловлено снижением частоты нефатальных инсультов на 39%. Кроме того, применение семаглутида сопровождалось незначимым снижением числа нефатальных ИМ. Лечение семаглутидом также было ассоциировано со снижением частоты достижения вторичной конечной точки — новых случаев или ухудшения течения нефропатии [299]. В исследовании PIONEER-6 (The Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment 6 trial), относящемся к исследованиям III фазы, оценивающим ССИ, до одобрения препарата к применению в клинической практике, сравнивали эффективность семаглутида при пероральном приеме 1 раз/сут. (целевая доза 14 мг) и плацебо в отношении ССИ у пациентов с СД2 и высоким ССР. При среднем периоде наблюдения 16 мес. подтверждена не меньшая сердечно-сосудистая эффективность/безопасность перорального приема семаглутида по сравнению с плацебо (ОР 0,79, $p < 0,001$). Кроме того, в группе семаглутида был значительно ниже частота летальных исходов вследствие сердечно-сосудистых причин (15 (0,9%) в группе перорального приема семаглутида vs 30 (1,9%) в группе плацебо, ОР 0,49, $p = 0,03$) и риск общей смертности (23 (1,4%) событий в группе семаглутида vs 45 (2,8%) случаев в группе плацебо, ОР 0,51, $p = 0,008$) [300]. Однако, хоть и невысокое в абсолютных значениях, но значительное повышение офтальмологических осложнений течения ретинопатии, включая кровоизлияние в стекловидное тело, слепота, необходимость введения препаратов в стекловидное тело или фотокоагуляции, требуют дальнейшего изучения. В исследовании Harmony Outcomes (the Albiglutide and CV outcomes in patients with type 2 DM and CVD) изуча-

лись эффекты уже более не выпускаемого арГПП-1 албиглутида, который показал 22-процентное снижение частоты достижения трехкомпонентной точки MACE, по сравнению с плацебо у пациентов с СД и симптомными ССЗ. Кроме того, в группе албиглутида отмечалось существенное снижение частоты ИМ на 25% [301]. Недавно опубликованный метаанализ 5 из этих исследований дает основание сделать вывод о том, что арГПП-3 уменьшают риск достижения трехкомпонентной точки MACE на 12% (ОР 0,88, 95% ДИ 0,84-0,94, $p < 0,001$) [302]. В исследование REWIND (The Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes) включено 9901 пациент с СД2 с уже перенесенным ССС или факторами ССР и оценивалось влияние на трехкомпонентную точку MACE подкожного введения дулаглутида (1,5 мг 1 раз/нед.) vs плацебо. В течение проспективного наблюдения, медиана которого составила 5,4 года, первичная композитная точка зарегистрирована у 594 (12,0%) пациентов в группе дулаглутида и у 663 (13,4%) участников группы плацебо (ОР 0,88, 95% ДИ 0,79-0,99, $p = 0,026$) [303].

Хотя механизмы действия арГПП-1, через которые опосредовано их влияние на ССИ, неизвестны, возможно, их благоприятное действие обусловлено и их длительным периодом полувыведения. Кроме того, арГПП-1 оказывают благоприятное действие на несколько сердечно-сосудистых показателей, в частности, при их применении отмечается небольшое снижение АД и массы тела, зарегистрировано прямое влияние на сосуды и сердце [304]. Постепенное расхождение кривых выживаемости в исследованиях позволяет сделать вывод о том, что благоприятные сердечно-сосудистые эффекты этих препаратов обусловлены снижением риска развития событий, связанных с атеросклеротическим поражением.

7.1.2.3. ИНГЛТ-2

Опубликованы результаты 4 исследований, оценивавших ССИ, в которых изучались иНГЛТ-2: EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Removing Excess Glucose), CANVAS PROGRAM (the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study Program), DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis In Myocardial Infarction) и CREDENCE (the Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation). В исследовании EMPA-REG OUTCOME 7020 пациентов с длительным анамнезом СД (у 57% > 10 лет) и ССЗ были рандомизированы в группу эмпаглифлозина 10 или 25 мг 1 раз/сут. или в группу плацебо. Пациенты находились под наблюдением в среднем 3,1 года [305]. Проводили коррекцию ФР (средний уровень АД 135/77 мм рт.ст. и средний уровень ХС ЛНП 2,2 ммоль/л). Эмпаглифлозин,

по сравнению с плацебо, приводил к значимому 14-процентному снижению риска развития трехкомпонентной конечной точки MACE (сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта). Этот эффект был преимущественно обусловлен высокозначимым снижением сердечно-сосудистой смерти на 38% ($p < 0,0001$), при этом расхождение кривых достижения комбинированной конечной точки в группах эмпаглифлозина и плацебо отмечено рано — на 2-м мес. наблюдения. Зарегистрировано незначимое снижение частоты нефатальных ИМ на 13% ($p = 0,30$) и незначимое увеличение риска нефатального инсульта на 24% [306]. По результатам вторичного анализа, применение эмпаглифлозина сопровождалось снижением частоты госпитализаций вследствие СН на 35% ($p < 0,002$), с расхождением групп эмпаглифлозина и плацебо практически сразу после начала лечения, что дает основание предположить раннее влияние на риск развития СН. Эмпаглифлозин также приводил к высокозначимому снижению показателя общей смертности на 32% ($p < 0,0001$). Это означает, что для предотвращения одного летального исхода данным препаратом необходимо пролечить 39 пациентов в течение 3 лет. Во всех подгруппах наблюдались сходные данные. Дополнительные анализы данных исследования EMPA-REG OUTCOME показали, что преимущества в отношении ССИ наблюдались у пациентов с СН и без СН исходно, при этом пациенты без СН составили ~10% [307].

В программе CANVAS, объединившей данные двух РКИ (CANVAS и CANVAS-R), в которых 10142 пациента с СД и высоким ССР рандомизированы в группу канаглифлозина 100-300 мг 1 раз/сут. или в группу плацебо [308]. Через 3,1 года наблюдения в группе канаглифлозина был значительно ниже риск достижения трехкомпонентной конечной точки MACE на 14% ($p = 0,02$). Однако не выявлено значимого влияния на сердечно-сосудистую или общую смертность [309]. Как и в исследовании EMPA-REG OUTCOME, в группе канаглифлозина была существенно более низкая частота госпитализаций вследствие СН. Однако применение канаглифлозина было сопряжено с необъяснимым увеличением частоты возникновения переломов нижних конечностей и ампутаций (хотя показатели были низкими), что не было подтверждено в недавно проведенном крупном когортном исследовании [310].

В исследовании DECLARE-TIMI 58 оценивались эффекты применения 10 мг дапаглифлозина 1 раз/сут. vs плацебо у 17160 пациентов с СД и ССЗ или множественными факторами ССР, среди них у 10186 без атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы [311]. Спустя в среднем 4,2 года наблюдения в группе дапаглифлозина были достигнуты предопределенные критерии не меньшей эффективно-

сти/безопасности в отношении комбинированной трехкомпонентной конечной точки MACE, по сравнению с плацебо. По результатам двух первичных анализов эффективности дапаглифлозина не приводил к снижению риска развития MACE, но в группе дапаглифлозина отмечена меньшая частота достижения комбинированной конечной точки — сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций вследствие СН (4,9 vs 5,8%, ОР 0,83, 95% ДИ 0,73-0,95, $p = 0,005$). Это обусловлено преимущественно меньшей частотой госпитализаций вследствие СН (ОР 0,73, 95% ДИ 0,61-0,88), но не различиями в частоте летальных ССИ между группами (ОР 0,98, 95% ДИ 0,82-1,17). Преимущество дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций вследствие СН было сопоставимо в подгруппах пациентов с ССЗ и лиц только с множественными ФР. Метаанализ, объединивший данные трех исследований, позволяет сделать вывод о стойком благоприятном эффекте препарата в отношении снижения комбинированной конечной точки, включающей госпитализации по поводу СН или фатальные ССИ, а также прогрессирование патологии почек независимо от наличия атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы или анамнеза СН. В то же время снижение частоты достижения MACE было зарегистрировано только в подгруппе пациентов с известными ССЗ [312]. В исследовании CREDENCE [313] 4401 пациент с СД2 и ХБП с альбуминурией (рСКФ от 30 до < 90 мл/мин/1,73 м²) был рандомизирован в группу канаглифлозина или плацебо. Согласно результатам, при лечении канаглифлозином продемонстрировано относительное снижение частоты первичных почечных исходов на 30% при средней длительности наблюдения 2,6 года. Дополнительно в группе пациентов очень высокого ССР канаглифлозин приводил к значимому снижению риска развития предварительно заданных вторичных ССИ трехкомпонентной конечной точки MACE (ОР 0,80, 95% ДИ 0,67-0,95, $p = 0,01$) и госпитализаций вследствие СН (ОР 0,61, 95% ДИ 0,47-0,80, $p < 0,001$), по сравнению с плацебо (см. раздел 11) [313].

Преимущества применения иНГЛТ-2 по большей части не связаны с выраженностью гипогликемического действия и отмечаются слишком рано, чтобы можно было объяснить их снижением массы тела. Быстрое расхождение кривых достижения конечных точек (снижение риска госпитализаций вследствие СН) в группах плацебо и активного лечения в 4 исследованиях свидетельствует о том, что наблюдаемые благоприятные эффекты могут быть следствием снижения риска развития событий, ассоциированных с СН. В частности, это могут быть влияния на гемодинамические параметры, например, снижение объема плазмы крови, прямое влияние на функцию и метаболизм сердца или другие сердечно-сосудистые эффекты [314-317].

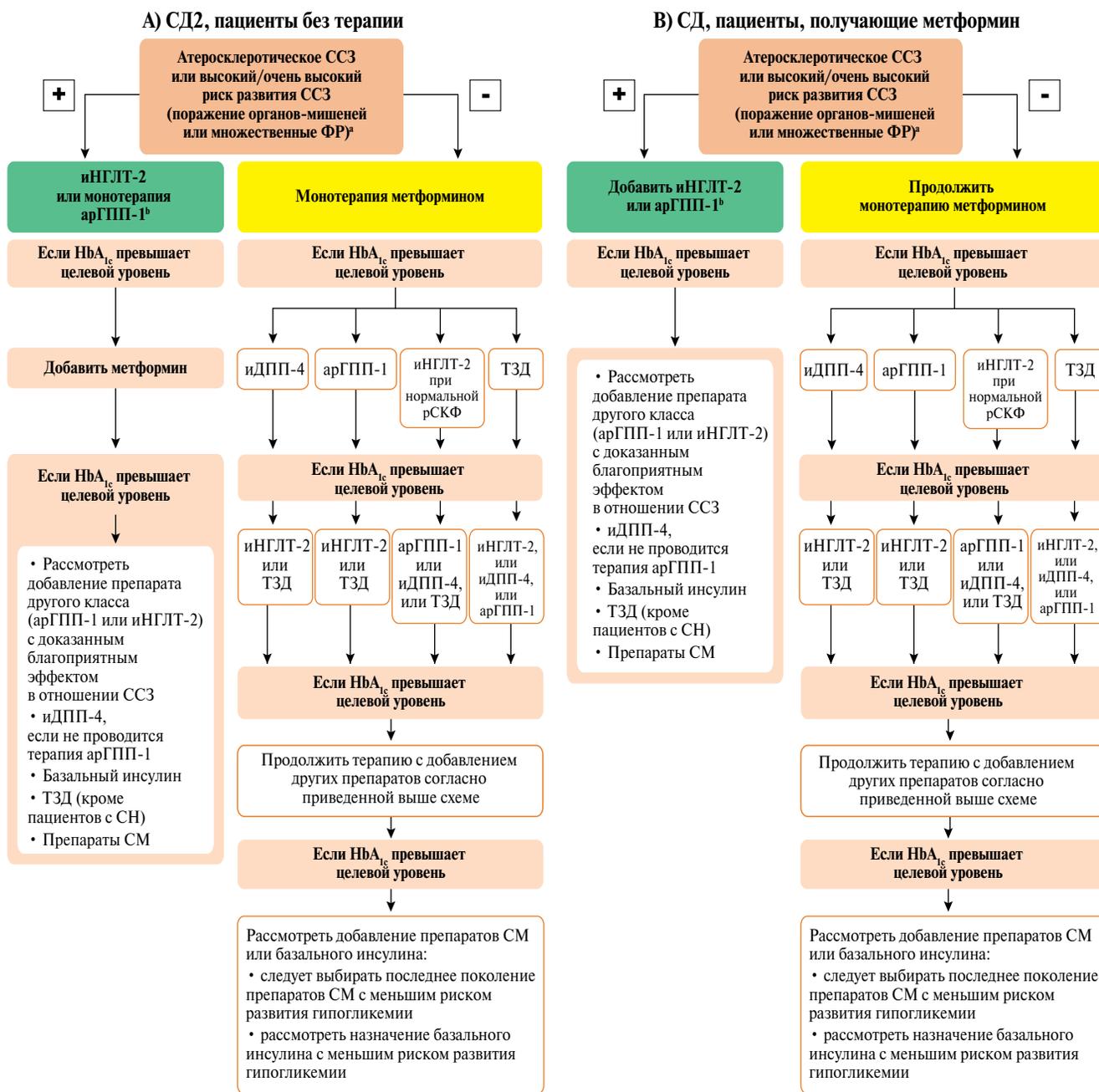


Рис. 3. Алгоритм лечения пациентов с СД2 и атеросклеротическое ССЗ или высоким/очень высоким риском развития ССЗ. (А) Алгоритм лечения пациентов, не получающих терапию, и (В) алгоритм лечения пациентов с СД, получающих метформин.

Примечание: ^а — см. таблицу 7, ^б — используйте препараты с доказанным благоприятным эффектом в отношении ССЗ.

Сокращения: арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, иДПП-4 — ингибиторы дипептидил-пептидазы 4, иНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СМ — сульфонилмочевина, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ТЗД — тиазолидиндионы, ФР — факторы риска, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

7.1.2.3. Последствия исследований, оценивающих ССИ

Впервые в истории изучения СД в нескольких исследованиях, оценивающих ССИ, получены результаты, свидетельствующие о благоприятном влиянии сахароснижающих препаратов на ССИ у пациентов с ССЗ или с очень высоким/высоким ССР. Результаты, полученные в этих исследованиях при приме-

нении и арГПП-1 (LEADER, SUSTAIN-6, Harmony Outcomes, REWIND, PIONEER 6), и иНГЛТ-2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE), свидетельствуют в пользу применения этих препаратов у пациентов с СД 2 и ССЗ или очень высоким/высоким ССР, например, у лиц с поражением органов-мишеней или несколькими

ФР развития ССЗ (см. табл. 7), независимо от того, получают ли они метформин или ранее не получали сахароснижающую терапию. Дополнительно, учитываемая преимущества в отношении влияния на смертность, наблюдаемые в исследованиях LEADER и EMPA-REG Outcome, лираглутид рекомендован пациентам с ССЗ или очень высоким/высоким риском развития ССЗ с целью снижения риска летальных исходов, и эмпаглифлозин рекомендован пациентам с ССЗ для снижения риска летальных исходов. В пользу рекомендации о применении эмпаглифлозина говорят данные недавно проведенного метаанализа, в котором показана высокая гетерогенность между данными по снижению смертности в исследованиях, оценивающих ССИ [312]. Представляется, что благоприятные эффекты арГПП-1 преимущественно связаны со снижением риска развития событий, ассоциированных с атеросклерозом, в то время как иНГЛТ-2 уменьшают частоту развития конечных точек, связанных с СН. Таким образом, иНГЛТ-2 потенциально обладают большим преиму-

ществом у пациентов с высоким риском развития СН. Согласно данным исследования UKPDS, у пациентов с впервые выявленным СД2 без ССЗ и умеренным ССР метформин обладает преимуществом для первичной профилактики. Несмотря на то, что свидетельства в пользу монотерапии метформином в исследовании UKPDS не обладают такой силой, как данные по новым препаратам, изучавшимся в недавно проведенных исследованиях по оценке ССИ, их подтверждают многочисленные наблюдения из повседневной клинической практики. В недавно проведенных исследованиях по оценке ССИ большинство пациентов принимали метформин до включения в исследование и одновременно с новыми изучаемыми препаратами. Однако, ввиду того что метформин получали пациенты и контрольной, и активной групп, наблюдаемые благоприятные эффекты нельзя объяснить влиянием метформина. В связи с этим выбор препарата для снижения риска развития ССС у пациентов с СД2 должен основываться на наличии ССЗ и ССР (рис. 3).

