



Прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом — на что обратить внимание

Некрасов А. А.¹, Тимошенко Е. С.², Некрасова Т. А.¹, Бахрак Е. В.³

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД) выделены экспертами в группу высокого сердечно-сосудистого риска как в России, так и за рубежом. Имея похожие пути развития и прогрессирования атеросклероза и атеротромбоза, эти заболевания потенцируют механизмы тромбообразования друг друга. В результате происходят неблагоприятные ишемические события со стороны сердца и сосудов, вносящие весомый вклад в показатели смертности данной группы больных. Влияние на риск тромбообразования является одним из ключевых звеньев на пути к улучшению прогноза пациентов с ИБС и СД. Современная антитромботическая терапия, включающая не только антиагрегант (асетилсалациловую кислоту), но и антикоагулянт ривароксабан в дозе 2,5 мг позволяет максимально повлиять на пути развития атеротромбоза, тем самым снизить риски сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин. Цель обзора: проанализировать возможность снижения общего риска смерти при назначении основных групп препаратов, которые входят в состав терапии пациентов с ИБС и СД.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, атеросклероз, атеротромбоз, антитромботическая терапия, общая смертность.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена для специалистов здравоохранения при научной поддержке АО БАЙЕР. 06.2024. PP-M_RIV-RU-0085-1.

¹ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород; ²Кардиологический диспансер и ревматологический центр, Областной липидный центр, ГБУЗ НО ГКБ № 5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород; ³АО "Байер", Москва, Россия.

Некрасов А. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0003-3325-4405, Тимошенко Е. С. — зав. городским кардиологическим диспансером и ревматологическим центром, руководитель, главный внештатный специалист по кардиологии МЗ НО, ORCID: 0000-0003-2132-6467, Некрасова Т. А. — д.м.н., профессор кафед-

ры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-3184-8931, Бахрак Е. В.* — региональный медицинский консультант, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ekaterina.bakhruk@bayer.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, АСК — ацетилсалациловая кислота, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, КИ — клиническое исследование, КТ — конечная точка, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОР — отношение рисков, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистое событие, ХС — холестерин, NNT — number needed to treat, NNTB — number needed to treat to benefit, NNTH — number needed to treat to harm, NO — оксид азота, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа.

Рукопись получена 30.06.2024

Рецензия получена 30.08.2024

Принята к публикации 02.09.2024



Для цитирования: Некрасов А. А., Тимошенко Е. С., Некрасова Т. А., Бахрак Е. В. Прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом — на что обратить внимание. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6030. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6030. EDN DPDOQP

Prognosis of patients with coronary artery disease and diabetes — what to look for

Nekrasov A. A.¹, Timoshchenko E. S.², Nekrasova T. A.¹, Bakhruk E. V.³

Patients with coronary artery disease (CAD) and diabetes are identified as a high cardiovascular risk group both in Russia and abroad. Having similar paths of development and progression of atherosclerosis and atherothrombosis, these diseases potentiate each other's thrombogenesis mechanisms. As a result, cardiovascular ischemic events occur, making a significant contribution to the mortality rates of this group of patients. Influencing the risk of thrombus formation is one of the key links on the way to improving the prognosis of patients with CAD and diabetes. Modern antithrombotic therapy, including not only the antiplatelet agent aspirin, but also the anticoagulant rivaroxaban at a dose of 2,5 mg, allows for the maximum impact on the development of atherothrombosis, thereby reducing the risks of cardiovascular events and all-cause death. The aim of the review was to analyze the potential of reducing the all-cause death risk by prescribing the main drug groups that are part of the therapy of patients with CAD and diabetes.

Keywords: coronary artery disease, diabetes, atherosclerosis, atherothrombosis, antithrombotic therapy, all-cause mortality.

Relationships and Activities. The article was prepared for healthcare professionals with the scientific support of BAYER JSC. 06.2024. PM_DRIVE-RU-0085-1.

¹Volga Region Research Medical University, Nizhny Novgorod; ²Cardiology Dispensary and Rheumatology Center, Regional Lipid Center, City Clinical Hospital № 5, Nizhny Novgorod; ³AO Bayer, Moscow, Russia.

Nekrasov A. A. ORCID: 0000-0003-3325-4405, Timoshchenko E. S. ORCID: 0000-0003-2132-6467, Nekrasova T. A. ORCID: 0000-0002-3184-8931, Bakhruk E. V.* ORCID: none.

*Corresponding author:
ekaterina.bakhruk@bayer.com

Received: 30.06.2024 **Revision Received:** 30.08.2024 **Accepted:** 02.09.2024

For citation: Nekrasov A. A., Timoshchenko E. S., Nekrasova T. A., Bakhruk E. V. Prognosis of patients with coronary artery disease and diabetes — what to look for. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6030. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6030. EDN DPDOQP

Ключевые моменты

- При выборе терапии пациентов с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и высоким риском сердечно-сосудистых событий важно влиять на прогноз и снижение риска смерти.
- Важно учитывать значительную роль гиперкоагуляции в структуре причин сердечно-сосудистых событий и смерти и контролировать ее с помощью комбинированной антитромботической терапии.

Key messages

- When choosing therapy for patients with coronary artery disease and diabetes and a high cardiovascular risk, influencing the prognosis and reduce the death risk is important.
- Significant role of hypercoagulation in the structure of causes of cardiovascular events and death should be taken into account and controlled with combined antithrombotic therapy.

