

ПАЦИЕНТ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: ВЗГЛЯД КАРДИОЛОГА. ЧАСТЬ 2

Безденежных Н. А.¹, Сумин А. Н.¹, Барбараш О. Л.^{1,2}

В обзоре проведен анализ современного состояния проблемы периоперационного назначения сахароснижающих препаратов у пациентов с сахарным диабетом при реваскуляризации миокарда. Представлены позиции текущих клинических рекомендаций основных сообществ по изучению диабета и сердечно-сосудистых заболеваний по данному вопросу, и освещены те его аспекты, в которых на данный момент недостаточно доказательной базы. Приведены результаты исследований, сравнивающих различные стратегии ведения данной категории пациентов. Показана значимость компенсации углеводного обмена при реваскуляризации миокарда, при этом подтвержден тот факт, что излишне строгий контроль гликемии не имеет преимуществ ни при чрескожном, ни при открытом коронарном вмешательстве. Описаны основные группы сахароснижающих препаратов в аспекте их влияния сердечно-сосудистую систему в соответствии с данными завершившихся испытаний. Обоснована важность комплексного контроля основных факторов риска у пациентов с диабетом при коронарном вмешательстве.

Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 146–152
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-146-152>

Ключевые слова: сахарный диабет, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, периоперационное ведение, сахароснижающая терапия.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия.

Безденежных Н. А.* — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения, Сумин А. Н. — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, Барбараш О. Л. — д.м.н., член-корр. РАН, директор НИИ КПССЗ, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): n_bez@mail.ru

АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ДИ — доверительный интервал, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов возникновения события, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Рукопись получена 04.08.2016

Рецензия получена 06.09.2016

Принята к публикации 13.09.2016

DIABETES PATIENT AND MYOCARDIAL REVASCULARIZATION FROM THE EVIDENCE GUIDED PERSPECTIVE: CARDIOLOGIST OPINION. PART 2

Bezdenzhnykh N. A.¹, Sumin A. N.¹, Barbarash O. L.^{1,2}

The review focuses on the recent state of the prescription problem of glucose lowering medications in perioperative period for myocardial revascularization in diabetes patients. The positions provided, from current clinical guidelines of the main societies on diabetes and cardiovascular diseases investigation, as the issues highlighted that are not evident enough yet. Studies results described of different strategies for this category of patients management. The significance is shown, of the importance of glucose metabolism compensation in myocardial revascularization, and the fact confirmed, that too strict glycemia control is not beneficial for neither percutaneous, nor open coronary intervention. Main glucose lowering drugs groups are described in an aspect of their influence on cardiovascular system according to the data from the completed trials. The significance is proved of a complex control for the main risk factors in diabetes patients during coronary intervention.

Информация о предыдущей публикации:

Безденежных Н. А., Сумин А. Н., Барбараш О. Л.

Пациент с сахарным диабетом и реваскуляризация миокарда с позиций доказательной медицины: взгляд кардиолога. Часть 1

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 105–113

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-105-113>

Russ J Cardiol 2017, 5 (145): 146–152

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-146-152>

Key words: diabetes mellitus, percutaneous intervention, coronary bypass, perioperative management, glucose lowering treatment.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

²Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.

Доля лиц с сахарным диабетом (СД) среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергающихся коронарной реваскуляризации, растёт с каждым годом, составляя по разным данным от 25 до 45% [1, 2]. Этот факт определяет актуальность анализа современных взглядов на особенности предоперационной оценки риска и управления им у данной категории пациентов. В первой части обзора была

представлена информация о негативном влиянии СД на прогноз реваскуляризации миокарда и освещены основные механизмы, ответственные за развитие неблагоприятных исходов вмешательства у этих больных [3]. Показана целесообразность активного подхода к выявлению диабета у пациентов с ИБС перед коронарной реваскуляризацией, представлены рекомендованные ведущими сообществами по изучению

диабета периоперационные целевые значения гликемии и показана роль других маркеров углеводного обмена [4-7]. Во второй части обзора проведен анализ современного состояния проблемы рациональной сахароснижающей терапии пациентов с СД при коронарных вмешательствах.

Оптимальный контроль гликемии — одна из основных и в то же время одна из самых сложных в достижении целей при ведении пациентов с СД, подвергающихся реваскуляризации.

В настоящее время текущие национальные руководства многих стран, в том числе и России, имеют разделы, посвященные периоперационному ведению пациентов на основании позиций доказательной медицины [4-7]. В Российских “Алгоритмах специализированной помощи пациентам с сахарным диабетом”, которые регулярно обновляются и составляются с учетом мнения ведущих медицинских сообществ по изучению диабета, большой раздел посвящен предоперационной подготовке и управлению гликемией в послеоперационном периоде [6]. В последних Канадских рекомендациях госпитальное ведение пациентов вынесено в отдельное приложение, где, помимо описанных выше основных позиций, регламентированы даже такие вопросы, как выписка пациента домой и обучение медсестер помощи при гипогликемиях [5].