Рекомендации по сахароснижающей терапии при СД

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
иНГЛТ-2		
С целью снижения риска развития ССС у пациентов с СД и очень высоким/высоким ССР ^с рекомендовано назначение эмпаглифлозина, канаглифлозина или дапаглифлозина [306, 308, 309, 311].	I	A
У пациентов с СД и ССЗ рекомендовано назначение эмпаглифлозина с целью снижения риска летальных исходов [306].	I	B
арГПП-1		
С целью снижения риска развития ССС у пациентов с СД и ССЗ или с очень высоким/высоким ССР ^с рекомендовано назначение лираглутида, семаглутида или дулаглутида [176, 299-300, 302-303].	I	A
У пациентов с СД и ССЗ или с очень высоким/высоким ССР ^с рекомендовано назначение лираглутида с целью снижения риска летальных исходов [176].	I	B
Бигуаниды		
У пациентов с избыточной массой тела и СД2 без ССЗ и с умеренным ССР следует рассмотреть назначение метформина [146, 149].	IIa	C
Инсулин		
У пациентов с ОКС и выраженной гипергликемией (>10 ммоль/л или >180 мг/дл) следует рассмотреть применение инсулинотерапии для контроля гликемии с достижением целевых значений в зависимости от сопутствующих заболеваний [260-262].	IIa	C
Тиазолидиндионы		
Тиазолидиндионы не рекомендованы у пациентов с СН.	III	A
Ингибиторы ДПП-4		
Саксаглиптин не рекомендован у пациентов с СД2 и высоким риском развития СН [291].	III	B

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — определения см. в таблице 4.

Сокращения: арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ДПП-4 — дипептидил-пептидаза 4, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события.

7.1.3. Специфическая сердечно-сосудистая терапия

7.1.3.1. ББ

При ХКС ББ эффективны в отношении снижения стенокардии напряжения и бессимптомных эпизодов ишемии миокарда при улучшении переносимости физических нагрузок [254]. Данные о благоприятном влиянии ББ на прогноз вызывают сомнения и не были подтверждены при проведении анализа методом псевдо-

рандомизации пациентов, включенных в наблюдательные исследования [320]. Результаты проспективного обсервационного исследования, а также *post hoc* анализ исследования ACCORD поставили под сомнение длительное применение ББ пациентами с СД ввиду предположения об увеличении общей смертности среди пациентов с СД, получающих ББ [321, 322]. Необходимо проведение дальнейших исследований в этой области.

Однако после перенесенного ИМ у пациентов с СН и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <40% применение ББ сопровождается благоприятными эффектами, как отражено в разделе 8.4.2 [252, 323]. Карведилол и небиволол могут быть предпочтительными препаратами ввиду их способности улучшать чувствительность к инсулину и отсутствия отрицательного влияния на контроль гликемии [324, 325].

7.1.3.2. Блокаторы РААС

На основании данных систематического обзора имеющихся РКИ всем пациентам с ХКС или ОКС и систолической дисфункцией ЛЖ рекомендовано назначение иАПФ с целью профилактики серьезных ССС и СН [326]. Пациентам с непереносимостью иАПФ показано назначение БРА. Наконец, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) рекомендованы при наличии систолической дисфункции ЛЖ или СН после перенесенного ИМ [252, 327].

7.1.3.3. Гиполипидемические препараты

Подробное описание гиполипидемических препаратов приведено в разделе 6.4.1.

7.1.3.4. Нитраты и блокаторы кальциевых каналов

Нитраты (предпочтительнее короткодействующие) и блокаторы кальциевых каналов показаны для облегчения симптомов стенокардии [255], и часто используются при наличии противопоказаний к назначению ББ или их непереносимости, или в дополнение к ББ при сохранении симптомов, однако они не приносят дополнительную пользу в отношении прогноза [255].

7.1.3.5. Другие антиангинальные препараты

Ранолазин является селективным ингибитором позднего тока натрия, эффективным для лечения стенокардии [255]. При добавлении к одному антиангинальному препарату и более ранолазин способствует снижению числа ишемических эпизодов и потребности в нитратах, по сравнению с плацебо [328]. Ранолазин также обладает метаболическими эффектами и может способствовать снижению уровня HbA_{1c} у пациентов с СД [329]. Триметазидин является противоишемическим препаратом, модулятором метаболизма, который улучшает контроль гликемии и функцию миокарда у пациентов с СД [330, 331], а также ишемию миокарда на фоне физических нагрузок у пациентов с ХКС [332, 333]. В 2012г Европейское агентство по лекарственным средствам провело обзор данных по триметазидину, он противопоказан при болезни Паркинсона и двигательных нарушениях [334]. Ивабрадин подавляет ток I_r , являющийся первичным модулятором спонтанной диастолической деполяризации синусового узла, что приводит к урежению частоты сердечных сокраще-

ний и антиангинальному эффекту. Эти препараты следует рассматривать как терапию второй линии [255, 335].

7.1.3.6. Антитромбоцитарные и антитромботические препараты

В настоящее время нет данных в пользу различий в подходах к назначению антитромбоцитарных препаратов при ОКС и ХКС у пациентов с СД и без СД (см. также раздел 6.5) [72, 252, 253, 336].

7.1.3.6.1. Аспирин

Для вторичной профилактики пациентам с СД по-прежнему рекомендовано применение низкодозового (75-160 мг) аспирина в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами (см. раздел 7.1.3.6.2 ниже) [72].

7.1.3.6.2. Блокаторы рецепторов P2Y₁₂

Клопидогрел является альтернативным препаратом для пациентов с непереносимостью аспирина, а также применяется в комбинации с аспирином в низкой дозе в составе двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) (клопидогрел 75 мг 1 раз/сут., аспирин 75-160 мг 1 раз/сут.) у пациентов с ОКС и с перенесенными ЧКВ, согласно имеющимся данным, описанным в Рекомендациях 2013г [72]. По результатам *post hoc* анализа данных исследования CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) было высказано предположение, что добавление клопидогрела к аспирину может увеличивать общую и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с СД и микроальбуминурией (≥ 30 мкг/мл) [337]. У пациентов с ОКС ДААТ, включающая прасугрел [338] или тикагрелор [339] в дополнение к низкодозовому аспирину, обладает большей эффективностью, по сравнению с ДААТ с клопидогрелом, в подгруппе лиц с СД, но эффекты сопоставимы с таковыми в когорте без СД. У пациентов с СД на фоне терапии прасугрелом, по сравнению с клопидогрелом [338], отмечена тенденция к большему снижению частоты ишемических событий при отсутствии увеличения риска больших кровотечений. В исследовании PEGASUS-TIMI 54 (The Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54) проводилось сравнение тикагрелора в дозе 60 или 90 мг 2 раза/сут., назначенного в дополнение к низкодозовому аспирину, vs плацебо у пациентов, перенесших ИМ за 1-3 года до отбора в исследование [340]. Снижение относительного риска достижения МАСЕ при приеме тикагрелора было сопоставимо у лиц с СД и без СД (ОР 0,84, 95% ДИ 0,72-0,99 и ОР 0,84, 95% ДИ 0,74-0,96, соответственно). Применение тикагрелора ассоциировано с увеличением риска больших кровоте-

чений, сопоставимым в обеих группах (ОР 2,56, 95% ДИ 1,52-4,33 и ОР 2,47, 95% ДИ 1,73-3,53 в группе с СД и без СД, соответственно) [340].

7.1.3.6.3. Новые пероральные антикоагулянты

В исследовании ATLAS-ACS_TIMI 51 (the Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome-TIMI 51) у пациентов с недавно перенесенным ОКС (у 32% диагностирован СД) добавление к ДААТ низкодозового блокатора активированного фактора Ха ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) приводило к значительному снижению сердечно-сосудистой смертности, ИМ или инсульта, по сравнению с плацебо (9,1 vs 10,7%; ОР 0,84, 95% ДИ 0,72-0,97, $p=0,02$) [341]. Этот эффект был ассоциирован со значительным увеличением риска большого кровотечения, не связанного с операцией АКШ (1,8 vs 0,6%), и внутричерепного кровоизлияния (0,4 vs 0,2%) в группе ривароксабана, однако различий по частоте фатальных кровотечений выявлено не было [341]. В исследовании COMPASS (The Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), в которое включено 27395 пациентов со стабильной ИБС, показано, что сочетание низкодозового аспирина (100 мг 1 раз/сут.) с низкодозовым ривароксабаном (2,5 мг 2 раза/сут.) превосходило монотерапию аспирином в отношении профилактики ИМ, инсульта и летальных ССИ (4,1 vs 5,4%, соответственно, ОР 0,76, 95% ДИ 0,66-0,86, $p<0,001$) [342]. Более высоким оказалось число больших кровотечений, но не фатальных или внутричерепных (ОР 1,7, 95% ДИ 1,7-2,05, $p<0,001$). Клиническое преимущество перевешивает в пользу комбинированной терапии (ОР 0,80, 95% ДИ 0,70-0,91, $p<0,001$ vs монотерапии аспирином). Примерно у 38% всех пациентов, включенных в исследование COMPASS, был диагностирован СД, и соотношение польза/риск для комбинации аспирина/ривароксабан и монотерапии аспирином было сопоставимым в обеих подгруппах [343].

Важным являются данные о том, что у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей (ЗАНК) отмечается снижение риска неблагоприятных исходов со стороны нижних конечностей и больших ампутаций на 46% (см. раздел 10.2.3). Среди пациентов, включенных в исследование COMPASS стабильная ИБС (ХКС) была диагностирована у 24824 участников.

7.1.3.6.4. Другие антикоагулянтные стратегии

У пациентов с ОКС, которым планируется выполнение ЧКВ, применялись различные стратегии дезагрегантной и антитромботической терапии. Среди них применение блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, нефракционированного гепарина и бивалирудина. Показания к назначению этих

препаратов обсуждаются в Рекомендациях по реваскуляризации миокарда ЕОК/Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (ЕАКТХ) 2018г [344].

Рекомендации по лечению пациентов с СД и ОКС/ХКС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
При СД и ИБС показано назначение иАПФ или БРА с целью снижения риска развития ССС [326, 345-347].	I	A
При СД и ИБС рекомендована терапия статинами с целью снижения риска развития ССС [211, 348].	I	A
Аспирин (ацетилсалициловая кислота) в дозе 75-160 мг/сут. рекомендован с целью вторичной профилактики при СД [349].	I	A
У пациентов с СД и ОКС, а также у больных, перенесших ЧКВ или АКШ, рекомендовано применение блокатора рецепторов P2Y ₁₂ , тикагрелора или прасугрела в течение 1 года в комбинации с аспирином [350, 351].	I	A
У пациентов, получающих ДААТ или монотерапию оральными антикоагулянтами, имеющих высокий риск желудочно-кишечного кровотечения, показан одновременный прием ингибиторов протонной помпы [253, 336, 352].	I	A
При непереносимости аспирина рекомендовано применение клопидогрела как альтернативного антитромбоцитарного препарата [353].	I	B
У пациентов с СД, хорошей переносимостью ДААТ без больших кровотечений целесообразно рассмотреть продление ДААТ >12 мес. ^c , до 3 лет [341, 342, 354-356].	IIa	A
У пациентов без высокого риска кровотечений целесообразно рассмотреть добавление второго антитромботического препарата в дополнение к аспирину для долгосрочной вторичной профилактики ^d [341, 342, 354-356].	IIa	A
У пациентов с СД и ИБС можно рассмотреть назначение бета-блокаторов [320-322].	IIb	B

Рекомендации по целевым уровням глюкозы приведены в разделе 6.2.1. Рекомендации по сахароснижающим препаратам при СД приведены в разделе 7.1.2.

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — клопидогрел в полной дозе или тикагрелор в сниженной дозу (60 мг 2 раза/сут.), ^d — высокий риск кровотечений определяется в случаях наличия анамнеза интракраниального кровоизлияния или ишемического инсульта, анамнеза другой интракраниальной патологии, недавно произошедшего желудочно-кишечного кровотечения или анемии вследствие возможной кровопотери, других желудочно-кишечных заболеваний, ассоциированных с повышенным риском кровотечений, печеночной недостаточности, геморрагических высыпаний или коагулопатии, старческого возраста или признаков старческой астении, почечной недостаточности, требующей проведения диализа или $rСКФ <15 \text{ мл/мин}^*1,73 \text{ м}^2$.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ДААТ — двойная антиагрегантная терапия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, $rСКФ$ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ССС — сердечно-сосудистые события, ХКС — хронический коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

7.2. Реваскуляризация

Анатомические особенности атеросклеротического поражения при ИБС у пациентов с СД влияют на про-

гноз и эффективность реваскуляризации. По результатам анализа ангиографий, у пациентов с СД чаще выявляется атеросклеротическое поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) или многососудистое поражение и диффузные изменения КА с частым вовлечением мелких сосудов [357]. Кроме того, при СД часто выявляются сопутствующие заболевания, такие как ХБП, цереброваскулярная болезнь и ЗАНК, которые оказывают негативное влияние на исходы реваскуляризации миокарда. Показания к реваскуляризации миокарда, с точки зрения симптомов и прогноза, одинаковы для пациентов с СД и без СД и суммированы в Рекомендациях ЕОК/ЕАКТХ по реваскуляризации миокарда 2018г [344]. В исследовании BARI 2D пациенты с СД и стабильной ИБС были рандомизированы в группу только оптимальной медикаментозной терапии или в группу, в которой проводились и реваскуляризация (или ЧКВ, ли АКШ), и оптимальное медикаментозное лечение [358]. Спустя 5 лет в группах не выявлено значимых различий по частоте достижения комбинированной конечной точки — летальных исходов, ИМ или инсульта. Как и у пациентов без СД, при СД зарегистрирован негативный эффект неполной реваскуляризации [359]. Только в одном РКИ (включившем 1212 пациентов) у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ оценивали эффективность реваскуляризации (АКШ) в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией против только оптимальной медикаментозной терапии. Было зарегистрировано значительное улучшение выживаемости у пациентов, которым выполнена реваскуляризация миокарда, при средней продолжительности наблюдения 9,8 года [360]. В группе пациентов с СД зарегистрированы аналогичные данные, но различия не достигали статистической значимости. Сходные результаты показаны для пациентов с ОКС без подъема сегмента ST: согласно метаанализу 9 РКИ, объединившему данные 9904 пациентов с СД и без СД, ранняя инвазивная стратегия, по сравнению с консервативным лечением, обладала преимуществом в отношении риска развития летальных исходов, нефатального ИМ или госпитализаций по поводу ОКС [361]. Тем не менее, ввиду исходно более высокого риска, у пациентов с СД более выражено снижение абсолютного риска. На основании данных недавно проведенного метаанализа индивидуальных данных пациентов ($n=5324$) можно сделать вывод, что при средней длительности наблюдения 6 мес. ранняя инвазивная стратегия, по сравнению с отсроченной инвазивной стратегией, ассоциирована со снижением летальности у пациентов с СД (ОР 0,67, 95% ДИ 0,45-0,99) при отсутствии снижения риска развития повторного ИМ [362].

7.2.1. ЧКВ против АКШ

Пациенты с СД должны рассматриваться как отдельная группа пациентов, для которой выбор стратегии реваскуляризации миокарда при наличии мно-

гососудистого поражения является жизненно важным.

В трех РКИ проводилось сравнение двух подходов к реваскуляризации миокарда у пациентов с СД, преимущественно с многососудистым поражением КА с применением стентов первого поколения с лекарственным покрытием (СЛП), но одно из этих исследований было прекращено досрочно и не обладало достаточной статистической мощностью [363]. В исследовании CARDia (the Coronary Artery Revascularization in Diabetes) 510 пациентов с многососудистым или сложным однососудистым поражением КА были рандомизированы в группу выполнения АКШ или ЧКВ с имплантацией стента без лекарственного покрытия (МСт) или СЛП первого поколения [364]. Не выявлено межгрупповых различий по достижению первичной конечной точки через 1 год — летальных исходов, ИМ или инсульта, но исследование также не обладало достаточной статистической мощностью. Повторная реваскуляризация чаще выполнялась в группе ЧКВ ($p<0,001$). В исследовании FREEDOM (The Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus) 1900 пациентов с многососудистым поражением КА, но без стенозов ствола ЛКА, были рандомизированы в группу селективной АКШ или ЧКВ с имплантацией СЛП первого поколения [365]. Через 5 лет частота достижения первичной конечной точки — общей смертности, нефатального ИМ или инсульта — составила 26,6% в группе ЧКВ и 18,7% в группе АКШ ($p=0,005$). Частота возникновения летальных исходов (16,3 vs 10,9%, $p=0,049$) и ИМ (13,9 vs 6,0%, $p<0,001$) была выше в группе ЧКВ, хотя частота возникновения инсультов была ниже (2,4 vs 5,2%, $p=0,03$). Хотя у пациентов, получающих инсулинотерапию, частота событий была выше, по первичной точке не выявлено значимого взаимодействия между статусом по инсулинотерапии и эффектами лечения [366]. Кроме того, не установлено взаимодействия между эффектом лечения и степенью сложности поражения КА, оцениваемой по шкале SYNTAX (the Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery).