Смертность является важным медико-демографическим показателем состояния здоровья населения, а также критерием эффективности лечения пациента и исхода заболевания. Система здравоохранения любой страны стремится снижать этот показатель, используя различные программы диагностики и лечения пациентов, особенно в группах высокого риска.

Несмотря на положительную динамику, достигнутую по ряду медико-демографических показателей в Российской Федерации за последнее десятилетие, смертность от предотвратимых причин в нашей стране почти вдвое выше, чем в среднем по странам Европейского союза, а продолжительность жизни — на 8 лет ниже [1].

Большой вклад в развитие фатальных исходов вносят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): ~1 млн пациентов в год умирают от болезней системы кровообращения, что составляет почти 50% от общего числа смертей по данным за 2022г^{1,2}. Весомый вклад в эти результаты вносят пациенты с атеросклеротическими заболеваниями.

По данным исследования Global Burden Disease, по всему миру наблюдается быстрый рост числа пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). В 2017г таких пациентов насчитывалось 126 млн, а в 2019г — уже 197 млн, и прогнозируется рост числа больных в последующие годы [2]. Прогноз пациентов с ИБС представляется крайне неблагоприятным как во всем мире, так и в России, несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия. В 2022г смертность по причине ИБС составила >450 тыс. случаев, половину от всех смертей от причин, связанных с болезнями системы кровообращения². Наиболее частыми причинами смерти у пациентов с ИБС яв-

ляются внезапная сердечно-сосудистая смерть (16%), сердечная недостаточность (8,5%), инфаркт миокарда (ИМ) (6%), инсульт (5,5%), а среди не сердечно-сосудистых причин — онкология (20%) [3].

Число больных с сахарным диабетом (СД) также крайне высоко: их в мире насчитывается 425 млн, в Российской Федерации — 4,4 млн человек. При этом на СД 2 типа приходится 90-95% от числа всех больных с данным эндокринным заболеванием [4]. Пациенты с СД характеризуются высокими показателями смертности. В 2017г было зафиксировано 5 млн смертей у пациентов с СД в возрасте от 20 лет (9,9% от всех причин смерти пациентов этой возрастной категории) [5]. До 75-80% пациентов с СД 2 типа умирают от сердечно-сосудистых осложнений [6].

Так же как и в случае ИБС, прогнозируется увеличение количества больных с СД в последующие годы [5]. При исследовании 377909 человек по данным Биобанка Великобритании ИБС и СД 2 типа ассоциировались с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых причин более чем в 2 раза (отношение рисков (ОР) 2,61, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,02-3,36 и ОР 2,08, 95% ДИ: 1,58-2,73, соответственно) [7]. При этом до 75% пациентов с ИБС могут иметь сопутствующий СД 2 типа [8]. Таким образом, ввиду широкой распространенности ИБС и СД, частого сочетания и схожего неблагоприятного влияния на прогноз, следует ожидать увеличения количества пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий (ССС).

Учитывая высокую частоту неблагоприятных исходов, пациенты с СД и подтвержденными атеросклеротическими заболеваниями отнесены экспертами Европейского общества кардиологов к пациентам группы очень высокого сердечно-сосудистого риска (CCP), что подразумевает вероятность развития ССС в 20% и более случаев за 10 лет и требует комплексного подхода к контролю и коррекции вероятности неблагоприятных ССС и смертности [9].

Цель: проанализировать возможность снижения общего риска смерти для основных групп препаратов, которые входят в состав терапии пациентов с ИБС и СД.

¹ Федеральная служба государственной статистики. Статистический сборник "Здравоохранение в России, 2023г". <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218>.

² Федеральная служба государственной статистики. Смертность населения по основным классам и отдельным причинам смерти. 2022г. <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13269>.

Методология исследования

Методологический подход включал в себя несистематический поиск полнотекстовых статей рандомизированных клинических исследований (РКИ), метаанализов РКИ и клинических рекомендаций на английском и русском языках в электронных базах данных PubMed, Google Scholar, Elibrary по следующим запросам: общая смертность, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, статины, ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9), фибраты, бемпедоевая кислота, метформин, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (апГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), канакинумаб, колхицин, аспирин, антиагреганты, антиротромботическая терапия.

Результаты

Причины высокого риска неблагоприятных ССС у пациентов с ИБС и СД

ИБС и СД 2 типа имеют общие звенья патогенеза (в т.ч. окислительный стресс, воспаление и атеротромбоз) и общие факторы риска, включая ожирение, гиперинсулинемию, гипертензию, дислипидемию и др.

Дислипидемия является одним из главных факторов, повреждающих эндотелий и вносящих вклад в развитие атеросклероза и ИБС. Циркулирующие в крови холестерин (ХС) и липопротеиды низкой плотности (ЛНП) в результате окисления модифицируются, проникают в субэндотелиальное пространство сосудов, после чего с помощью макрофагов преобразуются в пенистые клетки и формируют липидный слой [10].

На ранних этапах атеросклеротическая бляшка имеет тонкую соединительнотканную оболочку, небольшой размер и не вызывает гемодинамически значимого сужения коронарных артерий [11]. Тонкая фиброзная оболочка атеросклеротической бляшки может быть повреждена под влиянием внешних или внутренних факторов, что приводит к контакту содержимого бляшки с тромбоцитами и последующему формированию тромба на месте разрыва бляшки. В результате развивается острые ИБС. На поздних стадиях развития фиброзные бляшки имеют более прочную соединительнотканную капсулу [12].