В то же время процедура реваскуляризации миокарда у пациентов с СД не описана отдельно от других оперативных вмешательств ни в одном руководстве, и остается множество неосвещенных позиций в этом вопросе. Американская диабетическая ассоциация в рекомендациях 2016г отмечает, что многие сахароснижающие препараты, в том числе все пероральные, при коронарных вмешательствах до сих пор остаются на стадии изучения [7]. Международная диабетическая федерация, Канадская диабетическая ассоциация, чьи последние обновления вышли в 2012 и 2013гг, также не дали подробных рекомендаций по медикаментозной сахароснижающей терапии при оперативных вмешательствах на коронарных сосудах [4, 5].

В отношении управления гликемией в отделениях интенсивной терапии мнения ведущих мировых сообществ по изучению диабета сходятся: непрерывная внутривенная инфузия инсулина признана наилучшим способом для достижения целей гликемического контроля [4-7]. Для осуществления инфузии разработаны утвержденные протоколы, они имеются также в российских рекомендациях, и позволяют легко корректировать скорость инфузии инсулина на основе значений гликемии, с целевыми уровнями 7,8-10,0 ммоль/л (140-180 мг/дл) без развития гипогликемий [4-7].

В то же время, ужесточение периоперационного гликемического контроля не улучшает исходы вме-

шательств. Мета-анализ 6 исследований подтвердил, что умеренный контроль гликемии при коронарном шунтировании (КШ) с удержанием ее в близких к описанным выше целевым диапазонах 8,3-11,0 ммоль/л связан с уменьшением послеоперационной летальности и частоты инсульта по сравнению с отсутствием компенсации (гликемия выше 11,1 ммоль/л) [8]. При этом никаких существенных преимуществ не было найдено при более строгом контроле гликемии (5,6-8,3 ммоль/л) [8]. Даже для отдаленной выживаемости не выявлено преимуществ строгого периоперационного контроля перед умеренным [9]. Кроме того, либеральная стратегия превосходит строгую в контроле по удержанию колебаний глюкозы в целевом диапазоне без гипогликемий [9]. Основанное на научном анализе согласованное мнение Американской диабетической ассоциации, Общества кардиологов и Ассоциации сердца таково: тяжелая гипогликемия — наиболее вероятная причина увеличения сердечно-сосудистой смертности в группе интенсивного контроля гликемии пациентов с СД [10]. К сожалению, возникновение гипогликемии тем вероятнее, чем ближе уровень глюкозы к физиологическим значениям в связи со стремлением достичь компенсации углеводного обмена.

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по предиабету, диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), а также в рекомендациях по стабильной стенокардии отмечается, что для пациентов пожилого возраста с СД и кардиоваскулярной патологией критерии гликемического контроля несколько ослаблены в пользу сохранения удовлетворительных показателей качества жизни пациентов [11, 12]. Ужесточение гликемического контроля часто ассоциируется с повышением частоты эпизодов гипогликемии и ухудшением качества жизни. Качество жизни является аспектом, который нельзя игнорировать лечащему врачу. Жесткий гликемический контроль, необходимый для кардио- и ретинопротекции, не представляет ценности, если пациент часто пребывает в состоянии гипогликемии [11]. В большинстве современных руководств по управлению диабетом у пациентов с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе или пожилых лиц индивидуальные цели гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) менее строги и составляют от 7,5% до 8% в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни и возраста [4-7]. Более жесткие целевые рамки (HbA_{1c} 6,5-7,0%) могут быть применимы у пациентов с недлительно протекающим СД, долгой ожидаемой продолжительностью жизни и без существенных ССЗ, если они могут быть достигнуты без гипогликемий.

Степень компенсации углеводного обмена и долгосрочный прогноз у пациентов с СД и ИБС. Компенсация углеводного обмена чрезвычайно важна для про-

грессирования осложнений, одно из первых и самых значимых исследований в этой области UKPDS впервые убедительно показало это положение [13]. После него множество исследований пытались выяснить, какой должна быть интенсивность контроля у пациентов с ССЗ, но результаты большинства из них не показали превосходства строгого подхода [14-16].