В исследовании SYNTAX, в подгруппе пациентов с СД ($n=452$), которым выполнялось ЧКВ с имплантацией СЛП первого поколения или АКШ, не зарегистрировано различий по достижению комбинированной конечной точки — летальных исходов, инсульта или ИМ — через 5 лет. Однако через 5 лет в группе ЧКВ частота серьезных нежелательных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных явлений (МАССЕ) (46,5% vs 29,0% в группе ЧКВ и в группе АКШ, соответственно, $p<0,001$), а также необходимость проведения повторной реваскуляризации (ОР 2,75, $p<0,001$) были выше [367].

В целом, согласно данным метаанализа, включившего 3052 пациентов с СД, рандомизированных

в группу ЧКВ с имплантацией преимущественно СЛП первого поколения или в группу АКШ, риск развития летального исхода или ИМ выше в группе ЧКВ (относительный риск 1,51, $p=0,01$), в то время как риск развития инсульта оказался ниже (относительный риск 0,59, $p=0,01$) [368]. Анализ чувствительности подтвердил превосходство АКШ над ЧКВ в отношении достижения точек MACE, особенно в группе сложного поражения КА (высокий индекс SYNTAX). Согласно последнему метаанализу 11 РКИ, объединившему данные 11518 пациентов, включенных или в группу ЧКВ с имплантацией МСт или СЛП или АКШ, 5-летняя смертность от всех причин составила 11,2% в группе ЧКВ и 9,2% в группе АКШ (ОР 1,20, 95% ДИ 1,06-1,37, $p=0,0038$) [369]. Среди пациентов с СД (38% когорты) соответствующие показатели составили 15,7 и 10,1 (ОР 1,44, 95% ДИ 1,20-1,74, $p=0,0001$), при этом в подгруппе пациентов без СД различий не наблюдалось ($P_{\text{взаимодействия}}=0,0077$). Эти данные свидетельствуют о преимуществе выполнения АКШ, а не ЧКВ у пациентов с СД.

В отношении эффективности СЛП новых поколений проведен метаанализ РКИ, включивший 8095 пациентов с СД. Показано значимое снижение в частоте ИМ, тромбоза стента и MACE у пациентов, которым имплантированы СЛП с эверолимузом нового поколения, по сравнению с теми, кому имплантированы СЛП первого поколения [370]. Однако в подгруппе пациентов с СД ($n=363$) в исследовании BEST (the Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease) через 2 года частота достижения первичной конечной точки — летального исхода, ИМ или реваскуляризации целевой КА оказалась существенно выше в группе ЧКВ, по сравнению с АКШ (19,2 vs 9,1%, $p=0,007$) [371]. Наконец, среди 505 пациентов с СД в исследовании EXCEL (the Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization) через 3 года после вмешательства частота достижения первичной конечной точки — летальных исходов, ИМ или инсульта — составила 21,2% в группе ЧКВ и 19,4% в группе АКШ (ОР 1,04, 95% ДИ 0,70-1,55) [372]. Непонятно, позволяют ли СЛП нового поколения, по крайней мере частично, улучшить прогноз пациентов с СД и многососудистым поражением и приблизить показатели к наблюдаемым в группе АКШ. Также неясно, окажутся ли снова незначимыми различия в группах ЧКВ и АКШ при поражении ствола ЛКА по результатам продленного проспективного наблюдения в исследовании EXCEL. Очень ограниченный объем данных касается сравнения ЧКВ и АКШ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. По результатам регистра, включавшего 2947 пациентов с СД и стабилизацией ОКС,

провели сравнение результатов выполнения АКШ и ЧКВ с имплантацией СЛП [373]. В качестве первичной комбинированной конечной точки оценивали летальность, ИМ и нефатальный инсульт. АКШ продемонстрировало значимое превосходство над ЧКВ после 30 дней наблюдения (ОР 0,49, 95% ДИ 0,34-0,71) и при наблюдении в среднем в течение 3,3 года (ОР 0,67, 95% ДИ 0,55-0,81). В недавно проведенном обсервационном исследовании оценивали исходы ЧКВ и АКШ при многососудистом поражении КА у 1738 пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ, разделенных в группы методом псевдорандомизации. Выполнение АКШ в сравнении с ЧКВ ассоциировано с существенно более низким риском достижения точки MACE и летальных исходов при средней длительности наблюдения 5,5 года [374]. Благоприятное влияние на выживаемость в группе АКШ наблюдалось как у лиц с ФВ ЛЖ 35-49%, так и у больных с ФВ <35% [360, 374, 375].

Остается предметом дискуссии вопрос о лучшей стратегии реваскуляризации миокарда и выбора материала для шунта. В пользу использования обеих внутренних грудных артерий в качестве наиболее обоснованной стратегии, имеющей максимальный благоприятный эффект, говорят больший просвет шунта при использовании внутренней грудной артерии, а также улучшение выживаемости при выборе этой артерии при шунтировании передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) [376]. Однако превосходство использования двух внутренних грудных артерий при шунтировании над стратегией вовлечения только одной внутренней грудной артерии было показано лишь в наблюдательных исследованиях и ретроспективных метаанализах [377]. В этих наблюдательных исследованиях на улучшение выживаемости при стратегии использования двух внутренних грудных артерий могли повлиять другие факторы, на связанные с просветом шунта, такие как общее состояние пациента и другие неочевидные показатели [378]. В исследовании ART (The Arterial Revascularization Trial) у 1554 пациентов проводилось сравнение стратегий использования двух внутренних грудных артерий и одной внутренней грудной артерии в сочетании с венозными шунтами, и через 10 лет не зарегистрировано значимых различий в частоте летальных исходов или комбинированной конечной точки, включавшей смерть, ИМ или инсульт [379, 380]. В качестве второго шунта предпочтение может быть отдано лучевой артерии с учетом лучшего долгосрочного сохранения ее просвета по сравнению с подкожной веной, однако необходимо дальнейшее изучение этого вопроса [381] (см. Рекомендации ЕОК/ЕАКТХ по реваскуляризации миокарда 2018г [344]).

Решение о выборе метода тактики реваскуляризации миокарда у пациентов с СД и многососудистым

поражением КА должно приниматься кардиохирургической командой специалистов (Heart Team) с учетом индивидуальных коронарных и экстракоронарных показателей пациента, а также его предпочтений. В целом имеющиеся доказательства свидетельствуют о преимуществе АКШ, по сравнению с ЧКВ, у стабильных пациентов с подходящей для обоих вариантов вмешательств анатомией КА и низкой вероятностью летального исхода в периоперационный период. Преимущество касается как снижения комбинированной конечной точки, включающей летальные исходы, ИМ или инсульт, так и снижения смертности. Однако у пациентов с СД и низким уровнем анатомической сложности КА (индекс SYNTAX ≤ 22) в группе ЧКВ и АКШ получены сходные данные по летальным исходам и комбинированной конечной точке — летальных исходов, ИМ и инсульта. Таким образом, ЧКВ может быть альтернативой АКШ у пациентов с низким уровнем анатомической сложности КА. В то же время АКШ рекомендовано при среднем и высоком уровне анатомической сложности КА (индекс SYNTAX > 22).

7.2.2. Дополнительные медикаментозные препараты

Как правило, рекомендации по назначению медикаментозной терапии при проведении реваскуляризации миокарда не различаются для пациентов с СД и без СД (см. раздел 7.1.3.6 по антитромботическим препаратам и раздел 7.1.2 по сахароснижающим препаратам). В настоящее время недостаточно данных, свидетельствующих в пользу отмены метформина за 24-48 ч до выполнения ангиографии или ЧКВ, поскольку риск развития лактоацидоза незначителен. У пациентов с ХБП метформин следует отменить

перед вмешательством. Целесообразно проведение тщательного мониторинга функции почек после выполнения ЧКВ у всех пациентов с исходным нарушением функции почек и у лиц, получающих метформин. При снижении функции почек на фоне лечения метформином у пациентов, которым планируется проведение коронарографии/ЧКВ, он должен быть отменен на 48 ч или до тех пор, пока функция почек не восстановится до исходного уровня.

Рекомендации по проведению коронарной реваскуляризации у пациентов с СД

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
У пациентов с СД и без СД рекомендованы одинаковые подходы к реваскуляризации (например, применение СЛП и лучевого доступа для ЧКВ; использование левой внутренней грудной артерии в качестве графта при АКШ) [344].	I	A
Рекомендовано проведение контроля почечной функции непосредственно перед ангиографией у пациентов, принимавших метформин, и временно отменять метформин при снижении почечной функции.	I	C
Пациентам с ХКС и СД следует рекомендовать оптимальную медикаментозную терапию как предпочтительную, кроме случаев неконтролируемых симптомов ишемии, значительной площади ишемии или значимого поражения ствола или проксимального поражения ЛКА [358].	IIa	B

Более подробное описание см. в Рекомендациях ЕОК/ЕАКТХ по реваскуляризации миокарда 2018г [344].

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЕАКТХ — Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЛКА — левая коронарная артерия, СД — сахарный диабет, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ХКС — хронический коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рекомендации по типу реваскуляризации у пациентов с СД и стабильной ИБС, подходящей анатомией КА для обоих вмешательств и низкой ожидаемой операционной летальностью

Рекомендации в зависимости от типа ИБС (см. рис. 4)	АКШ		ЧКВ	
	Класс ^a	Уровень ^b	Класс ^a	Уровень ^b
Однососудистое поражение КА				
Без проксимального стеноза ЛКА	IIb	C	I	C
С проксимальным стенозом ЛКА [382-389]	I	A	I	A
Двухсосудистое поражение КА				
Без проксимального стеноза ЛКА	IIb	C	I	C
С проксимальным стенозом ЛКА [389-391]	I	B	I	C
Трёхсосудистое поражение КА				
С низкой анатомической сложностью поражения (по шкале SYNTAX ^c 0-22 балла) [363-365, 367-369, 371, 392-398]	I	A	IIb	A
С промежуточной или высокой анатомической сложностью поражения (по шкале SYNTAX ^c > 22 баллов) [363-365, 367-369, 371, 392-398]	I	A	III	A
Ствол ЛКА				
С низкой анатомической сложностью поражения (по шкале SYNTAX ^c 0-22 балла) [369, 397, 399-404]	I	A	I	A
С промежуточной анатомической сложностью поражения (по шкале SYNTAX ^c 23-32 балла) [369, 397, 399-404]	I	A	IIa	A
С высокой анатомической сложностью поражения (по шкале SYNTAX ^c ≥ 33 баллов) [369, 397, 399-404]	I	A	III	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — расчет баллов по шкале SYNTAX: <http://www.syntaxscore.com>

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, КА — коронарные артерии, ЛКА — левая коронарная артерия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) — шкала оценки тяжести поражения коронарного русла.

Пробелы в имеющихся доказательствах

- Требуют дальнейшего изучения патогенетические механизмы, лежащие в основе развития ИБС и ухудшения прогноза у пациентов с СД.
- Данные об эффективности вторичной профилактики у пациентов с ИБС и СД получены преимущественно в результатах анализа подгрупп исследований, включавших пациентов с СД и без СД.
- Имеется недостаточное число исследований, в которых проводилось сравнение различных стратегий антитромботической терапии у пациентов с СД и ИБС.
- Необходимо установить показатели оптимального контроля гликемии при ОКС и стабильной ИБС, а также после операций реваскуляризации миокарда.
- Необходимо выяснить механизмы снижения риска ССС при применении новых методов лечения.
- Требуется изучения роль гипогликемии развитии ССС/смертности.
- Необходимо изучение специфических профилактических мероприятий для снижения частоты нежелательных явлений после реваскуляризации, которая остается более высокой у пациентов с СД, по сравнению с больными без СД.
- Несмотря на улучшение исходов у пациентов с СД после реваскуляризации миокарда методом ЧКВ при применении СЛП новых поколений, необходимо установить, могут ли они привести к уменьшению различий по исходам, наблюдающихся в группах АКШ и ЧКВ.

8. Сердечная недостаточность и сахарный диабет

Ключевые положения

- У пациентов с предиабетом и СД отмечается повышенный риск развития СН.
- У пациентов с СД отмечается более высокий риск развития СН с низкой ФВ (СНнФВ) или сохраненной ФВ (СНсФВ), СН повышает риск развития СД.
- Сочетание СД и СН сопровождается повышением риска госпитализаций вследствие СН, а также общей и сердечно-сосудистой смертности.
- Медикаментозная терапия и лечение с использованием различных устройств в соответствии с существующими рекомендациями одинаково эффективны у пациентов с СД и без СД; т.к. почечная дисфункция и гиперкалиемия чаще встречаются при СД, рекомендована коррекция доз некоторых препаратов, назначаемых для лечения СН (например, блокаторов РААС).
- Терапия первой линии при СД в сочетании с СН должна включать метформин и иНГЛТ-2, напротив, саксаглиптин, пиоглитазон и розиглитазон не рекомендованы при СД в сочетании с СН.

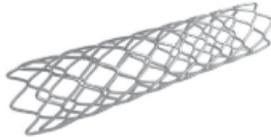
АКШ		ЧКВ	
			
Однососудистое или двухсосудистое поражение коронарных артерий, без проксимального поражения ПМЖА		Однососудистое или двухсосудистое поражение коронарных артерий, проксимальное поражение ПМЖА	
Трехсосудистое поражение коронарных артерий			
Низкая сложность		Низкая сложность	
Средняя или высокая сложность		Средняя или высокая сложность	
Поражение левой главной коронарной артерии			
Низкая сложность		Низкая сложность	
Средняя сложность		Средняя сложность	
Высокая сложность		Высокая сложность	
Класс I	Класс IIa	Класс IIa	Класс IIa
Класс IIb	Класс III	Класс III	Класс III

Рис. 4. Рекомендации по реваскуляризации коронарных артерий. Расчет индекса SYNTAX: <http://www.syntaxscore.com>

Сокращения: АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

СД является важным ФР развития СН [405-407]. В исследованиях, оценивавших эффекты сахароснижающих препаратов, СН диагностирована у 4-30% участников [292, 299, 306, 408]. У пациентов с СД часто имеет место недиагностированная СН: по данным обсервационных исследований, СН диагностируется у 28% пациентов с СД (из них ~25% СНнФВ и ~75% СНсФВ) [409]. У пациентов с СД без СН на момент включения в ~2-5 раз выше вероятность развития СН [410, 411]. Риск СН также повышен при уровне HbA_{1c}, характерном для предиабета (≥5,5-6,4%), при этом риск развития СН выше на 20-40% [412]. СН сама по себе ассоциирована с более высокой распространенностью СД и других нарушений углеводного обмена и рассматривается как ФР развития СД, что связывают с наличием инсулинорезистентности [413-416]. Полученные данные свидетельствуют о сходной распространенности СД при СН

независимо от показателя ФВ ЛЖ (СНсФВ, СН с промежуточной ФВ (СНпрФВ) и СНнФВ (см. таблицу 11 ниже)) [417-419]. Действительно, по данным исследований, при СНнФВ [345, 420, 421] и СНсФВ [422-425] у ~30-40% пациентов документировано наличие предиабета или СД. Согласно данным крупного панъвропейского регистра, СД диагностируется у ~36% амбулаторных пациентов со стабильной СН [426], в то время как среди пациентов, госпитализированных по поводу острой СН, СД выявляется у ≤50% [427]. Важно отметить, что у пациентов с СН без СД риск развития СД выше [413, 428] и возрастает при нарастании тяжести СН и использовании петлевых диуретиков [428].