Другим компонентом атеросклеротического процесса является дисфункция эндотелия. Основным веществом, продуцируемым эндотелием, является вазодилататор оксид азота (NO). NO снижает адгезию форменных элементов крови к сосудистой стенке, угнетает разрастание гладкомышечных клеток сосудов и препятствует выделению тканевых факторов, повышающих вероятность тромбообразования.

Эндотелий также производит вещества с противоположным действием (вазоконстриктор), например, эндотелин-1, способствующий атеросклеротическому поражению сосудов. Повышение вазоконстрикторов и снижение выработки вазодилататоров является признаком эндотелиальной дисфункции, способствующей развитию атеросклероза [13].

СД 2 типа еще больше усиливает эндотелиальную дисфункцию сосудистой стенки из-за повышения продукции активных форм кислорода, вызывающих воспаление сосудистой стенки, хронической или острой гипергликемии, резистентности к инсулину, гиперинсулинемии и дислипидемии в сочетании со сниженным уровнем липопротеидов высокой плотности и повышенным уровнем ЛНП [14].

В патогенезе образования тромба ведущую роль играют изменения функциональной активности тромбоцитов, которым свойственна адгезия к коллагену на поврежденных участках сосудистой стенки, не покрытых эндотелием. Часто повреждение происходит в результате разрушения атеросклеротической бляшки, что приводит к контакту тромбоцитов с тромбогенными компонентами сосудистой стенки (тромбином, аденоцидинифосфатом, коллагеном, биогенными аминами), которые также вызывают освобождение мощнейшего активатора агрегации тромбоксана А2. Последующие адгезия и агрегация тромбоцитов приводят к формированию пристеночных и окклюзирующих тромбов — патогенетической основы ИМ, ишемического инсульта, нестабильной стенокардии и других тромботических событий [15]. У пациентов с СД 2 типа увеличивается восприимчивость тромбоцитов к активации из-за более высокого содержания конечных продуктов гликозилирования, обусловливающих резистентность к инсулину и изменяющих текучесть мембранны; усиленного окислительного стресса, приводящего к образованию изопростанов и активации тромбоцитов путем взаимодействия с рецептором тромбоксана; более высокой продукции тромбоксана; повышенной экспрессии нескольких типов рецепторов, связанных с активацией тромбоцитов; более высокой реактивности нескольких активаторов тромбоцитов [14].

Одновременно с процессом активации и адгезии тромбоцитов в месте повреждения происходит процесс коагуляции. Активатор тромбоцитов — тканевой фактор — запускает каскад коагуляции и образование фермента свертывания крови — тромбина. Далее тромбин активирует образование из фибриногена нитей фибрина, которые входят в состав артериального тромба наряду с другими элементами крови [16].

СД 2 типа связан с более высокими количествами тканевого фактора, тромбина и фибриногена, а также гипофibrинолитическим состоянием, характеризующимся более высоким содержанием ингибиторов активатора тканевого плазминогена и повышенным

