

Терапевтические аспекты кардиологической практики

ТОМ ВТОРОЙ

6. Ортостатическая гипотензия — старая проблема в новой аранжировке
7. Пациент с сердечно-сосудистым заболеванием и высоким риском желудочно-кишечных кровотечений: особенности тактики ведения и возможности гастропротекции
8. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания
9. Нарушения ритмасердца у пациентов с некардиологическими заболеваниями
10. Сахарный диабет 2-го типа: вопросы коррекции гипергликемии и прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях



Терапевтические аспекты кардиологической практики

Содержание

6. Ортостатическая гипотензия — старая проблема в новой аранжировке..... 5
7. Пациент с сердечно-сосудистым заболеванием и высоким риском желудочно-кишечных кровотечений: особенности тактики ведения и возможности гастропротекции 42
8. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания 67
9. Нарушения ритма сердца у пациентов с некардиологическими заболеваниями..... 91
10. Сахарный диабет 2-го типа: вопросы коррекции гипергликемии и прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях..... 117

Терапевтические аспекты кардиологической практики:
сб. лекций: в 2 т. / под ред. Г.П. Арутюнова, Е.В. Тарловской.
– М.: Издательство «Российское кардиологическое общество»,
2020. — Т. 1. — 212 с.
ISBN 978-5-6044101-0-3

Сборник лекций предназначен для практических врачей — кардиологов, терапевтов, врачей общей практики. В сборнике представлены лекции ведущих российских кардиологов и терапевтов, содержащие современную информацию по наиболее сложным проблемам диагностики и лечения коморбидных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. На основании полученных знаний врачи смогут планировать профилактические и лечебные мероприятия у пациентов с полиморбидной патологией с сердечно-сосудистыми заболеваниями, планировать диагностические мероприятия и использовать результаты лабораторных и инструментальных методов исследования для оценки прогноза пациентов. Сборник лекций «Терапевтические аспекты кардиологической практики» предполагается издавать на постоянной основе один раз в год.

Председатели рабочей группы:

Арутюнов Григорий Павлович — член-корреспондент РАН, вице-президент Российского кардиологического общества, Президент Евразийской ассоциации терапевтов, главный внештатный специалист-терапевт ДЗ г. Москвы, заведующий кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор, председатель рабочей группы РКО «Терапевтические аспекты кардиологической практики»;

Тарловская Екатерина Иосифовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и кардиологии Приволжского исследовательского медицинского университета, член правления РКО, член правления ОССН, член правления ЕАТ, секретарь рабочей группы РКО «Терапевтические аспекты кардиологической практики»

6

Ортостатическая гипотензия — старая проблема в новой аранжировке

М. М. Петрова, В. В. Шабалин



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Авторы

Петрова Марина Михайловна

доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный терапевт МЗ Красноярского края, заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, Красноярский ГМУ им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

Шабалин Владимир Викторович

доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, Красноярский ГМУ им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора
В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ

Содержание

Классификация.....	9
Диагностика.....	14
Лечение ОГ.....	19
Немедикаментозные вмешательства.....	22
Медикаментозная терапия ОГ.....	25
Характеристика отдельных препаратов для лечения ОГ.....	26
Медикаментозная терапия при постпрандиальной гипотонии.....	32
Лечение сопутствующей нейрогенной горизонтальной гипертензии при ОГ.....	33
Заключение.....	34
Литература.....	35

В настоящее время Консенсусом 2011 г. [1] определены следующие диагностические критерии ортостатической гипотензии (ОГ): устойчивое снижение систолического артериального давления (САД) на ≥ 20 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) на ≥ 10 мм рт. ст. в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение (положение стоя) из положения лежа или наклона головы не менее 60° при выполнении тилт-теста. Для пациентов с артериальной гипертензией (АГ), выявляемой в положении лежа на спине (supine hypertension), диагностическим критерием ОГ является снижение САД на ≥ 30 мм рт. ст. и ДАД на 15 мм рт. ст. и более при вышеуказанных условиях. Отдельно выделили инициальную ОГ (транзиторное снижение АД (САД > 40 , ДАД > 20 мм рт. ст.) в пределах 15 сек после принятия вертикального положения и отложенную ОГ (за пределами 3 минут после принятия вертикального положения) [1]. В 2018 году рабочей группой по диагностике и лечению синкопальных состояний European Society of Cardiology (ESC, Европейского кардиологического общества) уже существующие критерии ОГ дополнены новыми: снижением САД < 90 мм рт. ст. от исходного, особенно у пациентов с САД < 110 мм рт. ст. в положении лежа на спине [2]. В Европейских рекомендациях по артериальной гипертензии 2018 года подчеркивается, что «...Показано измерение АД через 1 и 3 мин после принятия вертикального положения из положения сидя у всех лиц при первом визите для исключения ортостатической гипотензии. Следует обсудить целесообразность измерения АД в положении лежа и стоя при последующих визитах у пожилых пациентов, с сопутствующим сахарным диабетом, а также с иными заболеваниями, при которых часто встречается ортостатическая гипотензия...» [3].