8.1. Прогностическое значение сахарного диабета при сердечной недостаточности

Существует тесная взаимосвязь между СД и неблагоприятными исходами СН, при этом наиболее сильное прогностическое значение СД в отношении исходов наблюдается у пациентов с хронической СНсФВ [421, 423, 426, 429-432]. Показатели сердечно-сосудистой смертности, включая смертность вследствие ухудшения течения СН, примерно на 50-90% выше среди пациентов с СН и СД независимо от фенотипа СН [421, 432-434]. В двух исследованиях показано, что наличие предиабета и недиагностированного СД у пациентов с СН ассоциировано с более высоким риском смерти и неблагоприятных клинических исходов [421, 431, 435]. Кроме того, у пациентов с ухудшением течения хронической СНсФВ впервые выявленный предиабет был независимо ассоциирован с более высоким риском общей и сердечно-сосудистой смертности при долгосрочном наблюдении, что обуславливает необходимость проведения скрининга для выявления предиабета в этой популяции

пациентов [436]. При острой СН наличие СД ассоциировано с увеличением риска внутрибольничной летальности [427] однолетней общей летальности [437] и повторной госпитализации вследствие СН в течение первого года наблюдения [427].

8.2. Механизмы развития дисфункции ЛЖ при СД

Наиболее важными причинами развития СН у пациентов с СД являются ИБС, ХБП (см. раздел 11), АГ и прямые эффекты инсулинорезистентности/гипергликемии на миокард [438]. ИБС характеризуется быстрым прогрессированием, тяжелым и бессимптомным течением, диффузным поражением миокарда и повышает риск развития ИМ и дисфункции миокарда ишемического генеза [411, 439-441]. Контроль АГ ассоциирован с более низким риском развития СН [439]. Данные наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что такие факторы, как поражение периферических артерий, длительное течение СД, старение, увеличение индекса массы тела и ХБП, также выступают в роли предикторов развития СН у пациентов с СД [411, 439-441]. В основе развития дисфункции миокарда, даже в отсутствие ИБС или АГ, могут лежать сложные патогенетические механизмы [442]. Не подтверждено существование диабетической кардиомиопатии [438, 443]. Данные, свидетельствующие о наличии диабетической кардиомиопатии, получены преимущественно в экспериментальных работах и небольших наблюдательных исследованиях [438, 444-448].

8.3. Фенотипы дисфункции ЛЖ при СД

Дисфункция ЛЖ у пациентов с СД может проявляться как СНсФВ, СНпрФВ и СНнФВ (табл. 11). Диастолическая дисфункция ЛЖ часто встречается

Таблица 11

Фенотипы дисфункции левого желудочка при СД [323]

	СНсФВ	СНпрФВ	СНнФВ
Критерий 1	Симптомы и/или признаки ^а	Симптомы и/или признаки ^а	Симптомы и/или признаки ^а
Критерий 2	ФВ ЛЖ ≥50%	ФВ ЛЖ 40-49%	ФВ ЛЖ <40%
Критерий 3	1. Повышение уровня натрийуретических пептидов ^б 2. Наличие по крайней мере одного дополнительного критерия: а) структурное повреждение сердца (например, ГЛЖ и/или ДЛП) б) диастолическая дисфункция ^с	1. Повышение уровня натрийуретических пептидов ^б 2. Наличие по крайней мере одного дополнительного критерия: а) структурное повреждение сердца (например, ГЛЖ и/или ДЛП) б) диастолическая дисфункция ^с	Отсутствуют

Примечание: ^а — признаков может не быть на ранних стадиях у пациентов, получающих диуретики, ^б — повышение В-типа натрийуретического пептида (BNP) ≥35 пг/мл и/или N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) ≥125 пг/мл, ^с — например, по данным эхокардиографии, E/e' ≥13 и среднее e' септальной и латеральной стенок <9 м/с.

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДЛП — дилатация левого предсердия, СНпрФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, BNP — натрийуретический пептид В-типа, NT-proBNP — N-концевой натрийуретический про-пептид.

как при предиабете, так и при клинически явном СД, и ее выраженность коррелирует с инсулинорезистентностью и степенью нарушения углеводного обмена [449-453]. Сочетание СД и СНсФВ часто встречается у пожилых, лиц с АГ и у женщин с СД [454].

8.4. Лечение сердечной недостаточности при сахарном диабете

Лечение СН включает фармакологические подходы и использование устройств, доказавшие преимущества в РКИ с включением ~30-40% пациентов с СД. Эффекты терапии у пациентов с СД аналогичны таковым при отсутствии СД, за исключением алискирена, который не рекомендован у пациентов с СД из-за риска развития серьезных нежелательных явлений [455, 456].

8.4.1. РААС и ингибиторы неприлизина

ИАПФ и БРА оказывают сходные эффекты у пациентов с СНсФВ, имеющих СД, и без СД [457-462]. Лечение блокаторами РААС следует начинаться низких доз и титровать до максимально переносимых [459, 463]. Получены данные о благоприятном эффекте иАПФ и БРА в отношении профилактики СД [464]. АМР снижают риск летальных исходов и госпитализаций по поводу СН при СНсФВ [465, 466]. Поскольку блокаторы РААС увеличивают риск ухудшения функции почек и гиперкалиемии у пациентов с СД, рекомендовано регулярно контролировать уровень креатинина и калия в крови [467-470]. Показано, что блокаторы РААС в сочетании с ингибиторами неприлизина сакубитрил/валсартан обладают превосходством над эналаприлом в отношении снижения риска летальных ССИ и госпитализаций вследствие СН у пациентов с СНсФВ. Однако эти эффекты были менее выражены у пациентов с исходно диагностированным СД [421]. Преимущества применения сакубитрила/валсартана, по сравнению с эналаприлом, наблюдалось во всех группах независимо от исходного уровня HbA_{1c} [421, 471]. Применение сакубитрила/валсартана, по сравнению с лечением эналаприлом, также приводило к более значимому снижению уровня HbA_{1c} и сопровождалось меньшей частотой перехода на инсулинотерапию у пациентов с СД при 3-летнем наблюдении [472].

8.4.2. Бета-блокаторы

ББ эффективны в отношении снижения общей смертности и госпитализаций вследствие СНсФВ при СД [473-476]. Эти данные однозначно свидетельствуют в пользу применения ББ у пациентов с СД и СНсФВ.

8.4.3. Ивабрадин

Ивабрадин оказывает благоприятный эффект на течение хронической СНсФВ у пациентов с синусовым ритмом, в особенности в отношении сниже-

ния частоты госпитализаций вследствие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и улучшения функции ЛЖ [335].

8.4.4. Дигоксин

Дигоксин может снижать риск госпитализаций вследствие ХСН у пациентов с хронической СНсФВ, получающих иАПФ [477].

8.4.5. Диуретики

Несмотря на недостаточный объем данных об эффективности тиазидных или петлевых диуретиков в отношении снижения риска развития неблагоприятных ССИ у пациентов с СН, диуретики способствуют профилактике и уменьшению выраженности симптомов и признаков задержки жидкости у пациентов с СН [478].

8.4.6. Имплантируемые устройства и хирургические вмешательства

Имплантируемые устройства (имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД), сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) и СРТ с имплантируемым дефибриллятором (СРТ-Д)) обладают сходными эффектами и рисками у пациентов как с СД, так и без СД [479-481]. Эти виды лечения целесообразно рассматривать в рамках существующих рекомендаций для общей популяции. В клиническом исследовании по оценке результатов АКШ при СНсФВ и двух- или трехсосудистом поражении КА не получено различий по эффективности хирургической реваскуляризации миокарда у лиц с СД и без СД [482]. При терминальной СН может рассматриваться трансплантация сердца, однако крупное, проспективное наблюдение за пациентами с трансплантированным сердцем показало малую вероятность выживаемости более 10 лет среди лиц с СД [483].

8.5. Влияние пероральных сахароснижающих препаратов на сердечную недостаточность

8.5.1. Метформин

Метформин безопасен у пациентов с СН и сохраненной или стабильно умеренно сниженной почечной функцией (например, $rСКФ > 30$ мл/мин) и ассоциирован с более низким риском смертности и госпитализаций вследствие СН, по сравнению с инсулинотерапией и препаратами СМ [484, 485]. Опасения в отношении развития лактоацидоза в настоящее время не подтвердились [486].

8.5.2. Препараты СМ

Данные по эффективности препаратов СМ в отношении СН неоднозначны. Ряд данных свидетельствует о неблагоприятном профиле безопасности, характеризующемся увеличением риска летальных исходов на ~20-60% и увеличения риска СН на ~20-60%,

по сравнению с метформином [487, 488]. Назначение препаратов СМ в дополнение к метформину было ассоциировано с более высоким риском развития побочных эффектов и летальных исходов, по сравнению с комбинацией метформина и иДПП-4 [489]. Однако исследования UKPDS, NAVIGATOR и ADOPT не подтвердили повышения риска развития СН [145, 278, 490].

8.5.3. Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы не рекомендованы при СД и симптомной СН [279, 491-494].

8.5.4. иДПП-4

Саксаглиптин существенно повышает риск госпитализаций вследствие СН [291] и не рекомендован при СД в сочетании с СН. Применение алоглиптина ассоциировано с незначимой тенденцией к увеличению риска госпитализаций вследствие СН [292]. Ситаглиптин и линаглиптин нейтральны в отношении СН [293, 294]. Вилдаглиптин не оказывает значимого влияния на ФВ ЛЖ, однако его применение ассоциировано с увеличением объема ЛЖ [495].

8.5.5. арГПП-1

Согласно данным плацебо-контролируемых РКИ, все арГПП-1 нейтральны в отношении риска госпитализаций вследствие СН, что позволяет рассматривать их для пациентов с СД и СН [272-274].

8.5.6. иНГЛТ-2

У пациентов с известной СН и без СН применение эмпаглифлозина ассоциировано со снижением риска госпитализаций из-за СН на 35%, а у пациентов, уже госпитализированных по поводу СН, отмечен более низкий риск летального исхода [306]. Канаглифлозин также способствует значимому снижению риска госпитализаций по поводу СН на 32% [496]. При применении дапаглифлозина зарегистрировано значительное снижение достижения комбинированной конечной точки — сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН, что в большей степени обусловлено именно более низкой частотой госпитализаций, связанных с СН [311]. Назначение иНГЛТ-2 рекомендовано пациентам с СД с высоким риском развития СН. См. также раздел 7.1.2.2.3.

Рекомендации по лечению СН у пациентов с СД

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
С целью снижения риска госпитализаций вследствие ХСН и летальных исходов иАПФ и ББ показаны пациентам с симптомной СНнФВ и СД [458, 461, 473, 476, 497].	I	A
С целью снижения риска госпитализаций вследствие ХСН и летальных исходов АМР показаны пациентам с СНнФВ и СД при сохранении симптомов, несмотря на проводимое лечение иАПФ и ББ [465, 466].	I	A
Применение имплантируемых устройств — ИКД, СРТ или СРТ-Д — рекомендовано у пациентов с СД в соответствии с общими рекомендациями по ведению пациентов с СН [479-481].	I	A
С целью снижения риска госпитализаций вследствие ХСН и летальных исходов БРА показаны пациентам с симптомной СНнФВ и СД с непереносимостью иАПФ [457, 459, 460].	I	B
Применение сакубитрила/валсартана показано вместо иАПФ с целью снижения риска госпитализаций вследствие ХСН и летальных исходов у пациентов с СНнФВ и СД, у которых симптомы сохраняются, несмотря на проводимое лечение иАПФ, ББ и АМР [421, 471].	I	B
С целью уменьшения выраженности симптомов рекомендовано применение диуретиков у пациентов с СНсФВ, СНпрФВ и СНнФВ с признаками и/или симптомами задержки жидкости [478].	I	B
Реваскуляризация миокарда путем АКШ оказывает сходные эффекты в отношении снижения риска отдаленных летальных исходов у пациентов с СНнФВ с СД и без СД и рекомендована для пациентов с двух- и трехсосудистым поражением КА, включая значимые стенозы ПМЖА [482].	I	B
Назначение ивабрадина целесообразно с целью снижения риска госпитализаций вследствие СН и летальных исходов у пациентов с СНнФВ и СД с синусовым риском, с частотой сердечных сокращений в покое ≥ 70 уд./мин, у которых сохраняются симптомы, несмотря на проводимое лечение ББ (в максимально переносимых дозах), иАПФ/БРА и АМР [335].	IIa	B
Применение алискирена (прямого ингибитора ренина) не рекомендовано у пациентов с СНнФВ и СД вследствие высокого риска гипотензии, ухудшения почечной функции, гиперкалиемии и инсульта [455].	III	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, ББ — бета-адреноблокатор, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КА — коронарные артерии, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНпрФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с имплантируемым дефибриллятором, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рекомендации по лечению пациентов с СД с целью снижения риска развития СН

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин) рекомендованы для снижения риска госпитализаций, ассоциированных с СН, у пациентов с СД [306, 311, 496].	I	A
Назначение метформина следует рассмотреть у пациентов с СД и СН при стабильном уровне рСКФ >30 мл/мин/1,73 м ² [484, 485].	IIa	C
арГПП-1 (ликсисенатид, лираглутид, семаглутид, эксенатид, дулаглутид) оказывают нейтральное действие на риск госпитализаций, ассоциированных с СН, и могут быть рассмотрены в качестве сахароснижающей терапии у пациентов с СН [158, 176, 297, 299, 300, 303, 498, 499].	IIb	A
идПП-4 ситаглиптин и линаглиптин оказывают нейтральное действие на риск госпитализаций, ассоциированных с СН, и могут быть рассмотрены в качестве сахароснижающей терапии у пациентов с СН [293, 294].	IIb	B
Инсулиноterapia может быть рассмотрена у пациентов с выраженной систолической СНнФВ [500].	IIb	C
Применение тиазолидинионов (пиоглитазон, розиглитазон) ассоциировано с повышением риска развития СН у пациентов с СД, и они не рекомендуются для лечения СД у пациентов с риском развития СН (или СН в анамнезе) [279, 491-493].	III	A
Применение идПП-4 саксаглиптина ассоциировано с повышением риска развития СН у пациентов с СД, и он не рекомендуется для лечения СД у пациентов с риском развития СН (или СН в анамнезе) [291].	III	B

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращения: арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, идПП-4 — ингибиторы дипептидил-пептидазы 4, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса.

Пробелы в имеющихся доказательствах

- Необходимо проведение исследований для изучения механизмов взаимосвязи между СД и СН, включая патофизиологические особенности диабетической кардиомиопатии.
- Необходимы дальнейшие исследования для выяснения связи между применением идПП-4 и риском развития СН, данные о которой в настоящее время противоречивы.
- Каким образом иНГЛТ-2 улучшают исходы СН?
- Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения благоприятного влияния иНГЛТ-2 на снижение риска СН у лиц без СД (имеющих СН и предиабет).
- Вызывает ли комбинированное лечение иНГЛТ-2 и сакубитрилом/валсартаном избыточный диурез/гипотензию?
- В будущих исследованиях также необходимо оценивать риски полифармации с учетом приверженности, нежелательных явлений и взаимодействий

препаратов, особенно у уязвимых подгрупп пациентов с СН и СД, в частности, у пожилых лиц и/или имеющих признаки хрупкости с множественными сопутствующими заболеваниями.

9. Нарушения ритма сердца: фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии и внезапная сердечная смерть

Ключевые положения

- Фибрилляция предсердий (ФП) часто встречается при СД и ассоциирована с увеличением смертности и заболеваемости.
- Следует рекомендовать проведение скрининга для выявления ФП у пациентов с СД в возрасте >65 лет путем оценки пульса или с помощью носимых устройств. Диагноз ФП во всех случаях должен быть подтвержден по ЭКГ.
- У всех пациентов с СД и ФП рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии.
- Внезапная сердечная смерть (ВСС) чаще регистрируется при СД, особенно у женщин.
- У пациентов с СД и СН следует регулярно проводить оценку длительности комплекса QRS и ФВ ЛЖ для определения целесообразности имплантации СРТ ± Д.

9.1. Фибрилляция предсердий

СД является независимым ФР развития ФП, особенно у молодых пациентов [501]. В патогенезе ФП при СД могут играть роль несколько факторов, таких как автономное, электромеханическое и структурное ремоделирование и колебания уровня глюкозы [502]. У пациентов с СД часто регистрируется предсердная экстрасистолия, которая также может вносить свой вклад в риск развития ФП. У пациентов с СД более высокий риск развития острой СН при возникновении ФП вследствие изменения сокращения предсердий и нарушения наполнения ЛЖ [427].

При сочетании СД и ФП значительно повышен риск общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, инсульта и СН [502]. В связи с этим можно предположить, что у лиц с СД и ФП можно ожидать наиболее выраженного благоприятного эффекта от жесткого подхода к коррекции факторов ССР. Ввиду бессимптомного или малосимптомного течения ФП у значительной доли пациентов целесообразно проведение скрининга для выявления ФП путем регистрации 12-канальной ЭКГ, холтеровского мониторирования или с помощью регистраторов событий, позволяющих зафиксировать эпизоды аритмии длительностью >30 с.