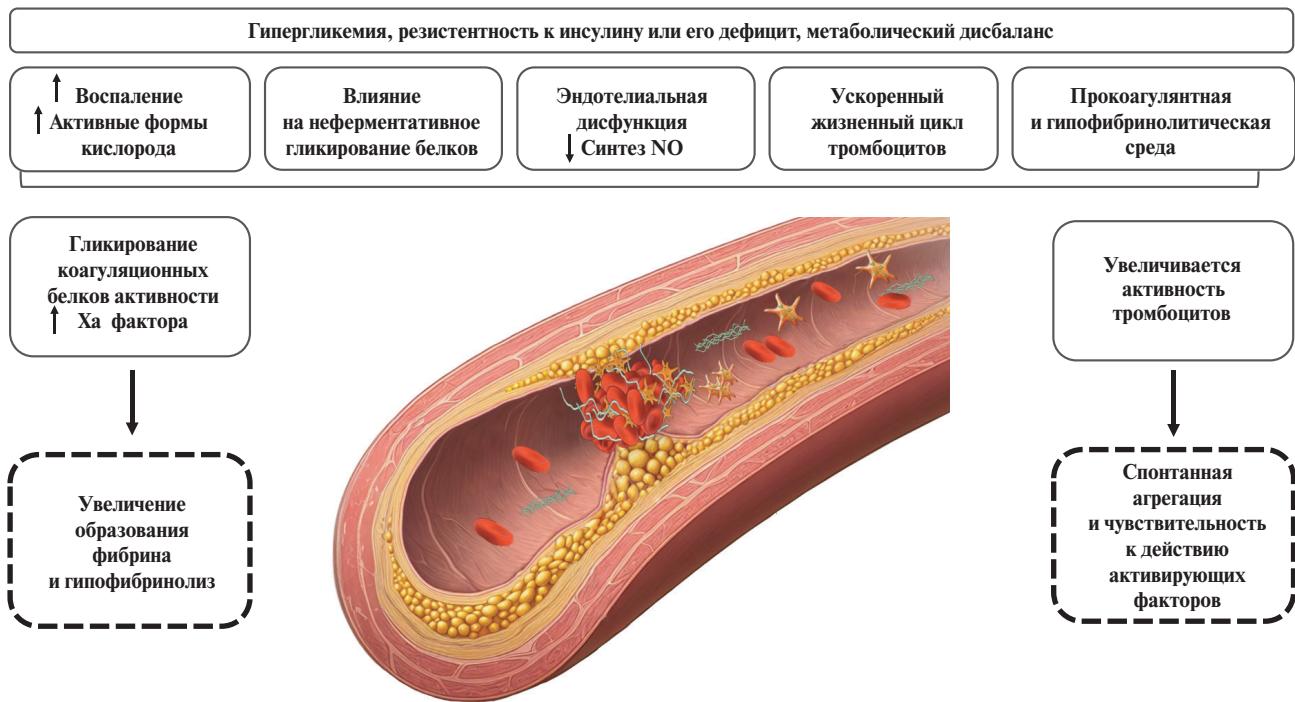


Рис. 1. Патогенетические причины развития артериального тромбоза у пациентов с ИБС и СД.
Сокращение: NO — оксид азота.

включением антифибринолитических белков в тромб, которые в совокупности снижают эффективность фибринолиза [14] (рис. 1).

Учитывая взаимное влияние патологических процессов у пациентов с ИБС и СД, становятся понятны опасения экспертов относительно высочайшего риска сердечно-сосудистых катастроф и высоких показателей смертности этих больных зачастую по причине фатальных тромботических событий.

Возможность снижения общей смертности как один из главных компонентов стратегии при лечении пациентов с ИБС и СД

Современный подход к выбору стратегии лечения пациентов предполагает проведение клинических исследований (КИ) для оценки эффективности и безопасности вмешательства и его влияния на прогноз жизни пациента. В КИ, направленных на изучение сердечно-сосудистых препаратов, чаще всего используются такие исходы, как общая смерть, смерть от сердечно-сосудистых причин, острый ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения и т.д. — так называемые "жесткие" конечные точки (КТ). Но также могут оцениваться достижение целевых уровней артериального давления (АД), ЛНП, гликированного гемоглобина, фракция выброса левого желудочка и др. — такие точки называют суррогатными, или "мягкими" [17].

Параметр общей смертности — наиболее важный индикатор с демографической точки зрения, потому

что включает в себя смерть от всех причин, включая не сердечно-сосудистые причины у пациентов с ССЗ. Кроме того, этот показатель отражает не только эффективность, но и безопасность проводимой терапии. Однако он имеет ряд ограничений, которые не позволяют широко его использовать в КИ: частота летальных событий ниже, чем отдельных не фатальных ССС, поэтому для достижения разницы по этому показателю среди групп сравнения необходим большой размер выборки и длительное наблюдение. Все это приводит к удорожанию проведения КИ [17].

В современном мире при использовании эффективных терапевтических стратегий частота неблагоприятных событий становится ниже, и для выявления разницы между группами стандартной и исследуемой терапии требуется большое количество пациентов и длительность наблюдения. Поэтому использование комбинированной КТ (например, сердечно-сосудистая смертность + ИМ + инсульт) в КИ стало общепринятой практикой, т.к. требует меньшего размера выборки, более короткого периода наблюдения, предлагает суммарную оценку эффекта лечения, которая становится актуальной в случае, если заболевание имеет несколько вариантов клинического течения. Например, атеросклеротическое поражение может проявляться в виде ИМ, инсульта, острой ишемии конечности или кардиоваскулярной смерти [17]. Важно подчеркнуть, что снижение риска комбинированной КТ, в которую входит показатель сердечно-сосудистой смерти, не всегда

свидетельствует о возможности значимого влияния терапии именно на этот компонент. Так, в исследовании PEGASUS TIMI 54 у пациентов с ИМ от 1 до 3 лет в анамнезе применение тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза/сут. в сочетании с ацетилсалicyловой кислотой (АСК) позволило снизить относительный риск сердечно-сосудистой смерти/ИМ/инфаркта на 16% (ОР 0,84, 95% ДИ: 0,74-0,95, $p=0,004$) в сравнении со стандартной терапией. Однако при анализе сердечно-сосудистой смертности, которая была выделена в качестве вторичной КТ, использование тикагрелора 60 мг в дополнение к АСК не повлияло на прогноз пациентов, и риск сердечно-сосудистой смерти был сопоставим с таковым на стандартной терапии (ОР 0,83, 95% ДИ: 0,68-1,01, $p=0,07$) [18]. Подобные результаты были получены в исследовании CANVAS, в котором канаглифлозин продемонстрировал превосходство по снижению риска ССС/сердечно-сосудистой смерти, не фатального ИМ и не фатального инсульта, по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2 типа (ОР 0,84, 95% ДИ: 0,75-0,97). При этом риск сердечно-сосудистой смерти был сопоставим как на канаглифлозине, так и на стандартной терапии (ОР 0,87, 95% ДИ: 0,72-1,06) [19].

Таким образом, в РКИ не всегда удается продемонстрировать снижение риска сердечно-сосудистой или общей смертности. Однако если это фиксируется, то можно говорить о выраженном влиянии исследуемой терапии на прогноз жизни пациента. Такие результаты представляются важными для принятия клинического решения.

Рассмотрим, как основные направления терапии пациентов с ИБС и СД влияют на возможность сохранения жизни этих больных.

Коррекция дислипидемии

Для пациентов с ИБС и/или СД дислипидемия является одним из ведущих факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза. Для коррекции дислипидемии необходимо использовать интенсивную гиполипидемическую терапию с ХС ЛНП $\geq 50\%$ от исходных значений и $<1,4$ ммоль/л (55 мг/дл).