ОГ может быть симптомной и бессимптомной. Возможные симптомы: головокружение, общая слабость, нарушение зрения, тошнота, сердцебиение, дрожь в теле, слабость в нижних конечностях, головная боль, когнитивные нарушения, синкопальные состояния. Пациенты могут отмечать усталость, нечеткость (расплывчатость) зрения, «мушки» перед глазами, боль в области шеи, распространяющуюся на субокципитальную зону, заднюю поверхность шеи и плечи, ортостатическую одышку или боль в груди по типу стенокардии [цит. по 4]. Вне зависимости от этиологии, ОГ является 2-й по частоте причиной синкопальных состояний (от 24% до 31% среди госпитализированных по поводу синкоп) [5].

В Cardiovascular Health study распространенность ОГ составила 18%, при этом клиническая симптоматика наблюдалась лишь у 2% [6]. Распространенность ОГ зависит от возраста пациентов и наличия сопутствующих заболеваний: от 6% у здоровых людей без АГ до 50 и более процентов у лиц пожилого и старческого возраста с мультиморбидной патологией [цит. по 4]. Более высокая частота АГ у лиц пожилого и старческого возраста обусловлена уменьшением чувствительности барорецепторов и α -адренергического вазоконстрикторного ответа при симпатической активации, снижением тонуса блуждающего нерва, снижением хронотропной функции сердца и периферического сопротивления при переходе в вертикальное положение. С возрастом уменьшается концентрационная способность почек из-за снижения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), уменьшения концентрации ренина, ангиотензина, альдостерона и повышения натрийуретического пептида. Вышеуказанные механизмы могут привести к дегидратации организма. Также с возрастом миокард становится жестким из-за преобладания фиброза, диастолическое наполнение левого желудочка уменьшается. Вместе с уменьшением венозного возврата при вставании происходит уменьшение ударного объема. Снижение рефлексорно обусловленных прироста частоты сердечных сокращений (ЧСС) и вазоконстрикции значительно уменьшают наполнение левого желудочка и увеличивают риск развития ОГ у лиц пожилых пациентов. В связи с вышеизложенным организм пожилого пациента более восприимчив к воздействию факторов, снижающих артериальное давление (АД) или нарушающих компенсаторные механизмы, включая прием медикаментов [7]. Более подробно патофизиологические механизмы ортостической гипотензии изложены в статье О.Д. Остроумовой и соавторы [8].

Классификация

ОГ подразделяется на первичную и вторичную [9]. В [таблице 1](#) представлены варианты классификации ортостатической гипотензии.

Таблица 1. Варианты классификации ортостатической гипотензии

Этиологическая	Патофизиологическая	Клиническая
1. Первичная	1. Нейрогенная	1. Ранняя
2. Вторичная	2. Нейрогенная	2. Классическая
		3. Отсроченная

Первичные формы чаще являются идиопатическими и могут быть подразделены на острую и хроническую формы [10]. Вторичные формы наблюдаются при таких заболеваниях, как сахарный диабет (СД), амилоидоз, возникают как побочное действие лекарственных препаратов (например, антигипертензивные, антидепрессанты и химиотерапевтические средства) или вследствие воздействия токсичных веществ (спирт, тяжелые металлы) ([таблица 2](#)).

Таблица 2. Этиологическая классификации ортостатической гипотензии

Цитируется по О.Д. Остроумовой и соавт. [8]

Первичная**Острая Хроническая**

- болезнь Паркинсона
- мультисистемная атрофия
- истинная вегетативная недостаточность
- деменция с тельцами Леви
- аутоиммунная автономная ганглиопатия
- редкие наследственные болезни: семейная дизавтономия Райли–Дея, недостаточность дофамин- β -гидроксилазы;
- идиопатическая (этиология неизвестна)

Вторичная

- ятрогенная (связанная с приемом лекарственных препаратов)
- сахарный диабет
- сердечно-сосудистые заболевания (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада, сердечная недостаточность, стеноз аорты, легочная гипертензия, гипертоническая болезнь)
- почечная недостаточность
- аутоиммунные заболевания
- снижение объема циркулирующей крови (кровоизлияние, рвота, диарея)
- венозный застой в нижних конечностях
- алкогольная полинейропатия
- эндокринные расстройства (надпочечниковая недостаточность, заболевания щитовидной железы, несахарный диабет)
- амилоидоз
- множественная миелома
- паранеопластические синдромы
- цереброваскулярные заболевания
- рассеянный склероз, заболевания спинного мозга

