

УДК: 616.12+616.379-008.64+616-085

## Профилактика сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете 2 типа. Рекомендации Американской диабетической ассоциации 2008г.

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Г. Шахбазиди

*Крымский государственный медицинский университет им С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** сахарный диабет, сердечно-сосудистый риск, профилактика, лечение

**С**ердечно-сосудистая заболеваемость и смертность при сахарном диабете 2 типа в 3-4 раза превышают статистические показатели в общей популяции. Поэтому основной задачей лечения больных сахарным диабетом является снижение риска макрососудистых осложнений и риска смерти.

Сердечно-сосудистая патология остается главной причиной смертности больных диабетом. Сахарный диабет сам по себе является фактором кардиоваскулярного риска, часто сочетается с такими нарушениями, как АГ и дислипидемия, что в совокупности обуславливает высокий кардиоваскулярный риск, провоцирует быстрое развитие заболеваний сердца и сосудов. В связи с этим контроль кардиоваскулярного риска у больных СД – крайне важная задача даже при отсутствии дополнительных усугубляющих факторов.

Первоочередным и обязательным этапом в лечении больных с СД 2 типа является устранение симптомов декомпенсации углеводного обмена (гипергликемии). Это значит, что уровень гликолизированного гемоглобина должен быть как минимум < 8%, а уровень глюкозы крови – не более 10,2 ммоль/л. Достижение таких показателей может обеспечить краткосрочное улучшение качества жизни пациентов, замедлить развитие микрососудистых осложнений. Следует помнить, что снижение уровня гликолизированного гемоглобина должно быть постепенным, не более 0,3-0,5% в месяц при исходном показателе >8%.

### При уровне глюкозы >10-12 ммоль/л возможны три терапевтические тактики:

✓ временная краткосрочная инсулинотерапия (многократные инъекции инсули-

на коротко действия);

✓ временная долгосрочная инсулинотерапия (инсулин длительного действия + пероральная сахароснижающая терапия);

✓ агрессивная пероральная сахароснижающая терапия (комбинация производных сульфонилмочевины и метформина).

Второй этап (желательный) подразумевает дальнейшее снижение показателей углеводного обмена – гликолизированного гемоглобина <7%, глюкоза <8,6 ммоль/л. Это обеспечивает долгосрочное улучшение качества жизни больных и снижение риска быстрого развития микроангиопатий, однако не обеспечивает существенного положительного влияния в отношении макрососудистых осложнений.

### Тактика врача при уровне глюкозы <10 ммоль/л, гликолизированного гемоглобина <7,5% может быть такой:

✓ агрессивная пероральная сахароснижающая терапия (комбинация производных сульфонилмочевины и метформина);

✓ временная долгосрочная пероральная монотерапия (метформин как препарат первой линии, производные сульфонилмочевины – при отсутствии избыточной массы тела и невозможности назначения метформина);

✓ комбинированная терапия инсулином и пероральными сахароснижающими средствами (при невозможности назначения основных пероральных сахароснижающих препаратов).

Идеальным вариантом является поддержание показателей углеводного обмена на уровне, характерном для здоровых лиц (уровень гликолизированного гемоглобина < 6,5%, уровень глюкозы крови < 6,7 ммоль/л), что обеспечивает улучшение

качества жизни пациента, минимизацию риска развития микро- и макроангиопатий.

Еще в 2005 году IDF представила алгоритм лечения СД 2 типа, который до сих пор широко используется во многих странах мира. Согласно этой схеме ведение больных СД 2 типа должно начинаться с немедикаментозных методов лечения – обучения пациентов, назначении диетотерапии и повышения физических нагрузок. Если в течение 3 месяцев не достигнута нормализация показателей углеводного обмена, пациентам назначают пероральную сахароснижающую терапию в виде монотерапии (метформин или в ряде случаев – производные сульфонилмочевины). Следующим этапом является комбинированная пероральная сахароснижающая терапия, при неэффективности – инсулинотерапия в комбинации с пероральными сахароснижающими средствами.

В ноябре 2008 г. ADA и EASD представило новый алгоритм-консенсус лечения СД 2 типа. В него вошли только препараты, имеющие серьезную доказательную базу в отношении эффективности и безопасности при СД 2 типа. Препаратом первой линии в лечении СД 2 типа у всех больных независимо от массы тела и обязательным компонентом комбинированной сахароснижающей терапии в этих рекомендациях по-прежнему остается метформин.