Терапией первой линии является применение статинов в максимально переносимых дозировках [9, 20, 21].

Исследование CARDS показало возможность снижения общего риска смерти у пациентов с СД при применении аторвастатина на 27% ($p=0,059$) [22]. Более свежие данные метаанализа 24 РКИ, включившего 2152137 пациентов с СД, показали отсутствие разницы по снижению риска смерти от всех причин у пациентов на терапии статинами по сравнению с теми, кто их не принимал как для первичной профилактики (ОР 0,89, 95% ДИ: 0,68-1,16, $p=0,396$), так и для вторичной (ОР 0,97, 95% ДИ: 0,86-1,09, $p=0,600$) [23].

При отсутствии эффекта от применения статинов рекомендовано использовать их комбинацию с эзетимибом и ингибиторами PCSK9 [9]. По данным исследования IMPROVE-IT, у пациентов после острого коронарного синдрома, добавление эзетимиба к терапии статинами обеспечивает дополнительное снижение относительного риска на 6% (ОР 0,936, 95% ДИ: 0,89-0,99, $p=0,016$) и абсолютного риска сердечно-сосудистой смерти/ИМ/ишемических цереброваскулярных событий на 2%. Однако при этом не было показано влияния на риск смерти от всех причин (ОР 1,01, 95% ДИ: 0,91-1,07, $p=0,78$) [24].

Ингибиторы PCSK9 (алирокумаб, эвалокумаб и инклисиран) снижают уровень ХС и ЛНП до 60% как при монотерапии, так и при присоединении к статинам и/или эзетимибу. Кроме того, ингибиторы PCSK9 снижают уровень триглицеридов, липопротеид(а), повышают ХС липопротеидов высокой плотности и аполипопротеида A1 [25-27].

Авторы метаанализа 54 РКИ, включившего данные о 87669 пациентах, принимавших ингибиторы PCSK9, отметили, что терапия эвалокумабом, алирокумабом и инклисираном снижает риск сердечно-сосудистой смерти, однако влияние на риск общей смертности было показано только для алирокумаба (ОР 0,60, 95% ДИ: 0,43-0,84, $p<0,01$) по сравнению с контрольной группой [28].

Другой группой препаратов, которые изучались для снижения уровня липопротеидов, являются фибраторы. Анализ 25 РКИ, в которых терапия фибраторами сравнивалась как со статинами, так и с плацебо, а также оценивалась комбинация фибраторов и статинов, не показал преимуществ данных препаратов по сравнению с терапией сравнения по снижению риска сердечно-сосудистой смерти и изменению липидного профиля [29].

Бемпедоевая кислота является пролекарством, которое снижает синтез ХС путем ингибирования АТФ-цитратлитазы. Анализ 6 РКИ, включивший 3956 пациентов с высоким ССР, не показал разницы по риску общей смертности (ОР 1,66, 95% ДИ: 0,45-6,04) среди пациентов, получавших бемпедоевую кислоту и плацебо [30].

Контроль гликемии

Важность строгого контроля гликемии для пациентов с СД 2 типа была показана в знаковом исследовании UKPDS: интенсивный контроль гликемии обеспечивал снижение ССР у пациентов с впервые выявленным СД, которые не принимали гипотензивные и гиполипидемические препараты. Для большинства взрослых пациентов с СД адекватным является целевой уровень гликированного гемоглобина $<7,0\%$ [21, 31].

Метформин является наиболее изученным препаратом для инициальной и постоянной медикаментоз-

ной терапии СД 2 типа [21]. Применение метформина у пациентов с ССЗ ассоциируется со снижением риска как сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,89, 95% ДИ: 0,85-0,94, $p<0,0001$), так и смерти от всех причин (ОР 0,90, 95% ДИ: 0,83-0,98, $p=0,01$) по сравнению с отсутствием терапии метформином [32].

У пациентов с высоким риском развития или наличием атеросклеротических ССЗ включение в схему лечения арГПП-1 или иНГЛТ-2 является болезнь-модифицирующим подходом к лечению. Если целевые значения гликемического контроля были достигнуты с использованием других средств, следует рассмотреть возможность включения в схему лечения препаратов из групп арГПП-1 или иНГЛТ-2 с подтвержденными преимуществами, заменив ими иные препараты [21].

Последние публикации показывают возможность сохранения жизни пациента при применении данных классов препаратов. Так, в анализе 10 исследований с участием 71553 пациентов с СД 2 типа в сочетании с ССЗ или ССР было показано значимое снижение риска смерти от всех причин на 13% на терапии иНГЛТ-2 по сравнению с плацебо (ОР 0,87, 95% ДИ: 0,80-0,96, $p=0,004$) [33].

арГПП-1 у пациентов с СД 2 типа также демонстрируют возможность снижения риска событий комбинированной КТ (ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ: 0,80-0,93) и смерти от всех причин на 12% (ОР 0,88, 95% ДИ: 0,82-0,94) по сравнению с плацебо [34].

иДПП-4 также были изучены у пациентов с СД с сопутствующими ССЗ или высоким риском ССЗ. Метаанализ РКИ 157478 пациентов с СД 2 типа показал нейтральный эффект на риски развития как сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,95, 95% ДИ: 0,86-1,04; $p=0,26$), так и общей смертности (ОР 0,84, 95% ДИ: 0,59-1,18; $p=0,31$) [35].