Патофизиологическая классификация подразделяет ОГ на 2 категории — обусловленную структурными (нейрогенными) или функциональными (ненейрогенными) нарушениями автономной нервной системы (АНС) [11]. Нейрогенная ОГ (НОГ) является проявлением хронической вегетативной недостаточности при первичных нейродегенеративных нарушениях, она также может быть и вторичной по отношению к неврологическим нарушениям, связанным с СД, амилоидозом или прогрессирующей почечной недостаточностью [12]. К факторам, которые в ряде случаев могут вызывать функциональное ухудшение деятельности вегетативной нервной системы (ненейрогенная ОГ, не-НОГ), относят лечение вазодилататорами, трициклическими антидепрессантами, диуретиками, нейролептиками; абсолютное или относительное уменьшение ОЦК; венозный застой в венах нижних конечностей, в том числе во время выполнения интенсивных физических упражнений, после еды (постпрандиальная гипотония) и после длительного постельного режима (декондиционирование); сердечная недостаточность [13, 14]. Также необходимо помнить, что приемы больших объемов пищи, особенно с высоким содержанием углеводов или алкоголя, могут увеличивать снижение АД при переходе в вертикальное положение, причем этот эффект более выражен у лиц пожилого возраста [1]. Если симптомы ОГ возникают или усиливаются после приема пищи, то необходимо выполнить ортостатические пробы до и после еды [8].

В зависимости от времени возникновения (таблица 1) выделяют 3 клинических варианта ОГ: классическая, ранняя или отсроченная [11]. Классическая ОГ определяется, когда критерии снижения АД для ОГ регистрируются в пределах от 30 до 180 с в положении стоя или наклона головы не менее 60° при выполнении тилт-теста [11]. Отсроченная ОГ — прогрессирующее снижение АД $\geq 20/10$ мм рт. ст. или $\geq 30/15$ мм рт. ст. у пациентов с АГ между 3-й и 45-й мин после вставания [11]. Ранняя ОГ диагностируется при снижении САД ≥ 40 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 20 мм рт. ст. в течение 30 секунд после перехода в вертикальное положение из положения лежа [12].

Ортостатическая гипотензия традиционно ассоциируется с нейродегенеративными заболеваниями [9], наличием старческой астении у пациентов пожилого и старческого возраста [15], сердечной недостаточностью (СН) [16], АГ [17, 18] и СД [19].

Крупный метаанализ проведенных проспективных наблюдательных исследований (2015) [20] показал, что наличие ОГ независимо связано с повышенным риском смерти от всех причин, ишемической болезни сердца (ИБС), СН и инсульта. В десяти из двенадцати включенных в данный метаанализ исследований изучалась связь между ОГ и риском смерти от всех причин для общей совокупной популяции из 65174 пациентов, медиана времени наблюдения составила пять лет. Авторами было показано, что пациенты с ОГ имели статистически значимое увеличение риска смерти от всех причин — относительный риск (ОР) 1,50; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,24–1,81. Связь ОГ и ИБС была оценена в 4 исследованиях с медианой времени наблюдения 6,4 года, общая численность пациентов составила 49512 человек. Только в 2 исследованиях выявлена статистически значимая связь между ОГ и наличием ИБС [21, 22], в двух других такой связи прослежено не было [23, 24]. При объединении всех 4 исследований была выявлена статистически значимая взаимосвязь между наличием ОГ и риском событий, связанных с ИБС (ОР 1,41; 95% ДИ 1,22–1,63).

Данные о взаимосвязи между ОГ и фибрилляцией предсердий были доступны из 3 исследований, вошедших в метаанализ [20] с периодом наблюдения от 6,8 до 24 лет более 50 тыс. пациентов (50096 человек). ОГ ассоциировалась с более высоким риском развития фибрилляции предсердий (ОР 2,25; 95% ДИ 1,52–3,33). В 3 исследованиях из проведенных 5 обнаружена четкая взаимосвязь между ОГ и повышенным риском инсульта [21, 25]. При объединении результатов всех 5 исследований было выявлено, что наличие ОГ ассоциировалось со значительно более высоким риском цереброваскулярных событий (ОР 1,64; 95% ДИ 1,13–2,37). Интересны данные, полученные в ходе проспективного шведского профилактического проекта Malmö Preventive Project [26], в котором принимали участие 14345 человек в возрасте от 32 до 51 года, которые продемонстрировали тот факт, что пациенты с ОГ моложе 42 лет имеют в 2 раза более высокий риск смерти от всех причин. А. Fedorowski с соавторами (2013) [27] показали, что присутствующие при ОГ повышенная суточная вариабельность АД и повышенное АД в положении лежа на спине обуславливают увеличение постнагрузки на сердце, что будет приводить к развитию гипертрофии миокарда левого желудочка и тем самым — к диастолической дисфункции левого желудочка, повышенному риску застойной сердечной недостаточности и ишемии миокарда. Нарушение ортостатической толерантности приводит к активации нейроэндокринных

компенсаторных механизмов, которые могут инициировать активацию таких биологических эффекторов, как тромбоциты или коагуляционный каскад, потенциально способствующих возникновению сердечно-сосудистых или цереброваскулярных событий.

Распространенность и прогностическое значение ОГ у пациентов с СД 2-го типа и АГ изучались в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [28], в котором принял участие 10251 пациент с СД 2-го типа и АГ в возрасте от 40 до 79 лет, в среднем период наблюдения составил 46,9 месяцев. Частота встречаемости ОГ составила 20 процентов. Наличие АГ ассоциировалось с повышенным риском смерти от всех причин (ОР = 1,61; 95% ДИ 1,11–2,36) и риском смерти или госпитализации в связи с СН (ОР = 1,85; 95% ДИ 1,17–2,93). Как показали результаты исследования, частота ОГ не зависела от возраста пациентов, она не различалась в группах интенсивного снижения и стандартного снижения АД (менее 120 мм рт. ст. и менее 140 мм рт. ст. соответственно).