9.1.1. СД и риск развития инсульта при ФП

СД ассоциирован с повышением риска развития инсульта при пароксизмальной или постоянной ФП [503]. Актуальные Рекомендации свидетельствуют

о необходимости назначения оральной антикоагулянтной терапии — новые не-витамин К-зависимые пероральные антикоагулянты (НОАК) (дабигатран, апиксабан, ривароксабан или эдоксабан) или антагонисты витамина К [503]. У пациентов с СД при назначении НОАК следует тщательно мониторировать функцию почек во избежание передозировки вследствие замедленного выведения препарата [503].

9.2. Желудочковые нарушения ритма и внезапная сердечная смерть

9.2.1. Желудочковая экстрасистолия и пароксизмальная желудочковая тахикардия

При СД часто встречаются учащенное сердцебиение, желудочковая экстрасистолия и неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии (ЖТ). Подходы к диагностике и лечению желудочковых нарушения ритма не отличаются у пациентов с СД и без СД [504]. У пациентов с СД и частыми симптомными желудочковыми экстрасистолами или пароксизмами неустойчивой ЖТ необходимо проводить обследование для выявления структурного повреждения сердца, включая нагрузочную пробу, эхокардиографию, коронароангиографию или МРТ. Риск ССС, как правило, обусловлен имеющимися структурного повреждения сердца, а не экстрасистолами. Для лечения нарушений ритма у пациентов желудочковыми экстрасистолами или пароксизмами неустойчивой ЖТ, сопровождающимися выраженными симптомами, могут использоваться ББ, блокаторы кальциевых каналов, препараты класса Ic (флекаинид или пропафенон) или может быть проведена катетерная абляция (в случае отсутствия структурного поражения сердца) [505].

9.2.2. Устойчивые желудочковые нарушения ритма

Подходы к диагностике и лечению устойчивой ЖТ или фибрилляции желудочков после восстановления ритма не отличаются у пациентов с СД и без СД [504]. Как правило, необходимо проведение визуализирующих методов и коронарографии для диагностики структурного заболевания сердца при отсутствии явного триггера, такого как электролитный дисбаланс или острый ИМ. При отсутствии выявленного триггера большинству пациентов с устойчивой ЖТ или остановкой сердца требуется имплантация ИКД для профилактики внезапной смерти [504, 506].

9.2.3. ВСС при СД

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о повышении риска ВСС у пациентов с СД [507-509]. У женщин любого возраста риск ВСС ниже, чем у мужчин, однако при наличии СД риск ВСС увеличивается в 4 раза и у мужчин, и у женщин [510]. В исследовании CHARM (the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) СД оказался независимым предиктором смертности, вклю-

чая ВСС, независимо от ФВ ЛЖ при наличии СН [432]. У пациентов, перенесших ИМ, частота ВСС была выше при наличии СД [511]. Частота ВСС была существенно повышена у пациентов с СД с ФВ ЛЖ <35% [511]. После перенесенного острого ИМ следует проводить оценку ФВ ЛЖ независимо от наличия СД для выявления кандидатов для имплантации ИКД. У пациентов с СД и СН следует определять ширину комплекса QRS и ФВ ЛЖ для выявления кандидатов для имплантации СРТ ± ИКД [505]. Пациентам с СНснФВ рекомендовано назначение ББ, блокаторов РААС (включая сакубитрил/валсартан) и АМР для снижения риска ВСС.

Причины повышенной склонности к возникновению электрической нестабильности при СД включают несколько факторов. При проведении одновременного мониторирования гликемии и холтеровского мониторирования ЭКГ у лиц с СД обнаружено, что брадикардия, а также предсердные и желудочковые экстрасистолы чаще регистрируются во время эпизодов ночной гипогликемии [512]. Эти наблюдения могут объяснять увеличение частоты летальных исходов при жестком контроле гликемии (“синдром смерти в постели”, dead-in-bed syndrome).

Считается, что нефропатия, автономная нейропатия, удлиненный интервал QTc, гипогликемия и сопутствующие СД заболевания повышают риск ВСС. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что НТГ, даже при предиабете, ассоциировано с прогрессированием целого ряда нарушений, которые оказывают неблагоприятный прогностический эффект и способствуют развитию ВСС (аритмической). В настоящее время, кроме рекомендаций по оценке ФВ ЛЖ, ввиду недостаточного объема данных не представляется возможным разработать подход стратификации риска независимых предикторов ВСС при СД для ее профилактики.

Рекомендации по лечению нарушений ритма сердца у пациентов с СД

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
У пациентов с СД в возрасте >65 лет при наличии ФП и показателе по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2 рекомендовано применение НОАК, которым следует отдавать предпочтение, по сравнению с АВК, в отсутствие противопоказаний [503].	I	A
1) Имплантация ИКД рекомендована пациентам с СД и симптомной СН (по NYHA класс II или III) с ФВ ≤35% на фоне оптимальной медикаментозной терапии, проводимой на протяжении 3 мес., с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 1 года с хорошим функциональным статусом. 2) Имплантация ИКД рекомендована пациентам с СД с доказанной фибрилляцией желудочков или гемодинамически значимой ЖТ в отсутствие устранимых причин или в пределах 48 ч от начала ИМ [506].	I	A
С целью профилактики ВСС рекомендованы ББ пациентам с СД и СН и после перенесенного острого ИМ с ФВ ЛЖ <40% [512].	I	A

Скрининг ФП путем пальпации пульса следует рассматривать у пациентов с СД в возрасте >65 лет с последующим подтверждением при регистрации ЭКГ в случае подозрения на ФП, т. к. ФП при СД ассоциирована с повышением риска заболеваемости смертности [501, 513-517].	Ila	C
Назначение оральных антикоагулянтов, учитывая индивидуальные особенности пациентов, следует рассматривать у пациентов с СД и ФП в возрасте <65 лет без других ФП тромбоемболий (CHA ₂ DS ₂ -VASc <2) [503].	Ila	C
При назначении антитромботической терапии пациентам с ФП и СД следует провести оценку риска кровотечений (например, по шкале HAS-BLED) [503].	Ila	C
У пациентов с СД и ранее известными ИМ или СН следует проводить скрининг ФР ВСС, особенно оценку ФВ ЛЖ.	Ila	C
У пациентов с СД и частыми желудочковыми экстрасистолами следует проводить исключение структурного поражения сердца [504].	Ila	C
Следует избегать гипогликемии, т. к. она может являться триггером нарушений ритма сердца [512, 518].	Ila	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, ББ — бета-адреноблокаторы, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, НОАК — новые (не антагонисты витамина К) пероральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ЭКГ — электрокардиограмма, CHA₂DS₂-VASc — Хроническая сердечная недостаточность, Артериальная гипертензия, Возраст ≥75 лет (двойной балл), Сахарный диабет, Инсульт или транзиторная ишемическая атака (двойной балл), Заболевание сосудов, Возраст 65-74 года, Пол; HAS-BLED — Артериальная гипертензия, нарушение почечной/печеночной функции, Инсульт, Кровотечение в анамнезе или предрасположенность, лабильность международного нормализованного отношения, Пожилой возраст (>65 лет), Сопутствующая терапия/употребление алкоголя, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Пробелы в имеющихся доказательствах

- Не установлена роль новых носимых гаджетов для диагностики ФП в домашних условиях, что должно быть предметом изучения в хорошо спланированных клинических исследованиях.

- Роль целого ряда ФР ВСС, таких как вариабельность сердечного ритма, длительность интервала QTc, альбуминурия, гипогликемия и др., изучена недостаточно полно для принятия клинических решений по профилактике ВСС.

- Неизвестно влияние новых противодиабетических препаратов на риск ВСС.

- Недостаточно изучены эффекты превентивной имплантации ИКД у пациентов с СД.

10. Заболевания аорты и периферических артерий

Ключевые положения

- ЗАНК являются частым осложнением СД, и их встречаемость возрастает с увеличением длительности течения СД и/или при сочетании с другими факторами ССР.

- На любой стадии ЗАНК наличие сопутствующего СД ассоциировано с худшим прогнозом.

- Пациенты с СД имеют более высокий риск развития хронической ишемии, угрожающей потерей конечности (далее — критическая ишемия), в дебюте ЗАНК, что требует регулярного проведения скринингового обследования с оценкой ЛПИ для выявления заболевания на ранней стадии.

- Лечение и показания к различным подходам к лечению сходны у пациентов с ЗАНК с СД и без СД, хотя возможности для реваскуляризации могут быть ограничены из-за диффузного и дистального поражения сосудов.

- Подходы к лечению атеросклероза сонных артерий сходны для пациентов с СД и без СД.

10.1. Заболевания аорты

По данным нескольких исследований, у пациентов с СД по непонятным причинам отмечается более низкий риск развития аневризм абдоминального отдела аорты [519]. С другой стороны, у пациентов регистрируются более неблагоприятные ранние и отдаленные исходы после операций по поводу аневризм абдоминального отдела аорты [520]. Однако в отсутствие данных специализированных исследований по скринингу и лечению аневризм абдоминального отдела аорты при СД в этой группе пациентов следует руководствоваться рекомендациями по скринингу для выявления аневризм абдоминального отдела аорты, приведенными в Рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний аорты 2014г [521].

10.2. Заболевания артерий нижних конечностей

Согласно Рекомендациям ЕОК по диагностике и лечению поражения периферических артерий 2017г [522], под данным термином объединяют состояния, сопровождающиеся поражением всех артерий, кроме аорты, коронарных и внутричерепных артерий.

10.2.1. Эпидемиология и течение заболевания

ЗАНК являются частым сосудистым осложнением СД, при этом у одной трети всех пациентов, проходящих стационарное лечение по поводу ЗАНК, диагностирован СД [523]. Встречаемость ЗАНК повышается при более длительном анамнезе СД, субоптимальном контроле гликемии, наличии сочетанных других факторов ССР и/или поражения других органов-мишеней (например, протеинурии) [523]. ЗАНК нечасто встречаются при предиабете при отсутствии других ФР [524]. У пациентов с СД чаще поражаются артерии на подколенном уровне, что обуславливает ограниченные возможности реваскуляризации, а также вероятность успеха лечения [523]. При СД ЗАНК часто диагностируются на поздних стадиях (например, при развитии незаживающей язвы) из-за наличия сопутствующей нейропатии, сопровождающейся

снижением болевой чувствительности. Все эти факторы повышают риск инфицирования [525].

Клинически при СД отмечаются нетипичные варианты болевого синдрома при нагрузке, которые не отвечают типичным критериям перемежающейся хромоты [526]. Критическая ишемия конечности является признаком далеко зашедшего патологического процесса и характеризуется наличием боли в покое, которая может отсутствовать у пациентов с СД. Среди пациентов с критической ишемией конечности у 50-70% выявляется СД. В Рекомендациях ЕОК по диагностике и лечению ЗАНК 2017г для стратификации риска ампутации и определения потенциальной пользы реваскуляризации предложена классификация Wifl — рана, ишемия и инфицирование стопы (табл. 12) [522].

10.2.2. Скрининг и диагностика

Скрининг и ранняя диагностика имеют большое значение у пациентов с СД. Клиническая оценка включает сбор анамнеза, оценку симптомов и ежегодное обследование для исключения нейропатии. Для скрининга ЗАНК в настоящее время используется оценка ЛПИ. Диагностическим критерием

ЗАНК является значение ЛПИ $<0,90$, с чувствительностью 80% и специфичностью 95% во всех популяциях [523]. Однако при СД точность ЛПИ меньше (см. ниже) [527]. Помимо диагностической ценности в отношении выявления ЗАНК, ЛПИ $<0,90$ (или $>1,40$) ассоциирован с повышением риска развития летального исхода и ССС (рис. 5) [528].

При наличии симптомов ЗАНК, но нормальном результате ЛПИ целесообразно проведение оценки ЛПИ после нагрузки или оценки пальце-плечевого индекса (ППИ) в покое, что повышает чувствительность диагностики [522, 529]. При наличии перемежающейся хромоты для оценки дистанции ходьбы возможно проведение тредмил-теста. ЛПИ $>1,40$, как правило, обусловлен наличием кальциноза меди, но в 50% случаев ассоциирован с ЗАНК [530]. Среди других обследований, которые могут быть полезны для диагностики ЗАНК при наличии кальциноза меди, возможно проведение доплерографии лодыжечных артерий или оценка ППИ, поскольку кальциноз меди не поражает артерии пальцев. Значение ППИ $<0,70$ рассматривается в качестве диагностического критерия ЗАНК [529].

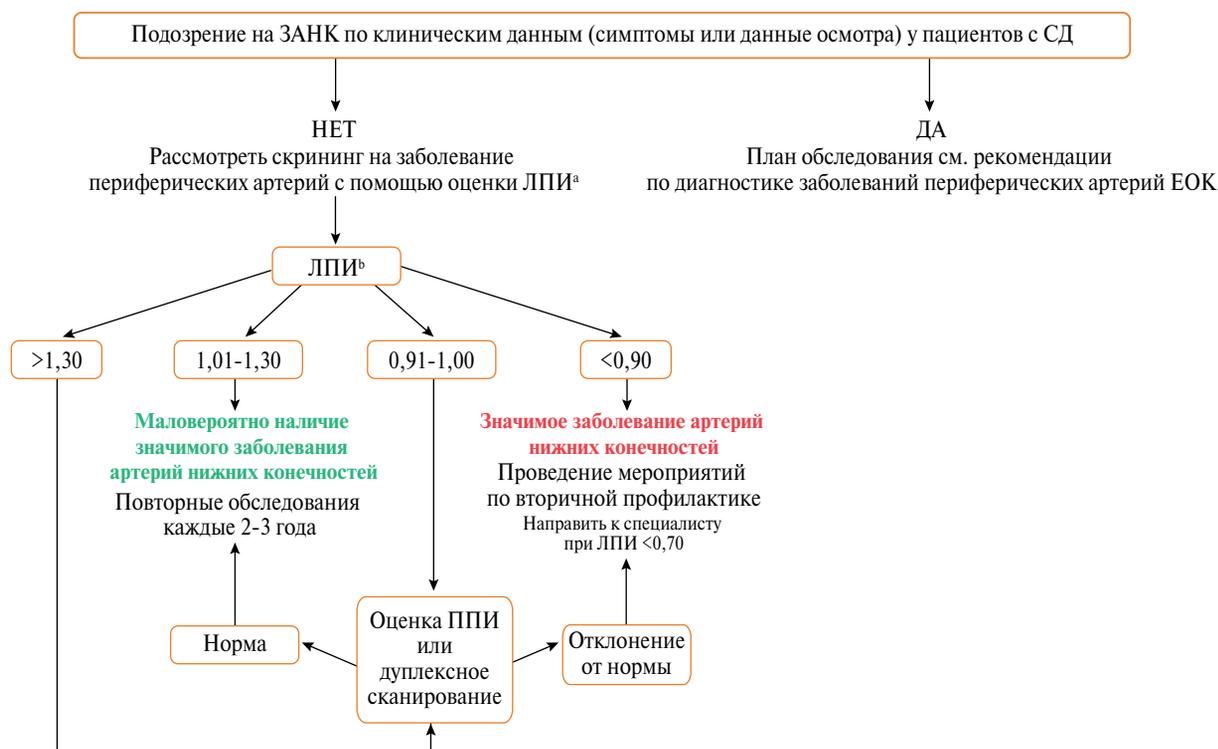


Рис. 5. Скрининг заболеваний артерий нижних конечностей у пациентов с СД.

Примечание: ^а — оценку ЛПИ следует проводить однократно при установке диагноза СД, а затем, если исходно результат был нормальный, — спустя 10 лет после диагностирования СД (при наличии других ФР, например, курения, можно рассмотреть проведение обследования через 5 лет после постановки диагноза). Каждый год следует проводить оценку симптомов и пульсации артерии. Скрининг с оценкой ЛПИ рекомендовано проводить при отсутствии клинически обоснованного подозрения на заболевание периферических артерий, ^б — в случае пограничных результатов (например, 0,89) для повышения точности оценки следует повторить измерение и учитывать среднее значение. При доступности оценки ППИ можно проводить исследование совместно с измерением ЛПИ.

Сокращения: ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ППИ — палец-плечевой индекс, СД — сахарный диабет, ФР — факторы риска.