Контроль АД

У пациентов с СД активное лечение артериальной гипертензии (АГ) с достижением целевых значений АД снижает риск макро- и микрососудистых осложнений. Целевой уровень систолического АД для большинства пациентов <140 мм рт.ст. Снижение целевого систолического АД до 130 мм рт.ст. еще в большей степени уменьшает риск инсульта, ретинопатии и альбуминурии, и должно достигаться у некоторых пациентов. У пациентов со стабильной ИБС в сочетании с СД для профилактики сердечно-сосудистых осложнений рекомендуется назначать иАПФ или БРА [21]. Метаанализ 17 исследований, включивший 42037 пациентов с СД, получавших ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, показал, что для предотвращения одного летального исхода необходимо пролечить 106 пациентов в течение 3,7 лет (number needed to treat (NNT) 106, 95% ДИ:

number needed to treat to benefit (NNTB) 56 — number needed to treat to harm (NNTH) 4938). При этом значимое влияние на риск общей смертности оказывали иАПФ (NNT 48, 95% ДИ: NNTB 29 — NNTH 198), в то время как БРА не показали преимуществ перед терапией плацебо (NNT 594, 95% ДИ: NNTB 150 — NNTH 89) [36].

Противовоспалительная терапия

Помимо традиционных факторов ССР, таких как АГ, дислипидемия, СД и др., в последние годы говорят о влиянии воспаления на риск сердечно-сосудистых катастроф [37].

Например, в рамках исследования CANTOS (Anti-Inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease) иммунодепрессивное средство канакинумаб снижало риск ССС (острый ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения и сердечно-сосудистая смерть) на 15%, не влияя на риск общей смертности (ОР 0,94, 95% ДИ: 0,83-1,06, $p=0,31$) на фоне базовой терапии статинами [38].

Также в КИ LoDoCo2 изучался колхицин у пациентов с ССЗ из группы высокого риска, получавших оптимальную медикаментозную терапию. По данным КИ, включившего 5522 пациентов с хронической ИБС, колхицин показал возможность снизить риск ССС (ОР 0,69, $p<0,001$), однако его применение не повлияло на риск общей смертности по сравнению с плацебо (ОР 1,21, 95% ДИ: 0,86-1,71) [39].

Антитромботическая терапия

Антитромботическая терапия рекомендуется всем пациентам с ИБС. Стандартом данного вида лечения является АСК [40]. Анализ 16 исследований 17 тыс. пациентов, которым был назначен аспирин для вторичной профилактики кардиоваскулярной смерти после ИМ, инсульта или транзиторной ишемической атаки, показал возможность снизить риск ИМ/инсульта/смерть от сердечно-сосудистых причин на 20% (ОР 0,80, 95% ДИ: 0,73-0,88) и риск смерти от всех причин на 10% (ОР 0,90, 95% ДИ: 0,82-0,99) по сравнению с отсутствием терапии аспирином [41]. Возможной альтернативой при непереносимости АСК является клопидогрел. В исследовании CAPRIE терапия клопидогрелом у 19185 пациентов с атеросклеротическими заболеваниями показала снижение риска сердечно-сосудистой смерти/ИМ/инсульта на 8,7% (95% ДИ: 0,3-16,5, $p=0,043$), без влияния на снижение смерти от всех причин (снижение ОР на 2,2%, $p=0,71$) [42].

Однако наличие СД у пациентов с ИБС сопровождается значимым повышением риска тромботических ССС. Комбинация этих заболеваний приводит к повышению активности процессов тромбообразования как со стороны тромбоцитарного пути, так и коагуляционного каскада. Пациенты с ИБС и СД,

Таблица 1

Влияние медикаментозной терапии пациентов с ИБС и/или СД на риск смерти от всех причин

Вид вмешательства		Влияние на риск общей смертности для пациентов с ИБС и/или СД
Изменение образа жизни, отказ от вредных привычек		+
Контроль дислипидемии	Статины	+/-
	Статины+эзетимиб	-
	Ингибиторы PCSK9	+/-
	Фибраты, бемпедоевая кислота	-
Контроль гликемии	Метформин	+
	иНГЛТ-2	+
	арГПП-1	+
	иДПП-4	-
Контроль давления	иАПФ	+
	БРА	-
Противовоспалительная терапия	Колхицин	-
Антитромботическая терапия	АСК	+
	Ингибиторы P2Y ₁₂	-
	Ингибиторы P2Y ₁₂ +АСК	-
	Ривароксабан 2,5 мг+АСК	+

Сокращения: арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, АСК — ацетилсалициловая кислота, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, СД — сахарный диабет, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа.

требующие медикаментозного лечения, относятся к категории высокого ишемического риска и требуют рассмотрения добавления второго антитромботического препарата к АСК для коррекции остаточного тромботического риска [9, 21, 40].