В другом исследовании у пациентов старшей возрастной группы с СД изучали взаимосвязь ОГ с падениями [29], частота ОГ составила 28% (95% ДИ 24–33%) и 18% (95% ДИ 13–23%) у участников исследования с СД и без него соответственно. Интересно, что взаимосвязь между СД 2-го типа и ОГ не зависела от наличия других факторов риска. С более высоким риском развития ОГ были взаимосвязаны наличие в анамнезе макрососудистых осложнений и более высокие цифры САД в положении лежа на спине. Несмотря на то, что четкой взаимосвязи между ОГ и фактом падения или его высоким риском в исследовании получено не было, прослеживалась четкая взаимосвязь между наличием характерных симптомов ОГ и фактом падений (ОР 1,65; 95% ДИ 1,00–2,72), а также высоким риском падений (ОР 8,21; 95% ДИ 4,17–16,19).

Данные о взаимосвязи между ОГ и когнитивными нарушениями крайне противоречивы. Так, в исследовании В. Punchick с соавт. [30], в котором 571 пациент старше 65 лет прошел полную гериатрическую оценку, не было выявлено взаимосвязи между когнитивными нарушениями и ОГ. В проспективном исследовании TILDA (the Irish Longitudinal Study on Aging) [31] по проблемам старения с участием 4690 пациентов авторы обнаружили связь между ОГ и когнитивными нарушениями только среди пациентов, у которых было зафиксировано

повышенное АД в положении лежа на спине. В другом исследовании изучалась связь ОГ и деменции. Как продемонстрировано в нем, среди 6204 участников (средний возраст — $68,5 \pm 8,6$ года, медиана наблюдения 15,3 года) у 1176 развилась деменция, в том числе у 935 — болезнь Альцгеймера и у 95 — сосудистая деменция. ОГ ассоциировалась с повышенным риском развития деменции (ОШ 1,15; 95% ДИ 1,00–1,34, $p = 0,05$). Риск развития деменции был особенно высок у тех пациентов с ОГ, у которых не было компенсаторного увеличения ЧСС при переходе в вертикальное положение (скорректированная ОШ 1,39; 95% ДИ 1,04–1,85, $p = 0,05$) [32].

Таким образом, как показывает анализ публикаций последних лет, наличие ортостатической гипотензии является неблагоприятным фактором риска развития инсульта, коронарных событий и смерти от всех причин в различных популяциях, а также может способствовать нарушению когнитивных функций и развитию деменции.

Диагностика

Скрининг пациентов начинается с выявления симптомов ОГ (таблица 3) и последующего измерения АД и ЧСС в горизонтальном и вертикальном положении, согласно методике, описанной ниже.

Таблица 3. Скрининговый опросник для группы риска развития ОГ

Цитируется по М.С. Черняевой и соавт. [4]

**Пациенты с высоким
риском развития ОГ****Перечень вопросов для
выявления симптомов ОГ**

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Пациенты с предполагаемым или диагностированным нейродегенеративным расстройством, связанным с вегетативной дисфункцией, включая болезнь Паркинсона, мультисистемную атрофию, истинную вегетативную недостаточность или деменцию с тельцами Леви2. Пациенты, перенесшие необъяснимое падение или эпизод потери сознания (обморок)3. Пациенты с периферическими невропатиями, которые связаны с вегетативной дисфункцией (например, сахарный диабет, амилоидоз, ВИЧ-инфекция)4. Пациенты пожилого возраста (≥ 70 лет), «хрупкие» пациенты (пациенты с синдромом старческой астении) или пациенты, принимающие несколько лекарственных препаратов5. Пациенты с головокружением или неспецифическими симптомами, которые возникают при переходе в вертикальное положение из положения лежа | <ol style="list-style-type: none">1. Палили ли вы в обморок или теряли сознание в последнее время?2. Вы чувствуете головокружение или «легкость» в голове в положении стоя?3. У вас появляются нарушения зрения в положении стоя?4. У вас бывает ощущение затрудненного дыхания в положении стоя?5. Чувствуете ли вы слабость в ногах или «ватность ног» в положении стоя?6. Вы когда-нибудь испытываете боль в шее или тяжесть в мышцах шеи в положении стоя?7. Вышеуказанные симптомы уменьшаются или исчезают, когда вы садитесь или ложитесь?8. Вышеуказанные симптомы усиливаются утром или после еды?9. Были ли у вас в последнее время случаи падения?10. У вас есть какие-либо другие симптомы сразу или в течение 3–5 минут после того, как вы встаете из положения лежа или сидя? Если да, то становится ли вам лучше, если вы опять садитесь или ложитесь? |
|--|--|

Если пациент дает положительный ответ хотя бы на один вопрос, то он должен рассматриваться как подверженный повышенному риску развития ОГ, а для подтверждения диагноза необходимо провести более широкое обследование, в том числе ортостатические пробы.