Три крупных исследования (ACCORD, ADVANCE и VADT) оценивали влияние достижения эугликемии (ACCORD) или почти эугликемии (ADVANCE, VADT) у пожилых пациентов с СД и высоким сердечно-сосудистым риском [14-16]. Ни одно из этих исследований, ни по отдельности, ни в обобщенном анализе, не выявили какого-либо снижения сердечно-сосудистой смертности или общей смертности при интенсивном контроле [13]. В исследовании ACCORD более высокая смертность наблюдалась в группе интенсивного контроля глюкозы, что привело к преждевременному прекращению этого исследования. Кроме того, возникновение эпизодов гипогликемии была значительно выше в группах интенсивного контроля глюкозы во всех трех исследованиях [13].

Исследования DCCT и EDIC, одно из которых являлось продолжением другого, оценивали развитие микро- и макрососудистых осложнений диабета и их взаимосвязь с сахароснижающей терапией. В исследовании DCCT частота сердечно-сосудистых событий не была значимо связана с интенсивностью инсулинотерапии [11]. После окончания исследования 93% когорты продолжали наблюдаться ещё 11 лет в рамках исследования EDIC. Было доказано, что в течение общего 17-летнего наблюдения риск любого сердечно-сосудистого события все таки был уменьшен в группе интенсивного лечения на 42% ($p < 0,01$). Таким образом, DCCT (EDIC), и UKPDS показали, что при СД: 1) контроль гликемии важен для предотвращения долгосрочных макрососудистых осложнений; 2) для демонстрации такого эффекта нужен очень долгий период наблюдения; 3) важен как можно более ранний контроль глюкозы (первые 5 лет после выявления СД) ввиду эффекта “метаболической памяти” [11].

Какими же средствами достигать контроля диабета у пациентов при реваскуляризации миокарда? Для того чтобы ответить на этот вопрос, приведем информацию, отражающую основы назначения сахароснижающих препаратов у пациентов с ССЗ, с акцентом на их сердечно-сосудистую безопасность.

Сахароснижающая терапия у пациентов с ССЗ и сердечно-сосудистые исходы. Национальные и международные руководства достаточно подробно регламентируют подбор препаратов при СД и предполагают раннее назначение сахароснижающей терапии [4-7]. Международная диабетическая федерация, Американская и Канадская диабетические ассоциа-

ции, Российская ассоциация эндокринологов предлагают схожие алгоритмы медикаментозной терапии при СД 2 типа. Согласно этим алгоритмам, в настоящее время рекомендован старт с монотерапии метформином, который в дальнейшем при недостижении целевых параметров комбинируется с различными группами препаратов, но остается как базовое средство во всех схемах, в том числе в комбинации с инсулином [4-7].

Метформин известен давно, его благоприятные сердечно-сосудистые эффекты, помимо его антигипергликемических свойств, достаточно хорошо изучены. Впервые они были представлены после завершения многолетнего исследования UKPDS в 1998г, показавшего, что терапия метформином снижает риск макрососудистых осложнений на 32%, смертность от диабета на 42%, общую смертность на 36%, инфаркта миокарда на 39% [17]. Эти данные были очень убедительными, и за 18 лет не получили серьезного опровержения. Метформин обладает прямыми ангиопротекторными свойствами, которые не зависят от сахароснижающего эффекта препарата [18].

Назначение метформина ранее было ограничено при сердечной недостаточности, в связи с наличием риска развития лактат-ацидоза, хотя соответствующие длительные исследования выполнены не были [19]. В настоящее время накоплено значительное количество данных, подтверждающих безопасность метформина при сердечной недостаточности [20, 21]. Результаты анализа больших ретроспективных регистров свидетельствуют о том, что, как это ни парадоксально, метформин является одним из немногих противодиабетическим средством, который снижает заболеваемость (снижение частоты повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности) и смертность у пациентов с сердечной недостаточностью, включая пожилых пациентов [18, 20]. По данным систематических обзоров последних лет, метформин безопасен при стабильной сердечной недостаточности, но его следует избегать у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек с выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м² [20].

В отношении препаратов сульфонилмочевины имели место публикации, свидетельствующие об их негативном влиянии на сердечно-сосудистый прогноз, но в настоящее время показано, что препараты сульфонилмочевины не связаны ни с повышенной смертностью, ни с прогрессированием сердечной недостаточности [20]. Они до сих пор остаются препаратами второй линии при добавлении их к метформину во всех текущих национальных руководствах и, являясь относительно дешевыми сахароснижающими средствами, занимают свою большую нишу в терапии СД 2 типа в разных странах [4-7].

В 2008г Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) учредило независимый комитет по сердечно-сосудистым конечным точкам для проспективного анализа клинических событий во всех исследованиях 2 и 3 фазы к событиям, представляющим особую важность. К ним относятся сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт. Следовательно, все новые сахароснижающие средства проходят проверку кардиобезопасности [4, 7].