В анализе 4 РКИ, в которых пациенты с ИБС или заболеваниями периферических артерий принимали клопидогрел, клопидогрел + АСК, ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут. + АСК, ривароксабан 5 мг 2 раза/сут., ворапаксар, были показаны результаты альтернативной терапии по сравнению с монотерапией АСК. Только терапия ривароксабаном 2,5 мг 2 раза/сут. в сочетании с АСК показала значимое снижение риска ИМ/инфаркта/сердечно-сосудистой смерти на 24% (ОР 0,76, 95% ДИ: 0,66-0,86), а также возможность сохранения жизни пациентов за счет снижения риска общей смертности на 18% (ОР 0,82, 95% ДИ: 0,71-0,96) согласно результатам исследования COMPASS [43]. Возможность существенно повлиять на прогноз пациента с ИБС продемонстрирована в другом метаанализе, который включил данные 4 РКИ и 75167 пациентов. Среди вариантов терапии были лечение тикагрелором 60 мг + АСК, ривароксабан 2,5 мг + АСК, ривароксабан 5 мг, тиенопиридин (клопидогрел или тиклопидин) + АСК. Только комбинированная терапия "антикоагулянт ривароксабан в сочетании с антиагрегантом АСК" показала снижение риска смерти от всех причин (ОР 0,76, 95% ДИ: 0,65-0,90) [44].

Учитывая патогенез формирования артериальных тромбов и результаты КИ, очевидно, что пациентам

с ИБС и СД, имеющим высокий риск неблагоприятных ССС, целесообразно усиление антитромботической терапии с целью дополнительного влияния на риск сердечно-сосудистых катастроф.

Для снижения риска сосудистых событий, риска смерти от всех причин, а значит улучшения прогноза пациента, в руководствах разных мировых кардиологических обществ эксперты рекомендуют рассмотреть добавление ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут. к АСК [9, 21, 40, 45].

Данные о влиянии медикаментозной терапии пациентов с ИБС и/или СД на риск смерти от всех причин приведены в таблице 1.

Заключение

Во всем мире отмечается тенденция к увеличению количества пациентов с ИБС и СД, относящихся к группе очень высокого риска неблагоприятных событий, большая часть которых составляет последствия прогрессирования атеросклеротических заболеваний. Высокий риск может быть реализован как посредством сердечно-сосудистых катастроф, так и фатальными событиями. Для эффективной коррекции высоких рисков осложнений необходимо использовать комплекс мероприятий, направленных на модификацию образа жизни, физических параметров пациента, достижения целевых значений показателей липидного спектра, АД, глюкозы в крови, а также обязательный контроль за высокими рисками тромботических событий. И только одновременное воздействие на все возможные патогенетические

пути реализации ССР может положительно влиять на стабилизацию и улучшение прогноза пациента.

Во всех патогенетических направлениях, таких как дислипидемия, АГ, гипергликемия, повышенные тромботические риски, присутствуют варианты терапевтической коррекции, дающие врачу возможность снизить риски ИМ, инсульта, прогрессирования сопутствующих заболеваний и снизить риск смерти от всех причин. Добавление антикоагулянта к АСК позволяет максимально полно воздействовать на про-

цесс атеротромбоза, по сравнению с терапией, которая включает только антиагрегантные препараты. Из пероральных антикоагулянтов только ривароксабан 2,5 мг одобрен для назначения пациентам с ИБС на фоне синусового ритма и рекомендован как российскими, так и рядом зарубежных рекомендаций.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена для специалистов здравоохранения при научной поддержке АО БАЙЕР. 06.2024. PP-M_RIV-RU-0085-1.