Описан пошаговый алгоритм, который включает в себя следующие действия [33]:

1. Трехминутная проба с активным ортостазом и измерением АД и частоты сердечных сокращений медицинским персоналом в клинике
2. Измерение АД и частоты сердечных сокращений самим пациентом или его родственником в домашних условиях
3. Контроль принимаемых лекарственных препаратов
4. Изучение клинико-лабораторных данных для выявления потенциальных причин ОГ

Существуют три метода оценки АД для диагностики ОГ: активная ортостатическая проба, длительная проба с пассивным ортостазом (тилт-тест) и суточное мониторирование АД [1]. Активная ортостатическая проба включает измерение АД и ЧСС в положении лежа перед вставанием, но не ранее, чем через 5 минут после того, как пациент находился в положении лежа на спине. Пациента просят встать и через 1 и 3 минуты пребывания в положении стоя измеряют АД и частоту сердечных сокращений и фиксируют симптомы ОГ, если они имеются [33]. В качестве альтернативы возможно измерение АД и ЧСС после того, как пациент непосредственно перед вставанием находится как минимум 5 минут в положении сидя. Если тест положительный (т.е. АД в положении лежа/сидя по крайней мере на 20/10 мм рт. ст. выше АД в положении стоя), то диагностируют ОГ. Однако, если результаты теста отрицательные, но имеются симптомы, характерные для ОГ, следует обратить внимание на наличие АГ в положении лежа на спине [31] или провести тилт-тест [33]. Следует также помнить о том, что у некоторых пациентов симптомы ОГ появляются позже — более чем через 3 минуты после перехода в вертикальное положение (отсроченная ОГ) [33]. При мониторинге ЧСС для проведения дифференциального диагноза между нейрогенной ОГ и ненейрогенной ОГ необходимо также учесть прием лекарственных препаратов (например, β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов недигидропиридинового ряда и других) и наличие сопутствующих нарушений сердечного ритма (например, синдрома слабости синусового узла,

атриовентрикулярной блокады) и кардиостимулятора, которые могут нивелировать увеличение частоты сердечных сокращений при переходе в вертикальное положение.

Вторым дополнительным шагом для диагностики ОГ является мониторинг АД и ЧСС в домашних условиях, самостоятельно или с помощью родственников, сиделки и т.д. Измерение проводится: утром, сразу после пробуждения в положении лежа и через 3 минуты после вставания, до приема лекарств; вечером, через 15 минут после укладки в постель перед сном в положении лежа и при появлении симптомов, характерных для ОГ. Измерения необходимо проводить за 7 дней до визита к врачу, а результаты записывать в дневник.

Необходимо проверять перечень всех лекарственных препаратов, принимаемых пациентом в настоящий момент, выявляя те, которые могли бы стать потенциальной причиной возникновения ОГ. Если это необходимо, следует уменьшать дозу этих препаратов и/или модифицировать схему медикаментозной терапии с последующим контролем наличия симптомов ОГ и снижения АД при выполнении ортостатической пробы [33].

Среди лекарственных препаратов, вызывающих ОГ и включенных в «инструменты» для борьбы с полипрагмазией у пожилых, следует учитывать:

- Критерии Бирса
- **Антиагреганты:** дипиридамола короткого действия (за исключением димипидамола длительного действия в комбинации с аспирином)
- **Периферические α -блокаторы:** доксазозин, празозин, теразозин
- **α -агонисты центрального действия:** клонидин, гуанабен, гуанфацин, метилдопа, резерпин более 0,1 мг/дл
- Нифедипин короткого действия
- **Антидепрессанты (моно- и в комбинации):** амитриптилин, амоксапин, кломипрамин, дезипрамин, доксерпин более 6 мг/сут, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, протриптилин, тримипрамин
- **При синкопе (обмороке) применение следующих препаратов:** ингибиторы ацетилхолинэстеразы, периферические α_1 -адреноблокаторы, доксазозин, празозин, теразозин, трициклические антидепрессанты, хлорпромазин, тиоридазин, оланзапин