Препараты тиазолидиндионов на данный момент не доказали своей сердечно-сосудистой безопасности, по данным исследований они увеличивают риск прогрессирования сердечной недостаточности, и в настоящее время росиглитазон запрещен к использованию в Соединенных Штатах Америки, Европе. Пиоглитазон остается разрешенным, но не рекомендован при хронической сердечной недостаточности выше II функционального класса [7].

Относительно новые препараты — ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) в исследованиях SAVOR-TIMI 539 (саксаглиптин) и EXAMINE (алоглиптин) показали нейтральное влияние на сердечно-сосудистую систему [21]. Однако после завершения SAVOR-TIMI 539 появились данные о возможной связи саксаглиптина с повышенным риском госпитализации по поводу сердечной недостаточности, которые требуют дополнительных исследований [20]. Недавно также были завершены исследования TECOS с ситаглиптином (другой ингибитор ДПП-4), и ELIXA с ликсисенатидом (агонист рецептора глюкагон-подобного пептида 1). Все они показали сердечно-сосудистую безопасность у больных СД с очень высоким риском, в то же время не дали преимуществ по сравнению с плацебо в отношении развития сердечно-сосудистых событий [22].

Завершившееся в 2015г исследование EMPA-REG OUTCOME с препаратом эмпаглифлозин (ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа, усиливающий выведение глюкозы почками) показало превосходство препарата по сравнению с плацебо в отношении комбинированной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт, смерть) — отношение шансов (ОШ) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,74-0,99; $p=0,04$, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (-35%, $p<0,001$), сердечно-сосудистой смертности (-38%, $p<0,001$) и смертности от всех причин (-32%, $p<0,001$) [23]. Снижение смертности появилось рано (<6 месяцев) и касалось всех подгрупп, без какой-либо очевидной неоднородности. Это снижение смертности, по мнению исследователей, не может быть полностью объяснено сопутствующими снижением уровня HbA_{1c} , массы тела, окружности талии, артериального давления. Также ранний срок проявившихся положитель-

ных эффектов делает антиатерогенное действие препарата их маловероятной причиной [23]. В настоящее время продолжают исследования этого препарата и, возможно, скоро будет выяснен механизм столь значимого положительного влияния на сердечно-сосудистые исходы.

Сахароснижающая терапия при реваскуляризации миокарда — недостаточность доказательной базы. Если в целом сердечно-сосудистые аспекты многих препаратов, нормализующих гликемию, изучены неплохо, то в отношении госпитальной сахароснижающей терапии при реваскуляризации миокарда пока больше вопросов, чем ответов. Даже заголовки некоторых научных публикаций отражают обеспокоенность ученых и врачей по поводу отсутствия однозначных позиций по этому вопросу. Пример тому статья B.J. Hoogwerf “Perioperative management of diabetes mellitus: how should we act on the limited evidence?” (“Периоперационное ведение пациентов с сахарным диабетом: как нам действовать в условиях ограниченной доказательной базы?”) [24]. Хотя эта статья и опубликована 10 лет назад, и за последние годы завершились новые исследования, появились новые знания, но до сих пор стратегии оптимальной медикаментозной коррекции гликемии в аспекте коронарной реваскуляризации так и не стали определенными. Основные современные руководства по диабету отмечают, что для всех пероральных сахароснижающих препаратов отсутствует достаточная доказательная база по применению их в периоперационном периоде у пациентов с СД и в настоящее время их эффекты находятся на стадии изучения [4-7].

По данным анонимного опроса американских кардиологов, существует большая вариабельность в разных клиниках в назначении сахароснижающих препаратов, предшествующих коронарографии и чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) у больных СД [25]. Канадская диабетическая ассоциация в своих последних рекомендациях признает, что часто пациенты с СД не получают необходимой коррекции гликемии при поступлении в непрофильные стационары [5].

Многоцентровые исследования DIGAMI, DIGAMI 2, NI-5 изучали интенсивность контроля глюкозы у больных диабетом при остром коронарном синдроме (ОКС), в том числе и при проведении ЧКВ. Первоначально DIGAMI представило данные, что в группе инсулинотерапии при инфаркте миокарда, смертность ниже [25]. Последующее исследование DIGAMI 2 с вдвое большей выборкой и более тщательным дизайном, не показало каких-либо преимуществ в группе интенсивной инсулинотерапии. В группе интенсивного контроля в сравнении со стандартной терапией не была ниже частота комбинированной точки — сердечно-сосудистой смерти, нефар-