Таблица 12

Оценка риска ампутации: классификация Wifl (Wound, Ischaemia and foot Infection) – РИИС (рана, ишемия и инфицирование стоп) [522]

Рана	Балл	Ишемия			Инфицирование стоп
		ЛПИ	Давление на лодыжке (мм рт.ст.)	Давление на пальце стопы или TcPO ₂	
0	Отсутствие язвы (ишемическая боль в покое)	≥0,80	>100	≥60	Отсутствие симптомов/признаков инфицирования
1	Небольшая, плоская язва (дистальная часть ноги или стопы), отсутствие гангрены	0,60-0,79	70-100	40-59	Локальная инфицированная рана с вовлечением только кожи и подкожной клетчатки
2	Глубокая язва (достигающая кости, сустава или сухожилия) ± изменения, характерные для гангрены, но ограниченные уровнем пальцев стоп	0,40-0,59	50-70	30-39	Локальная инфицированная рана с более глубоким поражением, вовлекающим более глубокие слои, чем кожа и подкожная клетчатка
3	Распространенная глубокая язва, вовлекающая всю стопу ± распространенная гангрена	<0,40	<50	<30	Синдром системной воспалительной реакции

Однолетний риск ампутации																
Оцениваемый риск ампутации при сроке наблюдения 1 год для каждой комбинации факторов																
P-0	Ишемия — 0				Ишемия — 1				Ишемия — 2				Ишемия — 3			
		ОН	ОН	Н	У	ОН	Н	У	В	Н	Н	У	В	Н	У	У
P-1	ОН	ОН	Н	В	ОН	Н	У	В	Н	У	В	В	У	У	В	В
P-2	Н	Н	У	В	У	У	В	В	У	В	В	В	В	В	В	В
P-3	У	У	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В	В
	ис-0	ис-1	ис-2	ис-3												

Сокращения: В — высокий риск, ис — инфицирование стоп, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, Н — низкий риск, ОН — очень низкий риск, P — рана, СД — сахарный диабет, У — умеренный риск, TcPO₂ — чрескожное (транскутанное) давление кислорода, Wifl (Wound, Ischaemia, and foot Infection) — РИИС (Рана, Ишемия и Инфицирование Стоп).

Роль дуплексного сканирования как визуализирующего метода первой линии для диагностики ЗАНК [522], КТ-ангиографии и/или МРТ в случае планирующейся реваскуляризации, и других визуализирующих методов подробно описаны в Рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017г [522].

10.2.3. Лечение ЗАНК при СД

Медикаментозное лечение ЗАНК при СД не отличается от такового, рекомендованного пациентам с ССЗ в целом (см. разделы 5 и 6). В исследовании COMPASS в когорте 27395 пациентов со стабильным атеросклеротическим поражением периферических сосудов продемонстрирована эффективность (1) ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут. в сочетании с аспирином 100 мг 1 раз/сут. vs (2) ривароксабана 5 мг 2 раза/сут. или (3) аспирина 100 мг 1 раз/сут. Показано значительное снижение частоты достижения первичной конечной точки, включавшей летальные ССИ, инсульты или ИМ, что послужило причиной досрочного прекращения исследования [342]. В субисследовании, включившем 7240 пациентов с ИБС или ЗАНК (СД диагностирован у 44%) комби-

нированное лечение сопровождалось значительным уменьшением риска развития серьезных осложнений со стороны нижних конечностей, включая ампутации, при среднем периоде наблюдения 23 мес. (ОР 0,54; p=0,0037) [531]. Однако при этом отмечено увеличение числа больших кровотечений (ОР 1,61, p=0,0089). Значимое снижение больших событий, ассоциированных с поражением нижних конечностей, по результатам исследования COMPASS свидетельствует о возможности использования ривароксабана у пациентов высокого риска с целью снижения риска развития осложнений ЗАНК [532, 533].

Пациентам с перемежающейся хромотой следует рекомендовать проведение программ с физическими тренировками (>30-45 мин, ≥3 раза/нед.), поскольку регулярные интенсивные тренировки приводят к увеличению дистанции ходьбы, хотя этот эффект менее выражен при наличии СД [534].

У пациентов с критической ишемией конечности жесткий контроль гликемии ассоциирован с улучшением исходов [535, 536]. Однако при наличии возможности целесообразно проведение реваскуляризации, и только при невозможности ее выполнения рассматривать проведение ампутации конечности [522].

Вопрос о проведении реваскуляризации следует рассматривать и при наличии выраженной/инвалидизирующей перемежающейся хромоты. По вопросам выбора метода реваскуляризации следует обращаться к тексту соответствующих Рекомендаций [522]. Специальных исследований по оценке стратегий реваскуляризации при СД не проводилось. Однако обзор 56 исследований, включавших и пациентов с СД, позволяет сделать вывод о том, что реваскуляризация ассоциирована с более высокой частотой сохранения конечности (при наблюдении 1 год у 78-85%), по сравнению с консервативной тактикой лечения [537].

10.3. Атеросклеротическое заболевание сонных артерий

В 10-15% случаев инсульта причиной является тромбоэмболия из области стеноза сонных артерий. Необходимо в короткие сроки проводить исключение атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов с ТИА и инсультами. В настоящее время нет данных в пользу того, что скрининг атеросклеротического поражения сонных артерий улучшает прогноз у пациентов с СД без анамнеза цереброваскулярной болезни, в связи с чем проведение систематического скрининга не показано.

Часто проводится консервативное лечение при асимптомном атеросклеротическом поражении сонных артерий с последующим выполнением дуплексного сканирования. Вопрос о проведении реваскуляризации сонных артерий у асимптомных пациентов следует обсуждать при наличии одного или более ФР инсульта (ранее перенесенные ТИА/инсульт, ипсилатеральный бессимптомный инфаркт мозга, прогрессирование стеноза; атеросклеротические бляшки, ассоциированные с высоким риском) и в случаях, когда риск развития инсульта или летального исхода в периоперационном периоде <3%, а ожидаемая продолжительность жизни пациента >5 лет [522].

У симптомных пациентов реваскуляризация сонных артерий показана при стенозе >70% и может обсуждаться при стенозе >50%, при оцениваемом риске развития инсульта или летального исхода в периоперационном периоде <6% [522].

РКИ, в которых проводилось сравнение эндартерэктомии и стентирования сонных артерий, продемонстрировали более высокую частоту малых инсультов в периоперационном периоде среди пациентов, которым выполнялось стентирование сонных артерий, и более частые случаи ишемии миокарда и парезов черепных нервов в группе эндартерэктомии. В послеоперационном периоде риски повторных инсультов и частота повторных вмешательств в обеих группах были сопоставимы [538]. Эндартерэктомия остается стандартом лечения, в то же время стентирование сонных артерий может рассматриваться в качестве альтернативного метода у пациентов высокого риска [522].

О влиянии СД на исходы реваскуляризации сонных артерий можно судить по данным метаанализа, объединившего данные 14 наблюдательных исследований с включением 16264 пациентов. Согласно результатам, пациенты с СД имеют более высокий риск развития инсульта и летального исхода в периоперационном периоде [539]. Исследование CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial) является единственным исследованием, в котором проводилось сравнение эндартерэктомии из сонных артерий и стентирования сонных артерий и в которое было включено достаточное число пациентов с СД (n=759) для проведения субанализа. Несмотря на небольшую частоту рестенозов как после стентирования сонных артерий (6,0%), так и после эндартерэктомии (6,3%), наличие СД явилось независимым предиктором рестеноза через 2 года после обоих вмешательств [540].

Пробелы в имеющихся доказательствах

- Недостаточно данных по необходимой регулярности и методу скринингового обследования для выявления поражения сосудов при СД.
- Мало данных об использовании антитромботической терапии на различных стадиях заболевания периферических артерий.
- Необходимо проведение специальных исследований по выбору стратегии медикаментозного лечения в зависимости от наличия заболеваний периферических артерий.

Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий у пациентов с СД

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Атеросклеротическое поражение сонных артерий		
Пациентам с СД и атеросклеротическим поражением сонных артерий показано проведение тех же диагностических и терапевтических процедур (консервативных, хирургических или эндоваскулярных), как и у пациентов без СД.	I	C
Диагностика ЗАНК		
Показано проведение ежегодного скрининга ЗАНК с оценкой клинических симптомов и/или измерением ЛПИ.	I	C
Рекомендовано проведение обучения пациентов с СД правилам ухода за стопами, особенно лиц с имеющимся ЗАНК, даже при бессимптомном течении. Для улучшения исхода и спасения конечностей необходима ранняя диагностика тканевого дефекта и/или инфекции с последующим направлением пациента в отделение, где есть мультидисциплинарная врачебная команда ^c [522].	I	C
Диагностическим критерием ЗАНК является ЛПИ <0,9 независимо от наличия симптомов. В случае наличия симптомов показано проведение дальнейшего обследования, включая дуплексное сканирование.	I	C

В случае повышенного ЛПИ (>1,40) показано проведение других неинвазивных методов обследования, включая оценку ППИ или дуплексного сканирования.	I	C
С целью оценки анатомических и гемодинамических особенностей артерий нижних конечностей показано проведение дуплексного сканирования как первого шага диагностического алгоритма.	I	C
В случае обсуждения возможности проведения реваскуляризации при ЗАНК показано проведение КТ-ангиографии или МРТ-ангиографии (магнитно-резонансной ангиографии).	I	C
При наличии симптомов перемежающейся хромоты при нормальном ЛПИ следует рассмотреть проведение тредмил-теста и оценку индекса ЛПИ после физической нагрузки [522].	Ila	C
У пациентов с СД и критической ишемией конечности, с поражением артерий на уровне ниже коленного сустава до проведения реваскуляризации следует рассмотреть проведение ангиографии с оценкой артерий стоп.	Ila	C
Лечение ЗАНК		
У пациентов с СД и симптомным ЗАНК рекомендовано проведение антитромбоцитарной терапии [541].	I	A
Так как пациенты с СД и ЗАНК относятся к категории очень высокого СС риска ^d , рекомендовано достигать целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) или снижения ХС ЛНП на ≥50% от исходного [200, 201, 210].	I	B
У пациентов с СД и критической ишемией конечности рекомендовано проведение оценки риска ампутации; с этой целью может использоваться шкала Wifl ^e [494, 522].	I	B
В случае критической ишемии конечности с целью спасения конечности при возможности показано проведение реваскуляризации [542].	I	C
Для улучшения прогноза со стороны конечностей (стоп) у пациентов с СД и критической ишемией конечности следует рассмотреть достижение оптимального контроля гликемии.	Ila	C
У пациентов с СД и хроническим симптомным ЗАНК без высокого риска кровотечений следует рассмотреть проведение комбинированной терапией ривароксабаном в низкой дозе (2,5 мг 2 раза/сут.) и аспирином (ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг 1 раз/сут.) ^f [531].	Ila	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — включая диabetолога и сосудистого специалиста, ^d — см. таблицу 7, ^e — см. таблицу 12, полнотекстовую версию, ^f — высокий риск кровотечения определяется как наличие в анамнезе внутричерепного кровоизлияния или ишемического инсульта, другой интракраниальной патологии, недавнего желудочно-кишечного кровотечения или анемии вследствие возможного желудочно-кишечного кровотечения, другой патологии желудочно-кишечного тракта, ассоциированной с повышением риска кровотечений, печеночной недостаточности, геморрагических высыпаний или коагулопатии, старческого возраста или синдрома старческой астении, почечной недостаточности, требующей проведения диализа или с рСКФ <15 мл/мин/1,73 м².

Сокращения: ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ППИ — пальце-плечевой индекс, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, Wifl — рана, ишемия и инфицирование стопы.

11. Хроническая болезнь почек при СД

Ключевые положения

- ХБП ассоциирована с высокой частотой ССЗ, и пациенты с ХБП должны быть отнесены в группу самого высокого риска.
- Скрининг патологии почек при СД включает оценку уровня креатинина сыворотки крови для расчета СКФ и анализ мочи для оценки экскреции альбумина.
- Оптимизация контроля гликемии и АД может замедлить развитие снижения почечной функции.
- При назначении антигипертензивной терапии предпочтительными препаратами для пациентов с альбуминурией являются иАПФ и БРА.
- Снижение уровня альбуминурии на фоне лечения ассоциировано с нефропротективными эффектами.
- Данные последних исследований по оценке ССИ свидетельствуют, что иНГЛТ-2 и арГПП-1 могут способствовать нефропротекции.
- В исследовании CREDENCE канаглифлозин на 30% снижал относительный риск первичных почечных исходов по сравнению с плацебо.

ХБП, развивающаяся на фоне СД, является значимой медицинской проблемой, ассоциированной с высоким риском развития ССЗ [23] и требующей соответствующего лечения. ХБП диагностируется при снижении рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или при персистирующей протеинурии (например, при соотношении альбумина/креатинина мочи >3 ммоль/моль), сохраняющихся на протяжении не менее 90 дней. Согласно наиболее часто используемой классификации (Заболевания почек: улучшение общих исходов), применяется двойной подход разделения пациентов в соответствии как с рСКФ (стадия G), так и с экскрецией альбумина с мочой (стадия A) (табл. 13) [543]. При наблюдении пациентов с СД необходимо оценивать параметры, характеризующие функцию почек, как по анализам крови, так и по анализам мочи с определением рСКФ и соотношения альбумин/креатинин, соответственно. ХБП развивается примерно у 30% пациентов с СД1 и у 40% больных СД2 [544]. Снижение рСКФ затрудняет достижение контроля гликемии и повышает риски развития побочных эффектов лекарственных препаратов, включая гипогликемию [545].

11.1. Лечение

11.1.1. Контроль гликемии

Улучшение гликемического профиля снижает риск прогрессирования нефропатии [546], однако применение ряда пероральных сахароснижающих препаратов ограничено с учетом их неблагоприятного влияния (снижение) на рСКФ [545]. Например, несмотря на то что применение метформина потен-

Таблица 13

Классификация ХБП в соответствии с рСКФ и альбуминурией

рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Категории альбуминурии (соотношение “альбумин/креатинин” в разовой порции мочи)			
	A1 (<3 мг/ммоль)	A2 (3-30 мг/ммоль)	A3 (>30 мг/ммоль)	
G1 (≥90)	Нет ХБП	G1 A2	G1 A3	Увеличение риска ↓
G2 (60-89)	Нет ХБП	G2 A2	G2 A3	
G3a (45-59)	G3a A1	G3a A2	G3a A3	
G3b (30-44)	G3b A1	G3b A2	G3b A3	
G4 (15-29)	G4A1	G4 A2	G4 A3	
G5 (<15)	G5 A1	G5 A2	G5 A3	
	Увеличение риска →			

Примечание: зеленый цвет — низкий риск, желтый — умеренный риск, оранжевый — высокий риск, красный — очень высокий риск.

Сокращения: рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

циально полезно и имеет благоприятные эффекты при ХБП 1-3 стадии, в тайваньском наблюдательном исследовании показано 35-процентное увеличение риска летальных исходов у пациентов с ХБП 5, принимающих метформин. Для других сахароснижающих препаратов подобные результаты не описаны. В связи с этим метформин следует применять с осторожностью при снижении рСКФ до 30 мл/мин/1,73 м². Поскольку препараты СМ имеют ренальную экскрецию, они кумулируются при низкой СКФ и это может привести к повышению риска гипогликемии [547]. Из-за снижения функции почек применение инсулинотерапии вместо пероральных сахароснижающих препаратов может помочь в достижении контроля гликемии, особенно при снижении функции почек до уровня, при котором показана почечная заместительная терапия. Агонисты рецепторов ГПП-1 лираглутид, дулаглутид и семаглутид могут применяться при рСКФ >15 мл/мин/1,73 м².