Руководство ADA 2008г. впервые вводит рекомендацию о возможности применения метформина в дополнении к модификации образа жизни (с ожирением, до 60 лет) для лиц с высоким риском развития СД (повышенный уровень глюкозы натощак и нарушенной толерантности к глюкозе).

С 2007 г. в США метформин рекомен-

дується в качестве единственного медикаментозного средства профилактики СД 2 типа. Его основными преимуществами является многолетний опыт клинического применения, низкий риск развития гипогликемий и доказанное плеотропное влияние при макрососудистых осложнениях.

Назначение метформина в адекватных дозах (1,5 – 2,5 г/сут и более) не только улучшает утилизацию глюкозы миоцитами и гепатоцитами, но и снижает базальную продукцию глюкозы, а следовательно, и уровень глюкозы натощак.

Эффективность и безопасность метформина бала показана в исследовании UKRDS, которое длилось 20 лет (1977-1997) и включало более 5 тыс. пациентов. В UKRDS применяли оригинальный препарат метформина Глюкофаж. Снижение риска смерти и развития сердечно-сосудистых событий в группах метформина и производных сульфонилмочевины / инсулина к концу исследования соответственно составило: общей смертности – на 36% и 10%, инфаркта миокарда – на 39% и 16%, фатального инфаркта миокарда – на 50% и 6%. Частота инсультов в группе метформина уменьшилась на 41% (смертность от инсультов – на 25%), в то время как на фоне производных сульфонилмочевины / инсулина увеличилась на 11% (смертность от инсультов – на 17%).

Наблюдение за пациентами не прекращали после завершения исследования UKRDS, и в этом году представлены данные, полученные спустя 10 лет. Различия в снижении относительного риска осложнений в группах метформина и производных сульфонилмочевины / инсулина сохранились: общая смертность – снижение на 27% и 13%, инфаркт миокарда – на 33% и 15% соответственно.

Существует точка зрения, что применение метформина может быть опасным в связи с риском развития лактацидоза.

В 2003 году был опубликован метаанализ, включавший 194 исследования (более 65 тыс. пациентов) с применением метформина. Не было зарегистрировано ни одного фатального случая по причине лактацидоза.

### **При лечении пациентов нужно придерживаться следующих правил назначения метформина:**

1. Начинать терапию с минимальных доз
2. Увеличивать дозу препарата постепенно
3. Соблюдать временной интервал между увеличением суточной дозы 7-14 дней
4. Максимальная суточная доза не должна превышать 3 г
5. Препарат следует принимать после или одновременно с приемом пищи.

### **Противопоказаниями к назначению метформина являются:**

1. Почечная недостаточность  
Креатинин сыворотки крови у мужчин > 135 ммоль/л  
у женщин > 110 ммоль/л
2. Гипоксические состояния:  
✓ Сердечная недостаточность  
✓ Дыхательная недостаточность  
✓ Инфаркт миокарда

3. Печеночная недостаточность
  4. Хронический алкоголизм.
- Наиболее частыми побочными эффектами терапии метформином являются желудочно-кишечные нарушения, которые наблюдаются у 20-30 % больных и слабо выражены, лишь 5% пациентов прекращают прием метформина вследствие побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Ведущим фактором риска развития как сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, так и микроваскулярных осложнений диабета (ретинопатии, нефропатии) является артериальная гипертензия. При СД 2 типа наличие АГ тесно коррелирует с уровнем сердечно-сосудистого риска в целом. Вследствие «кумулятивного» неблагоприятных влияний АГ и СД на здоровье пациента, к целевым уровням АД на фоне диабета предъявляются более жесткие требования, чем в общей популяции. Эти требования уже несколько лет практически не меняются, поскольку обладают высоким уровнем доказательности и на сегодняшний день являются общепризнанным стандартом диагностики и ведения АГ при диабете.

Уровень АД у больных с СД должен контролироваться при каждом посещении врача.

Целевой уровень АД – 130 и 80 мм рт.ст., при поражении почек уровень АД должен быть еще ниже.