тального инфаркта миокарда или инсульта. Схожее по дизайну исследование HI-5 получило подобные результаты [25]. Поскольку ни DIGAMI 2, ни HI-5 не достигли различий в контроле глюкозы между интенсивно леченной и контрольной группами, остаётся открытым вопрос, насколько эффективна инсулинотерапия при ОКС для снижения уровня глюкозы. Объединённые данные из трёх этих исследований подтвердили, что инфузия глюкозо-инсулино-калиевой смеси не уменьшает смертность при отсутствии контроля глюкозы у пациентов с ОКС и СД (ОШ 1,07; 95% ДИ 0,85-1,36, $p=0,547$). Ни в одном из обсуждаемых протоколов применение инсулина или внутривенное введение глюкозо-инсулино-калиевой смеси не улучшало исходы ЧКВ при ОКС с подъемом сегмента ST [25].

В исследовании, включавшем 2148 пациентов, подвергшихся ЧКВ с 2003 по 2012гг в одной из клиник Японии, была показана ассоциация между использованием инсулина и увеличением частоты инфаркта миокарда и тромбоза стента [26]. Одна из ветвей рандомизированного исследования FREEDOM, изучающего исходы КШ и ЧКВ при диабете, показала, что у пациентов, получавших инсулин, была большей частота больших событий [27]. Тем не менее, применение инсулина может быть лишь маркером степени тяжести и длительности СД, и не отражать истинного влияния терапии на исходы.

В настоящее время предпочтительна отмена препаратов длительного действия перед хирургическими вмешательствами, но по поводу ЧКВ не существуют единого мнения, и зачастую ведение пациентов регламентируется лишь протоколом лечебного учреждения [28]. В нынешнюю эпоху коронарной ангиографии и эндоваскулярных вмешательств, где процедура достаточно коротка, седация минимальна, и пациенты могут принимать пищу вскоре после проведения манипуляций, нет уверенности в необходимости отменять или менять текущую сахароснижающую терапию перед ЧКВ, в отличие от открытых кардиохирургических вмешательств [3, 25]. В отношении пероральных сахароснижающих препаратов длительного действия имеются данные, что продолжение их приема при ЧКВ является безопасным и ассоциировано с лучшим контролем гликемии и более низкими показателями активности тромбоцитов [25].

Для метформина остаются актуальными рекомендации отмена за 24-48 часов до коронарографии или ЧКВ, возобновление приема через 48 часов после процедуры в случае отсутствия выраженного снижения скорости клубочковой фильтрации, либо позднее после нормализации почечной функции [4, 6, 7]. Хотя в последние годы появляются исследования, показывающие безопасность продолжения его приема в течение ЧКВ, и даже КШ, но их статистическая

мощность недостаточна, чтобы изменить текущие рекомендации [29-31].

В недавнем исследовании у пациентов с метаболическим синдромом, получавших метформин в течение 7 дней перед ЧКВ, в сравнении с группой плацебо отмечалась более низкая частота перипроцедурного повреждения миокарда, оцененная по повышению МВ-фракции креатинфосфокиназы (14,5 против 32,9%, $p=0,008$) и тропонина I (14,5 против 34,2%, $p=0,005$). Пиковые значения указанных маркеров некроза миокарда также были ниже в группе метформина, чем в контрольной группе ($p<0,001$ для обоих маркеров). При оценке годового прогноза частота больших сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт либо сердечно-сосудистая смерть) была значимо меньшей в группе метформина (7,9% и 28,9%, соответственно; ОШ 0,25, 95% ДИ 0,10-0,62, $p=0,001$) [31]. Эти данные согласуются с полученными ранее на большой когорте исследования PRESTO, где назначение метформина ассоциировалось со значительным улучшением прогноза после ЧКВ — снижением риска развития всех клинически значимых событий ($p=0,005$), инфаркта миокарда ($p=0,002$) и смерти от всех причин ($p=0,007$) [19].

В рандомизированном исследовании на 100 пациентах, получавших 1000 мг метформина или плацебо после КШ в дополнение к стандартной инсулинотерапии, терапия метформином была начата через 3 часа после экстубации и продолжалась 3 дня [29]. По результатам средние дозы инсулина, а также среднее число эпизодов как гипер- так и гипогликемии, были значительно ниже в группе метформина ($p<0,05$). В то же время, риск ацидоза в группе метформина повышен не был — уровни лактата, pH и креатинин были сопоставимы. Показано, что добавление метформина к инсулину приводит к лучшему гликемическому контролю у пациентов с СД 2 типа, перенесших КШ, не вызывая метаболический ацидоз [29].