- STOPP/START критерии
- **Селективные α -адреноблокаторы** при симптоматической ортостатической гипотензии и синкопе при мочеиспускании
- **Вазодилататоры** могут вызвать гипотензию, повысить риск синкопе и падений у пациентов с постуральной (ортостатической) гипотензией (рецидивирующим падением систолического АД более 20 мм рт. ст.). Прекратить использование, если пациент падал в течение последних 3 месяцев
- **Антипсихотики** длительно (более 1 месяца) как снотворное (риск дезориентации, гипотензии, экстрапирамидных побочных эффектов, падений)
- **Длительное использование опиатов** у пациентов с повторяющимися падениями (риск сонливости, постуральной гипотензии, головокружений)
- «Светофорную» классификацию лекарственных средств, повышающих риск падений
- **Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина:** сертралин, циталопрам, пароксетин, флуоксетин
- **Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина + их комбинации:** венлафаксин, дулоксетин
- **Трициклические антидепрессанты и некоторые другие:** амитриптилин, дозулепин, имипрамин, доксепин, кломипрамин, лофепрамин, нортриптилин, тримипрамин
- **Противопаркинсонические средства:** леводопа+бенсеразид, перголид
- **Агонисты дофаминовых рецепторов:** ропинирол, прамипексол
- **Ингибиторы моноаминоксидазы В:** селегелин
- **α -адреноблокаторы:** доксазозин, индорамин, празозин, тамсулозин, теразозин, алфлузозин
- **α_2 -агонисты центрального действия:** клонидин, моксонидин
- **Лекарственные препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы:** ателолол, лизиноприл, метилдопа
- **Тиазидные диуретики:** бендрофлуметиазид, хлорталидон, метолазон
- **Петлевые диуретики:** фуросемид, буметанид
- **Блокаторы ангиотензиновых рецепторов:** лозартан, кандесартан, валсартан, ирбесартан, олмесартан, телмисартан, эпросартан
- **Адреноблокаторы:** ателолол, соталол, бисопролол, метопролол, пропранолол, карведилол, тимолол (глазные капли)

- **Антиангинальные средства:** нитроглицерин, изосорбид минонитрат, нитроглицерин
- **Блокаторы медленных кальциевых каналов дигидропиридиновые:** амлодипин, фелодипин, нифедипин, лерканидипин
- **Блокаторы медленных кальциевых каналов недигидропиридиновые:** дилтиазем, верапамил.
- Изучение клинико-лабораторных данных для выявления потенциальных причин ортостатической гипотензии

Данный пункт включает в себя анализ ЭКГ и лабораторных исследований [33]. Для изучения причин развития ОГ необходим следующий минимальный объем исследований: общий анализ крови (для исключения анемии и воспалительных изменений); биохимический анализ крови (натрий, калий, хлор, бикарбонаты, креатинин и глюкоза натощак) для выявления наличия гипо- и гипернатриемии, гипо- и гиперкалиемии, нарушений кислотно-основного равновесия, гиповолемии, нарушения функции почек или наличия сахарного диабета; тиреотропный гормон (функция щитовидной железы); анализ крови на витамин В₁₂ и метилмалоновую кислоту (дефицит витамина В₁₂). Дополнительные лабораторные тесты для дифференциальной диагностики не-НОГ и НОГ включают исследование альбумина, ферментов печени, неврологических антител (паранеопластическая панель), электрофорез белков сыворотки крови и мочи [33].

Лечение ОГ

В случае развития острой ненейрогенной ОГ основные усилия требуется направить на установление важнейшего этиологического фактора (факторов) и устранение потенциально обратимых причин (прием определенных лекарственных препаратов, снижение объема циркулирующей крови, анемия, острое нарушение сердечного ритма, острая сердечная недостаточность и др.) [34], при этом наиболее частой причиной является именно медикаментозная терапия, что влечет за собой необходимость коррекции последней. При нейрогенной ОГ (а это зачастую лица пожилого возраста) больные нередко по поводу коморбидной патологии принимают лекарственные препараты, способные ухудшить течение ОГ, поэтому критический анализ проводимой медикаментозной терапии (с возможной коррекцией) важен и у этих пациентов [33].

Кроме того, на этапе дифференциальной диагностики нейрогенной и ненейрогенной ОГ применение такого простого критерия, как оценка динамики ЧСС при переходе в вертикальное положение в первые 3 минуты (увеличение ЧСС <15 в минуту в большинстве случаев свидетельствует в пользу нейрогенной ОГ, а прирост ЧСС >15 в минуту характерен для ненейрогенной ОГ), не может быть использовано в случае приема больным таких препаратов, как β -блокаторы, α -блокаторы, ритм-урежающие антагонисты кальция [33], а следовательно, требуется обязательная начальная оценка проводимой лекарственной терапии. Поэтому следует согласиться с мнением экспертов Консенсуса по ведению ОГ и ассоциированной горизонтальной гипертонии (2017) [33] и рядом других авторов [5, 35–37], что стратегия лечения ОГ предусматривает прежде всего (1) критический обзор принимаемой медикаментозной терапии (и при необходимости — ее коррекцию), (2) использование немедикаментозных вмешательств и (3) в случае отсутствия желаемого ответа при симптомной ОГ — назначение специфических лекарственных средств, направленных на поддержание достаточного уровня АД в положении стоя и, что более важно, — предупреждение важнейших симптомов ОГ. В графическом выражении этот подход может быть представлен в виде пошагового алгоритма (рисунок 1).

Таким образом, уменьшение дозы, отмена (если применимо) препарата, способного спровоцировать ОГ или ухудшить ее течение, либо возможный перенос времени приема на ночь, либо замена препарата на иной являются важнейшим

Рисунок 1. Схема пошаговой терапии нейрогенной ортостатической гипотензии (ОГ)

Цитируется по CH Gibbons et al. [33] с дополнениями

ШАГ 1

Тщательный анализ текущей медикаментозной терапии

Отмена, снижение дозы лекарственных препаратов, способных спровоцировать или ухудшить течение ОГ, или их замена

ШАГ 2

Нефармакологические вмешательства (образ жизни, физические контрмеры)

Жидкостный, солевой режим, отказ от алкоголя, обильных порций пищи, абдоминальный бандаж/компрессионный трикотаж, физические упражнения, физические контрмеры и др.