При уровне АД 130-139 и 80-89 мм рт.ст начинают с модификации образа жизни, без применения фармакотерапии. Если в течение 3 месяцев целевой уровень АД не достигнут, назначаются антигипертензивные препараты.

Пациентам с АД выше 140 и 90 мм рт.ст. одновременно следует дать рекомендации по модификации образа жизни и назначить антигипертензивные средства.

В лечении пациентов приоритет отдавать ингибиторам АПФ или БРА II, при необходимости добавлять тиазидный диуретик. При коэффициенте клубочковой фильтрации <50 мл/мин в лечении использовать петлевой диуретик. Остальные классы (β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов) так же могут быть использованы, т.к. снижают общий сердечно-сосудистый риск при АГ, в том числе на фоне СД.

Самое большое проспективное исследование из когда-либо проводившихся у

больных с СД исследование ADVANCE, где использовался лекарственный препарат нолипрел- фиксированная комбинация периндоприла и индапамида, для эффективного суточного контроля АД и диабетон MR (препарат сульфонилмочевины) для жесткого контроля уровня глюкозы. Целью исследования было определение возможности уменьшения основных макрососудистых и микрососудистых осложнений у пациентов высокого риска с сахарным диабетом 2 типа. Результаты исследования ADVANCE показали снижение сердечно-сосудистой смертности на 24 %, общей смертности на 18 % и на 33% снижение нефропатий и почечных событий у больных сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией.

Для профилактики развития нефропатий, как фактора сердечно-сосудистого риска пациентам с СД 2 типа необходимо проводить адекватный контроль гликемии, нормализовать уровень АД с момента установления диагноза и ежегодно определять содержание белка в моче, уровень сывороточного креатинина, оценивать коэффициент клубочковой фильтрации для определения стадии ХПН. Для диагностики поражения почек и для оценки ответа на терапию скорости прогрессирования патологии необходим контроль уровня белка в крови.

В лечении нефропатий при СД следует придерживаться следующих рекомендаций: снижение употребления белка с пищей – от 0,8 до 1,0 г/кг массы тела в сутки на ранней стадии хронической болезни почек или до 0,8 г/кг массы тела в сутки на поздней стадии.

Для лечения пациентов с микро- и макроальбуминурией рекомендуются ингибиторы АПФ или БРА II. При СД 1 типа, АГ, микро- и макроальбуминурии приоритет в лечении должен отдаваться ИАПФ. У больных с СД 2 типа, АГ, макроальбуминурией назначаются ИАПФ или сартаны. У больных с СД 2 типа, АГ, макроальбуминурией и почечной недостаточностью (креатинин >1,5 мг/дл) рекомендуются ингибиторы АПФ. При переносимости оба класса взаимозаменяемы.

Дислипидемия, как и АГ, является частым спутником СД и столь же неблагоприятно влияет на сердечно-сосудистый прогноз. Исследования посвященные применению статинов у диабетиков (ASPEN, CARDS) и ряд субанализов в крупных исследованиях (4S, MRS/BHF Heart protection Study, CARE, TNT, ASKOT-LLA) подтвердили значительный профилактический эффект статинотерапии у больных диабетом. В связи с этим обновленные стандарты ADA (2008) по-прежнему основной акцент делают на статинотерапии.

Согласно совместным рекомендациям Статины должны быть назначены пациентам с сахарным диабетом 1 типа в воз-

расте старше 40 лет или при наличии дополнительных факторов риска и всем больным сахарным диабетом 2 типа. Впервые добавлена рекомендация - если пациент, получающий статины в максимально переносимых дозах не может достичь целевых уровней ЛПНП следует использовать альтернативный целевой уровень ХС ЛПНП- снижение на 40% от исходного значения.

Если пациент не относится к категории высокого риска (моложе 40 лет, нет сердечно-сосудистой патологии, не имеет дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска) статины необходимо назначить при уровне ХС ЛПНП выше 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) на фоне модификации образа жизни.