В то же время, несмотря на доказанное ранее благоприятное влияние метформина на сердечно-сосудистый прогноз, данные серьезного мета-анализа 26 исследований не показали снижения смертности при приеме метформина при добавлении его к инсулинотерапии, в сравнении с монотерапией инсулином [32].

Предпринимаются попытки использовать метформин у пациентов без диабета, готовящихся к КШ. Авторами одного из исследований был сделан вывод, что краткосрочный прием метформина перед КШ, хотя и безопасен, не является эффективной стратегией для снижения перипроцедурного повреждения миокарда после КШ у пациентов, не страдающих диабетом [30].

Есть и российский опыт исследований по применению пероральной сахароснижающей терапии при КШ. В исследовании с участием 262 пациентов с СД,

подвергающихся КШ на работающем сердце, продолжение приема пероральных сахароснижающих препаратов было ассоциировано с более низкой частотой сердечно-сосудистых осложнений и снижением вариабельности гликемии, в сравнении с группой, переведенной с пероральных препаратов на инсулин короткого действия перед КШ [33].

Комплексный контроль факторов риска у пациентов с СД при коронарном вмешательстве. Наконец, помимо компенсации углеводного обмена, чрезвычайно важен многоцелевой контроль факторов риска у пациентов с СД, подвергающихся реваскуляризации: достижение целевых уровней артериального давления (АД), липидов, отказ от курения. Значимое исследование последних лет BARI-2D, изучавшее коронарную реваскуляризацию при СД, демонстрирует не только лучшие сердечно-сосудистые исходы среди тех пациентов с диабетом, кто достиг контроля над основными факторами риска, но и целесообразность многоцелевой интенсивной медикаментозной терапии в соответствии с текущими рекомендациями [34]. Несмотря на то, что ситуация с достижением целей лечения при диабете с течением времени улучшилась, она остается удручающей: например, только 14,3% взрослых американцев с СД 2 типа имеют целевые уровни HbA_{1c} , АД и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) [35].

На сегодняшний день результаты рандомизированных клинических исследований с высокой степенью доказательности свидетельствуют о том, что терапия статинами снижает частоту сердечно-сосудистых событий при СД [36–38]. Протективные сердечно-сосудистые эффекты статинов значительно превосходят связанный с ними риск развития СД [38]. Последние совместные рекомендации Американского общества кардиологов и ассоциации сердца признают пациентов с СД в возрасте от 40 до 75 лет одной из четырех основных групп пациентов, которым рекомендовано лечение статинами с наибольшей клинической пользой [34]. Рекомендации Американского и Европейского обществ кардиологов предусматривают назначение статинов всем пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, независимо от уровня холестерина [39]. В то же время, имели место данные о том, что низкий уровень ХС ЛПНП, независимо от гиполипидемической терапии, ассоциирован с увеличением госпитальной смертности при ОКС, в том числе при проведении ЧКВ. Результаты исследования 9032 пациентов с инфарктом миокарда, подвергшихся первичному ЧКВ в 68 центрах Токио, убедительно показали, что терапия статинами значительно снижает госпитальную летальность, даже у пациентов с низким уровнем ХС ЛПНП и с наличием диабета [40].

В крупном ретроспективном анализе данных 16192 пациентов, подвергшихся КШ, использование статинов, независимо от диабета и других факторов, было связано со значимым снижением госпитальной летальности в пяти моделях логистической регрессии [41]. По данным этого же исследования, факт приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), бета-блокаторов, антагонистов кальция не показали значимой связи с исходами КШ [41]. Имеются данные о благоприятном влиянии статинов на снижение частоты фибрилляции предсердий и когнитивных нарушений после КШ, в том числе, у пациентов с сахарным диабетом [41, 42].

Безусловно, пациентам с СД, подвергшихся любому виду реваскуляризации, необходимо достижение целевых уровней АД. Менее 140 мм рт.ст. для систолического и менее 90 мм рт.ст. для диастолического АД — те уровни, которые являются необходимыми для снижения сердечно-сосудистого риска по последнему согласованному мнению Американской ассоциации сердца (2015) и диабетической ассоциации (2016), причем в соответствии с этими же рекомендациями ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II должны использоваться, в первую очередь, в лечении артериальной гипертензии при СД [10].

Подводя итог, можно заключить, что факт негативного влияния СД на прогноз реваскуляризации миокарда и необходимость контроля углеводного обмена, как и комплексного сердечно-сосудистого контроля, не вызывает сомнений. В то же время, преимущества интенсивного снижения гликемии с использованием инсулина остаются противоречивыми. Другие стратегии лечения, такие как продолжение приема пациентами прописанных им ранее сахароснижающих препаратов, в том числе продленного действия, следует рассматривать лишь при ЧКВ, но не при открытом вмешательстве.