начальным этапом ведения больных с ОГ. Немалую часть подобных препаратов врачи общей практики или кардиологи применяют на повседневной основе. Например, ортостатическая тахикардия на фоне ОГ может наводить на мысль о наличии гиповолемического состояния как следствия приема диуретиков, поэтому целесообразно рассмотреть вопрос о коррекции диуретической терапии. β -блокаторы, обладающие свойством блокировать α -1 рецепторы (такие, как карведилол), по причине суммирования отрицательного хронотропного эффекта и нарушения периферической вазоконстрикции, в большей степени ухудшают течение ОГ по сравнению с чистыми β -блокаторами [5]. При необходимости урежения синусового ритма в качестве альтернативы может быть рассмотрен ивабрадин, с антиангинальной целью — триметазидин. В определенных ситуациях, как, например, вазоспастическая стенокардия, при которой антагонисты кальция являются препаратом выбора, разумна замена дигидропиридинов на короткодействующие верапамил или дилтиазем, по причине меньшего вазодилатирующего эффекта последних, а кроме того, возможности обеспечить дневной период свободным от действия данной группы препаратов (когда максимально проявляется симптоматика ОГ). Подобно этому, целесообразно избегать назначение нитратов в дневные часы и ограничиться их приемом на ночь. По возможности следует отказаться от терапии α -блокаторами в качестве антигипертензивных средств (в пользу иных групп препаратов, например, ИАПФ или БРА), а у больных с доброкачественной гипертрофией предстательной железы предпочтение следует отдать ингибиторам 5- α -редуктазы (например, тамсулазону) вместо α -блокаторов [5].

ШАГ 3

Специфические фармакологические вмешательства в виде монотерапии

Мидодрин, дроксидопа, флудрокортисон, пиридостигмин и др.

ШАГ 4

Комбинированная терапия специфическими средствами

При недостаточном ответе

Немедикаментозные вмешательства

Предложен целый ряд вмешательств нефармакологического ряда, направленных на снижение риска развития клинических проявлений ОГ:

1. Пациентам рекомендуется **медленный подъем** во время вертикализации (в одном из исследований у пожилых пациентов это приводило к сглаживанию падения АД в ближайшие 15 секунд на 5,9%) [38].
2. **Адекватный прием жидкости** (при отсутствии противопоказаний — до 2–3 л в сутки), поскольку у многих пациентов с ОГ, особенно в пожилом возрасте, отмечается дефицит ОЦК в силу нередкого ограничения питьевого режима по сопутствующим показаниям (например, аденома предстательной железы, дисфункции мочевого пузыря) либо повышенной потери воды в жаркое время года; дополнительным мероприятием может быть быстрый («болюсный») прием внутрь до 500 мл воды (некоторыми авторами рекомендуется отдавать предпочтение холодной воде) в течение 3–5 минут, что способно быстро повысить уровень систолического АД до 30 мм рт. ст. при сохранении эффекта до 1 часа [33]. Имеются данные, что любые другие напитки, кроме чистой воды, уступают по эффективности последней [5, 33, 39].
3. При отсутствии признаков застойной сердечной недостаточности показано **увеличение суточного потребления хлорида натрия** (больным может быть рекомендовано добавление в пищу 1–2 чайных ложки соли в сутки). При этом адекватность потребления соли может быть оценена по 24-часовой экскреции натрия с мочой (должна быть выше 150 мЭкв/сут) при условии стабильного состояния и без диуретиков [5, 33, 39].
4. **Физические тренировки**. Явления детренированности очень быстро развиваются у постельных и госпитализированных больных, у лиц с гиподинамией, и это утяжеляет клинические проявления ОГ. Поэтому упражнения, направленные на укрепление мышц нижней половины тела, а также легкие и умеренные аэробные физические нагрузки настоятельно рекомендуется включать в схему терапии больных с ОГ. При этом наиболее целесообразно прибегать к тем видам упражнений, которые сводят к минимуму ортостатический фактор: устройства по типу лежачего велосипеда, гребного тренажера, водные упражнения. В то же время такие варианты тренировок, как ходьба на тредмиле, бег, у части больных несут в себе риск падений

вследствие ОГ [5, 33]. Кроме того, интенсивные тренировки могут транзиторно усиливать симптомы ОГ вследствие повышения температуры тела с последующей периферической вазодилатацией [5, 33]. Именно поэтому требуется адекватная гидратация организма перед выполнением физических упражнений [33].