11.1.2. Новые подходы к нефропротекции

Данные недавних исследований, оценивающих ССИ, свидетельствуют о том, что новые пероральные сахароснижающие препараты оказывают благоприятное действие на функцию почек. Нефропротективные эффекты показаны для двух арГПП-1 (лираглутид [176] и семаглутид [299]) и трех иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин [548], канаглифлозин [309] и дапаглифлозин [311]). В эти исследования не включались пациенты с выраженной ХБП, и нефропротективный эффект не оценивался как предзапланированная первичная конечная точка. После получения этих предварительных результатов было инициировано несколько исследований по изучению почечных исходов (DAPA-CKD (clinicaltrials.gov ID: NCT03036150), EMPA-Kidney [549], и CREDENCE [550]). В исследовании CREDENCE (The Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation trial) [313] пациенты с СД2 и рСКФ от 30 до <90 мл/мин/1,73 м² (соотношение альбумина/креатинина в моче 33,9-565

мг/ммоль) были распределены в группу канаглифлозина в дозе 100 мг/сут. или в группу плацебо. Исследование было прекращено досрочно после проведения промежуточного анализа, который показал преимущество канаглифлозина. При наблюдении в течение 2,6 года когорты из 4401 пациента отмечено снижение на 30% (43,2 vs 61,2/1000 пациенто-лет, p=0,00001) относительного риска достижения первичной точки (комpositивной точки, включавшей развитие терминальной почечной недостаточности, удвоение уровня креатинина сыворотки крови или летальный исход вследствие почечных или сердечно-сосудистых причин) находился в отношении почечных исходов со снижением их риска на 30%. Превосходство канаглифлозина подтвердили и данные по вторичным точкам, включая комpositивные конечные точки — сердечно-сосудистая смертность или госпитализации вследствие СН; сердечно-сосудистая смертность, ИМ или инсульт, а также анализ отдельно госпитализаций, связанных с СН. Эти результаты, полученные в популяции пациентов высокого риска с СД2 и почечной дисфункцией, подтверждают данные обсервационных исследований по оценке вторичных ССИ и свидетельствуют о важной роли иНГЛТ-2 в лечении СД, ХБП и ассоциированных с ними ССЗ. Исследование CREDENCE показало, что иНГЛТ-2 канаглифлозин может применяться с благоприятными эффектами при снижении рСКФ до 30 мл/мин/1,73 м².

Рекомендации по профилактике и лечению ХБП у пациентов с СД

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
У пациентов с СД рекомендовано проведение скрининга для выявления патологии почек с оценкой рСКФ и соотношения альбумина/креатинина в моче [543].	I	A
С целью снижения риска микрососудистых осложнений рекомендован жесткий контроль гликемии, с целевым уровнем HbA _{1c} (<7,0% или <53 ммоль/моль) [145-149].	I	A

У пациентов с АГ и СД рекомендован индивидуализированный подбор антигипертензивной терапии со снижением САД до 130 мм рт.ст. и <130 мм рт.ст. при хорошей переносимости, но не <120 мм рт.ст. У пожилых людей (в возрасте >65 лет) целевой диапазон САД составляет 130-139 мм рт.ст. [155, 159, 181-183].	I	A
Для лечения АГ при СД рекомендованы блокаторы РААС (иАПФ или БРА), в особенности при наличии протеинурии, микроальбуминурии или ГЛЖ [167-170].	I	A
Лечение иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин) ассоциировано со снижением риска развития почечных конечных точек и рекомендовано при рСКФ в пределах от 30 до <90 мл/мин/1,73 м ² [306, 311, 313, 496].	I	B
Лечение арГПП-1 лираглутидом и семаглутидом ассоциировано со снижением риска развития почечных конечных точек и рекомендовано при рСКФ >30 мл/мин/1,73 м ² [176, 299].	Ila	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Пробелы в имеющихся доказательствах

- Недостаточное количество исследований, оценивающих первичные почечные исходы у пациентов с СД на фоне применения арГПП-1.
- Необходимо установить, является ли нефропротективный эффект, показанный в исследовании CREDENCE, характерным для всего класса иНГЛТ-2, или он специфичен для канаглифлозина.

12. Пациент-ориентированная помощь

Ключевые положения

- Структурированные образовательные программы, основанные на выделении групп пациентов, улучшают осведомленность о заболевании, контроле гликемии, лечении заболевания и повышают ответственность пациентов с СД за собственное здоровье и лечение.

12.1. Основные вопросы

До настоящего времени сложной задачей остается оказание индивидуализированной поддержки пациентам во внедрении мероприятий по модификации образа жизни и удержании этих изменений с определением целей терапии [551]. Например, у 33-49% пациентов с СД не удается достичь целевых уровней гликемии, холестерина или АД, и еще у меньшей доли пациентов удастся контролировать все три ФР [552]. Имеется большое число исследований, продемонстрировавших влияние образовательных программ по самоконтролю и программ по поддержке

пациентов на исходы СД при обучении отдельно лиц с СД и больных ССЗ. Тем не менее объем данных, обосновывающих оптимальный подход для проведения обучающих программ и вмешательств, направленных на улучшение самоконтроля и при СД, и при ССЗ, ограничен. Пациент-ориентированный подход может помочь повысить возможности пациентов для самоконтроля своего состояния [553] и должен лежать в основе оказания медицинской помощи и взаимодействия врач-пациент при ведении больных с СД и ССЗ.

Пациент-ориентированный подход в оказании медицинской помощи облегчает разделение ответственности за контроль и принятие решений между пациентом и медицинским специалистом [554], этот подход подразумевает уделение большего внимания индивидуальным предпочтениям конкретного пациента, его потребностям и ценностям [555]. При таком подходе пациент является “активным, действующим препаратом”, находящимся в центре процесса оказания медицинской помощи и сотрудничающим со специалистами сферы здравоохранения. Существуют различные подходы к интеграции пациент-ориентированной помощи в клинической практике. Согласно одному из них, выделяют 6 интерактивных компонентов, включающих выявление опыта пациента, учет более широкого контекста развития болезни, работу, направленную на взаимопонимание между медицинским специалистом и пациентом, повышение интереса к улучшению здоровья, выстраивание партнерских отношений во взаимодействии врач (специалист сферы здравоохранения)-пациент и постановку реальных (реалистичных) целей [556]. Кроме того, пациенты с низким социально-экономическим статусом более склонны к развитию СД [557] и ССЗ [558]. Ограниченная медицинская грамотность является основным барьером к профилактике, лечению заболеваний и достижению благоприятных исходов. Это обуславливает важность улучшения навыков повышения медицинской грамотности при взаимодействии врача (специалиста сферы здравоохранения)-пациента в случае лиц с СД и ССЗ [559].

Была проведена оценка влияния обучения и стратегий самоконтроля на исходы СД и ФР ССЗ. По данным систематического обзора исследований по СД, внедрение групповых, структурированных образовательных программ привело к существенному клинически значимому улучшению контроля гликемии, осведомленности о СД, уровней триглицеридов, АД, уменьшения объема лекарственной терапии и улучшению самоконтроля в течение 12-14 мес. При проведении групповых занятий ежегодно положительные эффекты, включая уменьшение выраженности диабетической ретинопатии, сохранялись в течение 2-4 лет [560]. Систематический обзор с метаанализом показал, что внедрение групповых, структурирован-

ных образовательных программ по самоконтролю СД сопровождалось снижением уровней HbA_{1c} , глюкозы плазмы натощак и массы тела, а также улучшалось уровень осведомленности о СД, навыков самоконтроля заболевания и расширение собственных возможностей [561]. В другом исследовании проводили сравнение эффективности групповых структурированных вмешательств с индивидуальными структурированными вмешательствами и традиционный подход у пациентов с СД. При наличии групповых структурированных вмешательств, в сравнении с контролем, отмечено снижение HbA_{1c} [562]. Образовательные программы по самоконтролю заболевания являются рентабельными в долгосрочной перспективе [563].

Стратегии, направленные на повышение полномочий пациента, включая индивидуальные консультации, телефонные звонки, онлайн сессии и применение буклетов изучались в 11 исследованиях. Оцениваемые параметры включали уровни HbA_{1c} , уверенность в себе, уровень знаний о СД и качество жизни. Кроме того, ряд исследований оценивали вторичные исходы в виде ФР ССЗ. Эти исследования проводились как среди пациентов с СД1, так и среди пациентов с СД2, в первичном и вторичном звеньях оказания медицинской помощи. При проведении индивидуальных программ, направленных на расширение собственных возможностей/полномочий, отмечено улучшение по показателям уверенности в себе, уровня осведомленности о СД и качества жизни. Однако не выявлено статистически значимое улучшение в уровнях HbA_{1c} [564].

При предиабете структурированные вмешательства, направленные на расширение своих возможностей, и обучение по вопросам здорового образа жизни помогли снизить прогрессирование и развитие СД [565-567], а также оказывало благоприятное действие на ФР ССЗ, такие как АД и уровень общего холестерина [82, 568], наиболее сильные доказательства по профилактике СД у лиц с предиабетом получены в Программе профилактике СД (The Diabetes Prevention Program).

Среди РКИ, включенных в систематических обзор, в четырех оценивалась эффективность структурированных программ по самоконтролю в сочетании с интенсивной программой кардиологической реабилитации у пациентов с СД, перенесших ОКС. Были сделаны выводы, что в настоящее время нет данных в пользу эффективности (в отношении оцениваемых клинических, психологических и поведенческих исходов) комбинированных вмешательств по внедрению самоконтроля [570]. По данным ретроспективного исследования, у пациентов с СД, перенесших ЧКВ, отмечается положительный эффект кардиологической реабилитации в отношении общей смертности, сопоставимый с результатом, достигнутым у лиц без СД [571]. Однако в нескольких исследованиях привержен-

ность пациентов с СД к программам кардиологической реабилитации оказалась низкой [571, 572].

Рекомендации по внедрению пациент-ориентированного подхода при ведении пациентов с СД

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
При ведении пациентов с СД рекомендовано внедрение структурированных образовательных программ, основанных на выделении групп пациентов, с целью улучшения осведомленности о заболевании, контроле гликемии, лечении заболевания и повышения ответственности пациентов с СД за собственное здоровье и лечение [560-562].	I	A
Пациент-ориентированный подход рекомендован с целью облегчения разделения ответственности за контроль и принятие решений в контексте определения приоритетов и целей пациента [553, 554, 573].	I	C
Целесообразно внедрение индивидуальных стратегий повышения ответственности с целью увеличения самоэффективности, самопомощи и мотивации пациентов с СД [564, 574-579].	Ila	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: СД — сахарный диабет.

Пробелы в имеющихся доказательствах

- Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффектов групповых и индивидуальных структурированных образовательных программ по вопросам СС ФР.
- Неизвестно влияние пациент-ориентированных вмешательств на развитие микро- и макрососудистых осложнений.
- Необходимы дальнейшие исследования для разработки комбинированных вмешательств, направленных на самоконтроль, включая анализ затрат и эффективности сочетанных вмешательств по СД и ССЗ; в будущих исследованиях должно проводиться сравнение различных режимов предоставления индивидуальных стратегий расширения собственных возможностей (самоконтроля).
- Необходимо изучить ограничивающие факторы для кардиологической реабилитации у пациентов с ССЗ и сопутствующим СД, и в будущих проспективных исследованиях необходимо оценить возможную пользу программ кардиологической реабилитации.
- Необходима оценка потребности в программах, направленных на расширение собственных возможностей (самоконтроля) в различных этнических группах.
- Необходимо изучение возможных различий между мужчинами и женщинами в отношении оптимального способа предоставления пациент-ориентированной помощи, структурированных образовательных программ и программ по самоконтролю (заболевания).

13. Что делать и чего не делать: ключевые положения Рекомендаций

Рекомендации по диагностике нарушений углеводного обмена		
Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Скрининг для выявления СД2 у пациентов с ССЗ рекомендовано начинать с определения уровней HbA _{1c} и глюкозы плазмы натощак, в случае неоднозначного результата рекомендовано проведение ОГТТ [13-18].	I	A
Проведение ОГТТ рекомендовано для диагностики НТГ [2-4, 16-22].	I	A
Диагноз СД рекомендовано устанавливать, основываясь на результатах оценки уровней HbA _{1c} и/или глюкозы плазмы натощак, или, в случае сомнительных результатов, рекомендовано проведение ОГТТ [1-4, 9, 10, 16-22].	I	B
Рекомендации по применению лабораторных анализов, ЭКГ и визуализирующих методов обследования для оценки ССР у бессимптомных пациентов с СД		
Показана оценка микроальбуминурии в рутинной практике для выявления пациентов с риском развития почечной дисфункции или высокого риска развития ССЗ [27, 38].	I	B
Регистрация ЭКГ в покое у пациентов с СД и диагностированной АГ или с подозрением на ССЗ [38, 39].	I	C
Оценка толщины комплекса интима-медиа по данным ультразвукового исследования сонных артерий для определения ССР не показана [62, 73, 78].	III	A
Рутинное определение циркулирующих биомаркеров для оценки ССР не показано [27, 31, 35-37].	III	B
Использование таблиц оценки ССР, разработанных для общей популяции, не рекомендовано у пациентов с СД.	III	C
Рекомендации по модификации образа жизни при СД и предиабете		
Всем пациентам с СД и предиабетом рекомендован отказ от курения, при этом рекомендовано предоставлять структурированные рекомендации [27, 117].	I	A
Модификация образа жизни рекомендована с целью замедления развития или предотвращения конверсии предиабета, например, НТГ, при СД2 [85, 86].	I	A
С целью снижения избыточной массы тела у пациентов с предиабетом и СД рекомендовано уменьшения количества потребляемых калорий ^c [82, 83, 89, 90].	I	A
С целью профилактики и контроля СД рекомендована физическая активность умеренной или высокой интенсивности, особенно сочетание аэробных и анаэробных тренировок длительность ≥150 мин/нед., при отсутствии противопоказаний, таких как тяжелые сопутствующие заболевания или небольшая ожидаемая продолжительность жизни ^d [110, 111-113, 119].	I	A
Применение витаминов или микроэлементов с целью снижения риска развития СД или ССЗ при СД не рекомендовано [79, 120].	III	B
Рекомендации по контролю гликемии при СД		
С целью снижения риска микрососудистых осложнений при СД рекомендован жесткий контроль гликемии с достижением почти нормальных значений HbA _{1c} (<7,0% или <53 ммоль/моль) [145-149].	I	A
Рекомендован выбор индивидуальных целевых уровней HbA _{1c} с учетом длительности СД, сопутствующих заболеваний и возраста [122, 150].	I	C
Рекомендовано избегать гипогликемии [136, 139, 140, 151].	I	C
Рекомендации по контролю АД у пациентов с СД и предиабетом		
Цели лечения		
Назначение медикаментозного антигипертензивного лечения рекомендовано пациентам с СД при офисных значениях АД >140/90 мм рт.ст. [155, 178-180].	I	A
Рекомендован индивидуализированный подход при назначении лечения пациенту с СД и АГ. Необходимо снижать АД до целевых значений САД до 130 мм рт.ст. и <130 мм рт.ст. при хорошей переносимости, но не <120 мм рт.ст. У пожилых пациентов (в возрасте >65 лет) целевое значение САД составляет 130-139 мм рт.ст. [155, 159, 160, 181-183].	I	A
Рекомендовано снижать ДАД до целевого значения <80 мм рт.ст., но не <70 мм рт.ст. [160].	I	C
Лечение и оценка		
Пациентам с СД и предиабетом в сочетании с АГ рекомендованы мероприятия по изменению образа жизни (снижение массы тела при избыточной массе тела, физическая активность, ограничение употребления алкоголя, соли и увеличение употребления фруктов (например, 2-3 порции), овощей (например, 2-3 порции) и молочных продуктов с низким содержанием жира) [161-163, 166].	I	A
Для лечения АГ при СД рекомендовано назначение блокатора РААС (иАПФ и БРА), особенно при наличии микроальбуминурии, альбуминурии, протеинурии или ГЛЖ [167-170].	I	A
Начинать лечение рекомендовано с назначения комбинации блокатора РААС и антагониста кальциевых каналов или тиазидного/тиазидоподобного диуретика [167-171].	I	A
Рекомендации по лечению дислипидемии гиполипидемическими препаратами		
Цели лечения		
У пациентов с СД2 с умеренным ССР ^e рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) [210-212].	I	A