В качестве альтернативного, существует мнение, что перипроцедурная гипергликемия при коронарных вмешательствах может быть не причиной, а лишь маркером увеличения активации тромбоцитов и воспалительного ответа [3]. Наконец, высказываются предположения, что лучшей стратегией может быть не интенсивный контроль гликемии, а усиление воздействия, направленного на основной повреждающий механизм — более мощная антитромбоцитарная, противовоспалительная терапия [3]. В настоящее время открыт путь для научного поиска, и возможно, через несколько лет новые клинические испытания помогут ответить на большинство вопросов, стоящих сегодня перед учеными и врачами, занимающимися проблемой СД и ИБС.

Литература

- Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *European Heart Journal* (2015) 36, 3320-31. doi:10.1093/eurheartj/ehv511.
- D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2016 Update on Outcomes and Quality. *Ann Thorac Surg*. 2016 Jan; 101(1): 24-32. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.11.032. Epub 2015 Nov 24.
- Ujueta F, Weiss EN, Sedlis SP, et al. Glycemic Control in Coronary Revascularization. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016 Feb; 18(2): 12. doi: 10.1007/s11936-015-0434-6. Standards of Medical Care in Diabetes 2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): 4-5. DOI: 10.2337/dc16-S003.
- International Diabetes Federation. Global Guideline For Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation, 2012 <http://www.idf.org>
- Canadian Diabetes Association. 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013; 37 (1): 1-216.
- Standards of specialized diabetes care edited by Dedov II, Shestakova MV. 7th edition. *Diabetes mellitus*. 2015; 18(1s): 1-112. Doi: 10.14341/dm2015s1-112. Russian (Клинические рекомендации "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом" под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой 7-й выпуск Сахарный диабет. 2015; 18(1s): 1-112. Doi: 10.14341/dm2015s1-112).
- Standards of Medical Care in Diabetes 2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): 4-5. DOI: 10.2337/dc16-S003.
- Sathya B, Davis R, Taveira T, et al. Intensity of perioperative glycemic control and postoperative outcomes in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Oct; 102(1): 8-15. doi: 10.1016/j.diabres.2013.05.003. Epub 2013 Jun 6.
- Pezzella T, Holmes SD, Pritchard G, et al. Impact of Perioperative Glycemic Control Strategy on Patient Survival After Coronary Bypass Surgery *Ann. Thorac. Surg*. 2014. 98: 1281-5.
- Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015; 2015; doi: 10.2337/dc15-0258.
- ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct; 34(39): 3035-87.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease, *European Heart Journal* (2013) 34, 2949-3003 doi:10.1093/eurheartj/ehv296.
- Scherthner G. Diabetes and cardiovascular disease: is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from aCORD, aDVANCE, VaDT, UKPDS, PROactive, and NICE-SUGar. *Wien Med Wochenschr*. 2010; 160: 8-19. doi: 10.1007/s10354-010-0748-7.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to control cardiovascular risk in diabetes study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-59. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa066227.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Intensive glucose control and complications in american veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 129-39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
- Yang F, Ye J, Pomerantz K, Stewart M. Potential modification of the UKPDS risk engine and evaluation of macrovascular event rates in controlled clinical trials. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2013; 6: 247-256. doi:10.2147/DMSO.S43724.
- Anabtawi A, Miles JM. Metformin: non-glycemic effects and potential novel indications. *Endocr Pract*. 2016 May 23. [Epub ahead of print].
- Smirnova O.M. The role of metformin in the modern strategy of treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010; 13(3): 83-90. Russian (Смирнова О.М. Место метформина в современном лечении и профилактике сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2010; 13(3): 83-90).
- Samia EI, Hayek MM, Beydoun MF, Azar S. Diabetes mellitus and heart failure: a review of the use of antidiabetic medications in patients with heart failure. *Minerva Endocrinol*. 2016 May 19. [Epub ahead of print].
- Gallwitz B, Nitschmann S. New antihyperglycemic drugs. Examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care (EXAMINE) and saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus-thrombolysis in myocardial infarction (SAVOR-TIMI 53). *Internist (Berl)*. 2014 Jul;55(7): 859-62. doi: 10.1007/s00108-014-3523-9.
- Avogaro A. Treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: cardiovascular safety of incretin-based therapy supported by the ELIXA and TECOS trials. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2016 Apr; 17(4): 248-52. doi: 10.1714/2214.23894.
- Scheen AJ. EMPA-REG OUTCOME: Empagliflozin reduces mortality in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. *Rev Med Liege*. 2015 Nov; 70(11): 583-9.