Литература/References

- Sharapova OV, Samoilova AV, Mingazova EN, et al. Cartographical analysis of the status of indicators of total morbidity and mortality of population in subjects of the Russian Federation for 10 years. Problemi socialnoi gигиени, zdraovookhraneniia i istorii meditsini. 2020;28(Special Issue):822-6. (In Russ.) Шарапова О.В., Самойлова А.В., Мингазова Э.Н. и др. Картографический анализ состояния показателей общей заболеваемости и смертности населения в субъектах Российской Федерации за 10-летний период. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020;28(специальный выпуск):822-6. doi:10.32687/0869-866X-2020-28-s1-822-826.
- Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. Cureus. 2020;12(7):e9349. doi:10.7759/cureus.9349.
- Wang EY, Dixson J, Schiller NB, et al. Causes and Predictors of Death in Patients With Coronary Heart Disease (from the Heart and Soul Study). Am J Cardiol. 2017;119(1):27-34. doi:10.1016/j.amjcard.2016.09.006.
- Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018;20(5):853-72. doi:10.1002/ejhf.1170.
- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018;138:271-81. doi:10.1016/j.diabres.2018.02.023.
- Raghavan S, Vassy JL, Ho YL, et al. Diabetes Mellitus-Related All-Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults. J Am Heart Assoc. 2019;8(4):e011295. doi:10.1161/JAHA.118.011295.
- Yun JS, Jung SH, Shivakumar M, et al. Associations between polygenic risk of coronary artery disease and type 2 diabetes, lifestyle, and cardiovascular mortality: A prospective UK Biobank study. Front Cardiovasc Med. 2022;9:919374. doi:10.3389/fcvm.2022.919374.
- Standl E, Khunti K, Hansen TB, et al. The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(2_suppl):7-14. doi:10.1177/2047487319881021.
- Fauchier L, Halle M, Herrington WG, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023;44(39):4043-140. doi:10.1093/euroheartj/ehad192.
- Bunin VA, Linkova NS, Kozhevnikova EO, et al. Coronary Heart Disease and Myocardial Infarction: from the Pathogenesis to Molecular Markers of Diagnostics. Uspehi fiziologicheskikh nauk. 2020;51(1):33-45. (In Russ.) Бунин В.А., Линькова Н.С., Кожевникова Е.О. Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда: от патогенеза к молекулярным маркерам диагностики. Успехи физиологических наук. 2020;51(1):33-45. doi:10.31857/S030117982001004X.
- Choi HY, Hafiane A, Schwertani A, et al. High-Density Lipoproteins: Biology, Epidemiology, and Clinical Management. Can J Cardiol. 2017;33(3):325-33. doi:10.1016/j.cjca.2016.09.012.
- Patel AK, Suri HS, Singh J, et al. A Review on Atherosclerotic Biology, Wall Stiffness, Physics of Elasticity, and Its Ultrasound-Based Measurement. Curr Atheroscler Rep. 2016;18(12):83. doi:10.1007/s11883-016-0635-9.
- Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):620-36. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
- Ajjan RA, Kietsiriroje N, Badimon L, et al. Antithrombotic therapy in diabetes: which, when, and for how long? Eur Heart J. 2021;42(23):2235-59. doi:10.1093/euroheartj/ehab128.
- Nikolaeva TO. The role of platelets in the pathogenesis of atherosclerosis. Atheroscler. 2021;17(3):106-19. (In Russ.) Николаева Т.О. Роль тромбоцитов в патогенезе атеросклероза. Атеросклероз. 2021;17(3):106-19. doi:10.52727/2078-256X-2021-3-106-119.
- De Caterina R, Raffaele, et al. Arterial thrombosis: pathophysiological background, The ESC Textbook of Thrombosis, The European Society of Cardiology Series (Oxford, 2023; online edn, Oxford Academic, 1 Oct. 2023). doi:10.1093/med/9780192869227.003.0001. ISBN: 9780192869227.
- Navasardyan AR, Martsevich SYu. Endpoints: types, selection, interpretation of the results obtained on the example of cardiology studies. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(5):3243. (In Russ.) Навасардян А.Р., Мартсевич С.Ю. Конечные точки: виды, особенности выбора, интерпретация полученных результатов на примере кардиологических исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3243. doi:10.15829/1728-8800-2022-3243.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Design and rationale for 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 (PEGASUS-TIMI 54) trial. Am Heart J. 2014;167(4):437-444.e5. doi:10.1016/j.ahj.2013.12.020.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Russian Society of Cardiology (RSC) Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Российское кардиологическое общество (РКО). Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Russian Society of Cardiology (RSC) Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Российское кардиологическое общество (РКО). Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet (London, England). 2008;371(9607):117-25. doi:10.1016/S0140-6736(08)60104-X.
- Yang XH, Zhang BL, Cheng Y, et al. Statin use and the risk of CVD events, stroke, and all-cause mortality in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2022;32(11):2470-82. doi:10.1016/j.numecd.2022.07.018.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018;379(22):2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
- Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020;382(16):1507-19. doi:10.1056/NEJMoa1912387.
- Imran TF, Khan AA, Has P, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and small interfering RNA therapy for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2023;18(12):e0295359. doi:10.1371/journal.pone.0295359.
- Rodriguez-Gutierrez R, Garcia-Leal M, Raygoza-Cortez K, et al. Benefits and harms of fibrate therapy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2023;81(2):231-45. doi:10.1007/s12020-023-03401-y.
- Lin Y, Parco C, Karathanos A, et al. Clinical efficacy and safety outcomes of bemiparstat acid for LDL-C lowering therapy in patients at high cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. BMJ open. 2022;12(2):e048893. doi:10.1136/bmjopen-2021-048893.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352(9131):837-53.
- Li T, Providencia R, Jiang W, et al. Association of Metformin with the Mortality and Incidence of Cardiovascular Events in Patients with Pre-existing Cardiovascular Diseases. Drugs. 2022;82(3):311-22. doi:10.1007/s40265-021-01665-0.
- Bhattarai M, Salih M, Regmi M, et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and

- Other Risk Factors for Cardiovascular Disease: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(1):e2142078. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.42078.
34. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(10):653-62. doi:10.1016/S2213-8587(21)00203-5.
 35. Liu D, Jin B, Chen W, et al. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacology and Toxicology.* 2019;20:1-9. doi:10.1186/s40360-019-0293-y.
 36. Yang XC, Shao LL, Mi YJ, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on all-cause mortality and major cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis focusing on the number needed to treat and minimal clinical effect. *J Diabetes Complications.* 2021;35(3):107830. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107830.
 37. Dhindsa DS, Sandesara PB, Shapiro MD, et al. The evolving understanding and approach to residual cardiovascular risk management. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2020;7:88. doi:10.3389/fcvm.2020.00088/full.
 38. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
 39. Nidorf SM, Fiolet AT, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *New England journal of medicine.* 2020;383(19):1838-47. doi:10.1056/NEJMoa2021372.
 40. Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.)
 41. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
 42. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet.* 1996;348(9038):1329-39. doi:10.1016/s0140-6736(96)09457-3.
 43. Bauersachs R, Wu O, Briere JB, et al. Antithrombotic Treatments in Patients with Chronic Coronary Artery Disease or Peripheral Artery Disease: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Cardiovasc Ther.* 2020;2020(1):3057168. doi:10.1155/2020/3057168.
 44. Zhu H, Xu X, Fang X, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Antithrombotic Strategies in Patients With Chronic Coronary Syndrome: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(6):e019184. doi:10.1161/JAHA.120.019184.
 45. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2023;148(9):e9-e119. doi:10.1161/CIR.0000000000001168.