У пациентов с СД2 с высоким ССР ^о рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) и снижение ХС ЛНП по крайней мере на 50% от исходного ¹ [210-212].	I	A
У пациентов с СД2 с очень высоким ССР ^о рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) и снижение ХС ЛНП по крайней мере на 50% от исходного ¹ [200, 201, 210].	I	B
У пациентов с СД2 при очень высоком ССР рекомендована вторичная цель — уровень ХС не-ЛВП <2,2 ммоль/л (<85 мг/дл), а при высоком ССР — <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) [213, 214].	I	B
Лечение		
Пациентам с СД и высокими уровнями ХС ЛНП в качестве гиполипидемической терапии первой линии рекомендованы статины: назначение статинов определяется по профилю ССР ^о и с учетом рекомендованного целевого уровня ХС ЛНП (или ХС не-ЛВП) [187].	I	A
При недостижении целевого уровня ХС ЛНП рекомендована комбинированная терапия, включающая статин и эзетимиб [200, 201].	I	B
У пациентов с очень высоким ССР и сохраняющимся высоким уровнем ХС ЛНП, несмотря на комбинированную терапию статином в максимальной переносимой дозе и эзетимибом, или при непереносимости статинов рекомендовано применение ингибиторов PCSK9 [203-206].	I	A
Статины не рекомендованы женщинам детородного возраста [189, 190].	III	A
Рекомендации по антиагрегантной терапии с целью первичной профилактики у пациентов с СД		
У пациентов с СД и умеренным ССР ^о применение аспирина (ацетилсалициловой кислоты) с целью первичной профилактики не рекомендовано	III	B
Рекомендации по сахароснижающей терапии при СД		
инГЛТ-2		
С целью снижения риска развития ССС у пациентов с СД и очень высоким/высоким ССР ^о рекомендовано назначение эмпаглифлозина, канаглифлозина или дапаглифлозина [306, 308, 309, 311].	I	A
У пациентов с СД и ССЗ рекомендовано назначение эмпаглифлозина с целью снижения риска летальных исходов [306].	I	B
арГПП-1		
С целью снижения риска развития ССС у пациентов с СД и ССЗ или с очень высоким/высоким ССР ^о рекомендовано назначение лираглутида, семаглутида или дулаглутида [176, 299-300, 302-303].	I	A
У пациентов с СД и ССЗ или с очень высоким/высоким ССР ^о рекомендовано назначение лираглутида с целью снижения риска летальных исходов [176].	I	B
Тиазолидиндионы		
Тиазолидиндионы не рекомендованы у пациентов с СН.	III	A
идПП-4		
Саксаглиптин не рекомендован у пациентов с СД2 и высоким риском развития СН [291].	III	B
Рекомендации по лечению пациентов с СД и ОКС/ХКС		
При СД и ИБС показано назначение иАПФ или БРА с целью снижения риска развития ССС [326, 345-347].	I	A
При СД и ИБС рекомендована терапия статинами с целью снижения риска развития ССС [211, 348].	I	A
Аспирин (ацетилсалициловая кислота) в дозе 75-160 мг/сут. рекомендован с целью вторичной профилактики при СД [349].	I	A
У пациентов с СД и ОКС, а также у больных, перенесших ЧКВ или АКШ, рекомендовано применение блокатора рецепторов P2Y ₁₂ , тикагрелора или прасурела в течение 1 года в комбинации с аспирином [350, 351].	I	A
У пациентов, получающих ДААТ или монотерапию оральными антикоагулянтами, имеющих высокий риск желудочно-кишечного кровотечения, показан одновременный прием ингибиторов протонной помпы [253, 336, 352].	I	A
При непереносимости аспирина рекомендовано применение клопидогрела как альтернативного антитромбоцитарного препарата [353].	I	B
Рекомендации по проведению коронарной реваскуляризации у пациентов с СД		
У пациентов с СД и без СД рекомендованы одинаковые подходы к реваскуляризации (например, применение СЛП и лучевого доступа для ЧКВ; использование левой внутренней грудной артерии в качестве графта при АКШ) [344].	I	A
Рекомендовано проведение контроля почечной функции непосредственно перед ангиографией у пациентов, принимавших метформин, и временно отменять метформин при снижении почечной функции.	I	C
Рекомендации по лечению СН у пациентов с СД		
С целью снижения риска госпитализаций вследствие ХСН и летальных исходов иАПФ и ББ показаны пациентам с симптомной СНнФВ и СД [458, 461, 473-476, 497].	I	A
С целью снижения риска госпитализаций вследствие ХСН и летальных исходов АМР показаны пациентам с СНнФВ и СД при сохранении симптомов, несмотря на проводимое лечение иАПФ и ББ [465, 466].	I	A
Применение имплантируемых устройств — ИКД, СРТ или СРТ-Д — рекомендовано у пациентов с СД в соответствии с общими рекомендациями по ведению пациентов с СН [479-481].	I	A
С целью снижения риска госпитализаций вследствие ХСН и летальных исходов БРА показаны пациентам с симптомной СНнФВ и СД с непереносимостью иАПФ [457, 459, 460].	I	B

Применение сакубитрила/валсартана показано вместо иАПФ с целью снижения риска госпитализаций вследствие ХСН и летальных исходов у пациентов с СНнФВ и СД, у которых симптомы сохраняются, несмотря на проводимое лечение иАПФ, ББ и АМР [421, 471].	I	B
С целью уменьшения выраженности симптомов рекомендовано применение диуретиков у пациентов с СНсФВ, СНпрФВ и СНнФВ с признаками и/или симптомами задержки жидкости [478].	I	B
Реваскуляризация миокарда путем АКШ оказывает сходные эффекты в отношении снижения риска отдаленных летальных исходов у пациентов с СНнФВ с СД и без СД и рекомендована для пациентов с двух- и трехсосудистым поражением КА, включая значимые стенозы ПМЖА [482].	I	B
Применение алискирена (прямого ингибитора ренина) не рекомендовано у пациентов с СНнФВ и СД вследствие высокого риска гипотензии, ухудшения почечной функции, гиперкалиемии и инсульта [455].	III	B
Рекомендации по лечению пациентов с СД с целью снижения риска развития СН		
иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин) рекомендованы для снижения риска госпитализаций, ассоциированных с СН, у пациентов с СД [306, 311, 496].	I	A
Применение тиазолидинионов (пиоглитазон, розиглитазон) ассоциировано с повышением риска развития СН у пациентов с СД, и они не рекомендуются для лечения СД у пациентов с риском развития СН (или СН в анамнезе) [279, 491-493].	III	A
Применение иДПП-4 саксаглиптина ассоциировано с повышением риска развития СН у пациентов с СД, и он не рекомендуется для лечения СД у пациентов с риском развития СН (или СН в анамнезе) [291].	III	B
Рекомендации по лечению нарушений ритма сердца у пациентов с СД		
У пациентов с СД в возрасте >65 лет при наличии ФП и показателе по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2 рекомендовано применение НОАК, которым следует отдавать предпочтение, по сравнению с антагонистами витамина К, в отсутствие противопоказаний [503].	I	A
а) Имплантация ИКД рекомендована пациентам с СД и симптомной СН (по NYHA класс II или III) с ФВ ≤35% на фоне оптимальной медикаментозной терапии, проводимой на протяжении 3 мес., с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 1 года с хорошим функциональным статусом.	I	A
б) Имплантация ИКД рекомендована пациентам с СД с доказанной фибрилляцией желудочков или гемодинамически значимой ЖТ в отсутствие устранимых причин или в пределах 48 ч от начала ИМ [506].		
С целью профилактики ВСС рекомендованы ББ пациентам с СД и СН и после перенесенного острого ИМ с ФВ ЛЖ <40% [512].	I	A
Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий у пациентов с СД		
Атеросклеротическое поражение сонных артерий		
Пациентам с СД и атеросклеротическим поражением сонных артерий показано проведение тех же диагностических и терапевтических подходов (консервативных, хирургических или эндоваскулярных), как и у пациентов без СД.	I	C
Диагностика ЗАНК		
Показано проведение ежегодного скрининга ЗАНК с оценкой клинических симптомов и/или измерением ЛПИ.	I	C
Рекомендовано проведение обучения пациентов с СД правилам ухода за стопами, особенно лиц с имеющимся ЗАНК, даже при бессимптомном течении. Для улучшения исхода и спасения конечностей необходима ранняя диагностика повреждения ткани и/или инфекции с последующим направлением пациента в отделение, где есть мультидисциплинарная врачебная команда ⁹ [522].	I	C
Диагностическим критерием ЗАНК является ЛПИ <0,90 независимо от наличия симптомов. В случае наличия симптомов показано проведение дальнейшего обследования, включая дуплексное сканирование.	I	C
В случае повышенного ЛПИ (>1,40) показано проведение других неинвазивных методов обследования, включая оценку ППИ или дуплексного сканирования.	I	C
С целью оценки анатомических и гемодинамических особенностей артерий нижних конечностей показано проведение дуплексного сканирования как первого шага диагностического алгоритма.	I	C
В случае обсуждения возможности проведения реваскуляризации при ЗАНК показано проведение КТ-ангиографии или МРТ-ангиографии.	I	C
Лечение ЗАНК		
У пациентов с СД и симптомным ЗАНК рекомендовано проведение антитромбоцитарной терапии [541].	I	A
Так как пациенты с СД и ЗАНК относятся к категории очень высокого ССР ^d , рекомендовано достигать целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) или снижения ХС ЛНП на ≥50% от исходного ^e [200, 201, 210].	I	B
У пациентов с СД и критической ишемией конечности рекомендовано проведение оценки риска ампутации; с этой целью может использоваться шкала Wiffl ^f [494, 522].	I	B
В случае критической ишемии конечности с целью спасения конечности при возможности показано проведение реваскуляризации [542].	I	C
Рекомендации по профилактике и лечению ХБП у пациентов с СД		
У пациентов с СД рекомендовано проведение скрининга для выявления патологии почек с оценкой рСКФ и соотношения альбумина/креатинина в моче [543].	I	A
С целью снижения риска микрососудистых осложнений рекомендован жесткий контроль гликемии, с целевым уровнем HbA _{1c} (<7,0% или <53 ммоль/моль) [145-149].	I	A

У пациентов с АГ и СД рекомендован индивидуализированный подбор антигипертензивной терапии со снижением САД до 130 мм рт.ст. и <130 мм рт.ст. при хорошей переносимости, но не <120 мм рт.ст. У пожилых людей (в возрасте >65 лет) целевой диапазон САД составляет 130-139 мм рт.ст. [155, 159, 181-183].	I	A
Для лечения АГ при СД рекомендованы блокаторы РААС (иАПФ или БРА), в особенности при наличии протеинурии, микроальбуминурии или ГЛЖ [167-170].	I	A
Лечение иНГЛТ-2 (эмпаглитозин, канаглифлозин, дапаглифлозин) ассоциировано со снижением риска развития почечных конечных точек и рекомендовано при рСКФ в пределах от 30 до <90 мл/мин/1,73 м ² [306, 311, 313, 496].	I	B
Рекомендации по внедрению пациент-ориентированного подхода при ведении пациентов с СД		
При ведении пациентов с СД рекомендовано внедрение структурированных образовательных программ, основанных на выделении групп пациентов, с целью улучшения осведомленности о заболевании, контроле гликемии, лечении заболевания и повышения ответственности пациентов с СД за собственное здоровье и лечение [560-562].	I	A
Пациент-ориентированный подход рекомендован с целью облегчения разделения ответственности за контроль и принятие решений в контексте определения приоритетов и целей пациента [553, 554, 573].	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — общепринятой целью для тучных пациентов с СД является потеря около 5% от исходного веса, ^d — рекомендуется, чтобы все люди уменьшали количество времени, проведенного сидя, разбивая периоды сидячей активности с умеренной до интенсивной физической активности в интервалах >10 мин (в целом эквивалентно 1000 шагов), ^e — см. таблицу 7, ^f — см. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска, ^g — включая диabetолога и сосудистого специалиста, ^h — см. таблицу 12.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АКШ — ортокоронарное шунтирование, АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДААТ — двойная антиагрегантная терапия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, иДПП-4 ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2, КА — коронарные артерии, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МРТ — магнитно-резонансная томография, НОАК — новые (не антагонисты витамина К) пероральные антикоагулянты, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОГТТ — оральная глюкозотолерантная проба, ОКС — острый коронарный синдром, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ППИ — пальце-плечевой индекс, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СЛП — стент с лекарственным покрытием, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНпрФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистое событие, ХБП — хроническая болезнь почек, ХКС — хронический коронарный синдром, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, CHA₂DS₂-VASc — Хроническая сердечная недостаточность, Артериальная гипертензия, Возраст ≥75 лет (двойной балл), Сахарный диабет, Инсульт или транзиторная ишемическая атака (двойной балл), Заболевание сосудов, Возраст 65-74 года, Пол; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9-го типа, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

14. Приложение

Аффилиации авторов/членов Рабочей группы: **Victor Aboyns**, Department of Cardiology, Dupuytren University Hospital, Limoges, France; **Clifford J. Bailey**, Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, United Kingdom; **Antonio Ceriello**, Cardiovascular and Metabolic Diseases, IRCCS MultiMedica, Milan, Italy; **Victoria Delgado**, Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; **Massimo Federici**, Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy; **Gerasimos Filippatos**, University of Athens, Athens, Greece and University of Cyprus, Nicosia, Cyprus; **Diederick E. Grobbee**, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center, Utrecht, Netherlands; **Tina Birgitte Hansen**, Department of Cardiology, Zealand University Hospital, Roskilde, Denmark and Department of Regional Health Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; **Heikki V. Huikuri**, Internal Medicine, University of Oulu, Oulu, Finland; **Isabelle Johansson**, Cardiology Unit, Department of Medicine K2, Karolinska Institute and Karolinska University Stockholm, Sweden; **Peter Jüni**, Applied Health Research Centre, Li Ka Shing

Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, Toronto, Canada; **Maddalena Lettino**, Cardiology, Cardiovascular Department, San Gerardo Hospital ASST Monza, Monza, Italy; **Nikolaus Marx**, Internal Medicine I, RWTH Aachen University, Aachen, Germany; **Linda G. Mellbin**, Cardiology Unit, Department of Medicine Solna, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; **Carl J. Östgren**, Department of Medical and Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden; **Bianca Rocca**, Pharmacology, Catholic University School of Medicine, Rome, Italy; **Marco Roffi**, Cardiology, University Hospitals, Geneva, Switzerland; **Naveed Sattar**, Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; **Petar M. Seferović**, Heart Failure Center, Belgrade University Medical Center, University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia; **Miguel Sousa-Uva**, Cardiac Surgery, Hospital Santa Cruz, Carnaxide, Portugal; **Paul Valensi**, Endocrinology Diabetology Nutrition, Jean Verdier Hospital, APHP, Paris Nord University, CINFO, CRNH-IdF, Bondy, France; **David C. Wheeler**, Department of Renal Medicine, University College London, London, United Kingdom.

Комитет ЕОК по практическим рекомендациям (КПП): Stephan Windecker (Chairperson) (Switzerland), Victor Aboyans (France), Colin Baigent (UK), Jean-Philippe Collet (France), Veronica Dean (France), Victoria Delgado (Netherlands), Donna Fitzsimons (United Kingdom), Chris P. Gale (United Kingdom), Diederick E. Grobbee (Netherlands), Sigrun Halvorsen (Norway), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Iung (France), Peter Jüni (Canada), Hugo A. Katus (Germany), Ulf Landmesser (Germany), Christophe Leclercq (France), Maddalena Lettino (Italy), Basil S. Lewis (Israel), Bela Merkely (Hungary), Christian Mueller (Switzerland), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Anna Sonia Petronio (Italy), Dimitrios J. Richter (Greece), Marco Roffi (Switzerland), Evgeny Shlyakhto (Russian Federation), Iain A. Simpson (United Kingdom), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Rhian M. Touyz (United Kingdom).

Национальные кардиологические сообщества ЕОК, принимавшие активное участие в рецензировании Рекомендаций ЕОК по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям 2019 года, разработанным при сотрудничестве с ЕАСД.

Armenia: Armenian Cardiologists Association, Parou-nak H. Zelveian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Daniel Scherr; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Tofiq Jahangirov; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Irina Lazareva; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Bharati Shivalkar; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Nabil Naser; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Ivan Gruev; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Davor Milicic; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Petros M. Petrou; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Aleš Linhart; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Per Hildebrandt; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Hosam Hasan-Ali; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Seppo Lehto; **France:** French Society of Cardiology, Jacques Mansourati; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Ramaz Kurashvili; **Greece:** Hellenic Society

of Cardiology, Gerasimos Siasos; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Csaba Lengyel; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Inga S. Thrainsdottir; **Israel:** Israel Heart Society, Doron Aronson; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Andrea Di Lenarda; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Aigul Raissova; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Samai Abilova; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Karlis Trusinskis; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Georges Saade; **Libya:** Libyan Cardiac Society, Hisham Benlamin; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Zaneta Petrulioniene; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Cristiana Banu; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Caroline Jane Magri; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Lilia David; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Mohamed Alami; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, An Ho Liem; **North Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Marijan Bosevski; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Gard Frodahl Tveitevaag Svingen; **Poland:** Polish Cardiac Society, Marianna Janion; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Cristina Gavina; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vineanu; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Sergey Nedogoda; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Tatiana Mancini; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Marina Deljanin Ilic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Lubomira Fabryova; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Manuel F. Jiménez-Navarro; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Anna Norhammar; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Roger Lehmann; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Mohamed Sami Mourali; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Dilek Ural; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Tahseen Ahmad Chowdhury.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте ЕОК www.escardio.org/guidelines.