- Hoogwerf BJ. Perioperative management of diabetes mellitus: how should we act on the limited evidence? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2006; 73: 95-9.
- Shah B, Berger JS, Amoroso NS, et al. Periprocedural glycemic control in patients with diabetes mellitus undergoing coronary angiography with possible percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014; 113: 1474-80.
- Ike A, Shirai K, Nishikawa H, et al. Associations between different types of hypoglycemic agents and the clinical outcome of percutaneous coronary intervention in diabetic patients — from the FU-Registry. *J Cardiol*. 2015; 65: 390-6.
- Dangas GD, Farkouh ME, Sleeper LA, et al. Long-term outcome of PCI versus CABG in insulin and non-insulin-treated diabetic patients: results from the FREEDOM trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 1189-97.
- Platoshkin NE, Kanus II. Clinical guidelines and evidence-based medicine position on the issue of perioperative management of patients with diabetes mellitus. Health and environmental problems. 2012; 3(33): 35-9. Russian (Платошкин Н.Э., Канус И.И. Клинические рекомендации и позиции доказательной медицины в вопросе периоперационного ведения пациентов с сахарным диабетом. Проблемы здоровья и экологии. 2012; 3(33): 35-9).
- Baradari AG, Zeydi AE, Aarabi M, et al. Metformin as an adjunct to insulin for glycemic control in patients with type 2 diabetes after CABG surgery: a randomized double blind clinical trial. 2011 Dec 1; 14(23): 1047-54.
- Messaoudi SE, Nederlof R, Zuurbier CJ et al. Effect of metformin pretreatment on myocardial injury during coronary artery bypass surgery in patients without diabetes (MetCAB): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Aug; 3(8): 615-23. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00121-7. Epub 2015 Jul 12.
- Li J, Xu JP, Zhao XZ, et al. Protective effect of metformin on myocardial injury in metabolic syndrome patients following percutaneous coronary intervention. *Cardiology*. 2014; 127(2): 133-9. doi: 10.1159/000355574. Epub 2013 Dec 5.
- Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ*. 2012 Apr 19; 344: e1771. doi: 10.1136/bmj.e1771.
- Borodashkina SY, Podkamenny VA, Protasov KV. Cardiovascular complications and carbohydrate metabolism in coronary shunting "off-pump" according to the regimen of glucose lowering treatment in ischemic heart disease and diabetes. *Russ J Cardiol*. 2016; (2): 19-24. Russian (Бородашкина С.Ю., Подкаменный В.А., Протасов К.В. Сердечно-сосудистые осложнения и состояние углеводного обмена при коронарном шунтировании на "работающем сердце" в зависимости от режима сахароснижающей терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2016; (2): 19-24). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-19-24.
- Wang CL, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus — Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016; 133: 2459-2502.
- Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, et al. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1613-24. doi: 10.1056/NEJMsa1213829.
- Moutzouri E, Tellis CC, Rousouli K, et al. Effect of simvastatin or its combination with ezetimibe on Toll-like receptor expression and lipopolysaccharide - induced cytokine production in monocytes of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 2012; 225: 381-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.08.037.
- Satoh M, Tabuchi T, Itoh T, Nakamura M. NLRP3 inflammasome activation in coronary artery disease: results from prospective and randomized study of treatment with atorvastatin or rosuvastatin. *Clin Sci (Lond)*. 2014; 126: 233-41. doi: 10.1042/CS20130043.
- Sattar NA, Ginsberg H, Ray K, et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: evidence and guidance for clinical practice. *Atheroscler Suppl*. 2014; 15: 1-15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.001.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129 (25S2): 1-45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
- Miura M, Yamasaki M, Uemura Y, et al. Effect of Statin Treatment and Low-Density Lipoprotein-Cholesterol on Short-Term Mortality in Acute Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention - Multicenter Registry From Tokyo CCU Network Database. *Circ J*. 2016; 80(2): 461-8. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0889. Epub 2015 Dec 8.
- Venkatesan S, Okoli GN, Mozdil AM, et al. Effects of five preoperative cardiovascular drugs on mortality after coronary artery bypass surgery: A retrospective analysis of an observational study of 16,192 patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2016 Jan; 33(1): 49-57. doi: 10.1097/EJA.0000000000000340.
- Trubnikova OA, Maleva OV, Tarasova IV, et al. Effect of statins on the development of early postoperative cognitive dysfunction in patients after coronary artery bypass grafting. *Cardiology*. 2015; 4: 49-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.4.49-56>. Russian (Трубникова О.А., Малеева О.В., Тарасова И.В. Влияние статинов на развитие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов после коронарного шунтирования. Кардиология. 2015; 4: 49-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.4.49-56>).