Всем пациентам необходимо проводить контроль липидов крови ежегодно:

- Уровень ЛПНП – основной ориентир для оценки нарушений обмена липидов и эффективности терапии

- Целевой уровень липидов крови:

- ✓ ЛПНП – ниже 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), при наличии сердечно-сосудистых заболеваний - 1,8 ммоль/л (70 мг/дл)

- ✓ Триглицериды – до 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)

- ✓ ЛПВП – у мужчин выше 1,0 ммоль/л (40 мг/дл)

- ✓ у женщин выше 1,3 ммоль/л (50 мг/дл)

Статины, как и ингибиторы РААС противопоказаны при беременности.

Пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском (старше 40 лет; дополнительные факторы риска, такие как ССЗ в семейном анамнезе, АГ, курение, альбуминурия, дислипидемия) для первичной

профилактики, а пациентам, имеющим сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (или сердечно-сосудистые события в анамнезе) для вторичной профилактики назначается аспирин в дозе 75-162 мг в сутки.

Не рекомендуется назначение аспирина пациентам моложе 30 лет и противопоказано лицам моложе 21 года из-за возможного развития синдрома Рея. Решение о необходимости назначения аспирина лицам от 30 до 40 лет принимается с учетом индивидуальных факторов риска.

Пациентам с тяжелыми и прогрессирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями показана комбинированная антиромбоцитарная терапия, предпочтительнее аспирин и клопидогрель.

При непереносимости или невозможности назначения аспирина в качестве монотерапии может использоваться клопидогрель.

Всем курящим пациентам необходимо давать настойчивые рекомендации по необходимости прекращения курения. Соответствующие советы и другие подходы к борьбе с курением (фармакотерапия и пр.) должны быть обязательной составляющей медицинской помощи при СД.

### Особенности диагностики и лечения ИБС на фоне СД:

- ✓ при отсутствии признаков ИБС – 1 раз в год оценивать и стратифицировать риск ее развития в течение ближайших 10 лет с обязательной коррекцией модифицирующих факторов;

- ✓ с диагностированной ИБС проводить лечение ингибиторами АПФ, аспирином, статинами;

- ✓ пациентам, перенесшим инфаркт

миокарда, для снижения риска смерти показано добавление в схему β-адреноблокаторов;

- ✓ лицам старше 40 лет с наличием факторов сердечно-сосудистого риска показано назначение ингибиторов АПФ, аспирина, статинов;

- ✓ лицам с застойной СН противопоказано назначение метформина и тиазолидиндионов (розиглитазон, пиоглитазон), так как они удваивают риск задержки жидкости, повышают риск развития ИМ, могут увеличивать уровень СС смертности.

Для профилактики развития собственно СД у лиц с предиабетом рекомендовано назначение метформина и ингибиторов АПФ.

### Литература

1. Амосова Е.Н., Ткаченко Л.А., Клунник М.А. *Диабет, предиабет и сердечно-сосудистые заболевания: рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета // Серце і судини.*-2009.- №1.- С.27-47.

2. Сахарный диабет и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: новые стандарты от ADA (2008) // *Medicine review.*- №2(02).-2008.-С.26-34.

3. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.А. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. // *Кардиоваск. тер. и проф.* 2005.- №4.- С.4.

4. *Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії.*- К., 2008.-76 с.

5. *Standards of Medical Care in Diabetes – 2008. Diabetes Care* 2008;31 (Suppl. 1): S12-S54.

6. 2007 European Society of Hypertension-European Society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007.-№21.-P.1011-1053. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2007, 14, *supp* 2.-P1-113.

## Профілактика серцево-судинного ризику при цукровому діабеті 2 типу. Рекомендації Американської діабетичної асоціації 2008р

О.М. Крючкова, О.А. Іцкова, Г. Шахбазіди

У статті приведені рекомендації Американської діабетичної асоціації 2008р по профілактиці серцево-судинного ризику при цукровому діабеті 2 типу. Особлива увага приділена основним факторам кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з ЦД 2 типу і медикаментозним підходом до їх корекції.

## Prophylaxis of cardiovascular risk at diabetes mellitus 2 types.. Recommendations the American Diabetic Association of 2008.

О.Н. Kryuchkova, E.A. Itskova, G. Shakhbazidi.

In the article recommendations the American Diabetic Association of 2008] are resulted on the prophylaxis of cardiovascular risk at type 2 diabetes mellitus. The special attention is spared the basic factors of cardiovascular risk for patients with type 2 diabetes mellitus and to the medicinal approach to their correction.