5. **Избегать ситуаций, приводящих к повышению температуры тела.** Повышение температуры тела обуславливает периферическую вазодилатацию и, следовательно, усиливает симптоматику ОГ. В связи с этим больным с ОГ *не рекомендуются* высокоинтенсивные физические тренировки, особенно в условиях высокой температуры и влажности окружающего воздуха, прием горячих ванн, горячего душа, посещение сауны. Простым средством обеспечения безопасности может быть использование душевого стульчика [33].
6. **Сон с приподнятым головным концом.** Приподнятое положение головного конца кровати (на 15–23 см выше ножного конца) уменьшает горизонтальную гипертензию и тем самым препятствует развитию прессорного диуреза, никтурии и уменьшению ОЦК в ночное время. Кроме того, умеренное воздействие гравитации обеспечивает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и поддерживает более высокий уровень АД в утренние часы, что в конечном итоге приводит к меньшей выраженности симптомов ОГ. Следует добавить, что простое использование большего количества подушек недостаточно для получения желаемого эффекта [33, 39]. Дневной сон у больных с ОГ предпочтительнее в кресле.
7. **Использование абдоминального бандажа и компрессионного трикотажа.** Поскольку максимальное депонирование крови происходит в спланхномезентериальном венозном русле, то наиболее эффективно применение абдоминального бандажа с уровнем компрессии 20–40 мм рт. ст. (особенно в виде автоматизированных надувных устройств с поддержанием давления 40 мм рт. ст.). Менее выражено положительное действие компрессионного трикотажа с захватом верхних отделов бедра и совсем лишены лечебных свойств компрессионные чулки на уровне голени [5, 33, 39, 40]. Важнейшим препятствием для широкого применения данной методики оказывается низкая приверженность к терапии.
8. **Прием пищи.** Больным с ОГ рекомендуется избегать обильного приема пищи, которая способствует появлению постпрандиальной гипотонии. Разумной альтернативой является дробное питание малыми порциями. Кроме того,

желательно уменьшить содержание углеводов и жиров, а также отказаться от приема горячей пищи и алкоголя. Напротив, симптомы постпрандиальной гипотонии могут быть уменьшены при помощи кофеина или акарбозы [33, 39].

9. Физические контрмеры. Включают в себя такие маневры, как скрещивание ног в вертикальном положении, наклоны вперед, полуприседания, напряжение мышц бедра и ягодиц, хождение с тростью, использование треножных стульев [34, 37].

Однако, несмотря на многообразие немедикаментозных подходов при ОГ, у большинства больных их эффективность может оказаться достаточной лишь при легких формах заболевания. В случаях умеренных и тяжелых форм ОГ обычно требуется подключение специфической медикаментозной терапии [34].

Таблица 4. Краткая характеристика важнейших препаратов для лечения нейрогенной ОГ

Цитируется по WP Cheshire, 2019 [41]

Препарат	Уровень доказ.	Одобрение FDA для нОГ	Стандартная доза
Мидодрин	1A	Да	5–10 мг 3 раза в день
Дроксидопа	1A	Да	100–600 мг 3 раза в день
Флудрокортизон	1B	Нет	0,05–0,2 мг 1 раз в день

Медикаментозная терапия ОГ

Показанием для назначения специфических медикаментозных средств обычно являются умеренные и тяжелые формы симптомной ОГ, не отвечающие адекватным образом на немедикаментозные вмешательства.

Среди лекарственных средств, доступных для лечения нейрогенной ОГ, длительное время в качестве препаратов 1-го ряда рассматривались флудрокортизон и мидодрин, и лишь недавно этот список был дополнен дроксидопой. Только два из этих препаратов одобрены FDA (мидодрин и дроксидопа) [5, 33, 41]. К средствам 2-го ряда относятся пиридостигмин, атомекситин, йохимбине, десмопрессин и ряд других. Важнейшие характеристики используемых для лечения ОГ препаратов представлены в таблице 4 [41]. К сожалению, до сих пор нам неизвестно влияние используемых медикаментов на прогноз.

Механизм действия	Физиологический эффект	Потенциальные побочные эффекты
Агонист α -1-адренорецепторов	Периферическая вазоконстрикция	Парестезия кожи скальпа, пилоэрекция («гусиная кожа»), задержка мочи, гипертония
Предшественник норэпинефрина	Периферическая вазоконстрикция	Горизонтальная АГ, головная боль, головокружение, тошнота
<ol style="list-style-type: none"> 1. Увеличение реабсорбции Na 2. Увеличение чувствительности α-1-рецепторов 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Увеличение ОЦК 2. Периферическая вазоконстрикция 	Гипокалиемия, отек лодыжек, обострение застойной сердечной недостаточности, подавление функции надпочечников, горизонтальная АГ

Таблица 4. Продолжение

Препарат	Уровень доказ.	Одобрение FDA для нОГ	Стандартная доза
Пиридостигмин	1B	Нет	30–120 мг 2–3 раза в день
Йохимбин	1B	Нет	5,4 мг 3 раза в день
Атомекситин	1B	Нет	18 мг 1 раз в день

Характеристика отдельных препаратов для лечения ОГ

Мидодрин. Является пролекарством, метаболит которого, десглимидодрин, обладает α -1-адренергической активностью и вызывает периферическую вазоконстрикцию (артериолярную и венозную). Плазменный уровень достигает своего пика через 1–2 часа после приема внутрь, продолжительность лечебного действия достигает 4–5 часов [5, 41]. Доказательная база включает в себя 3 рандомизированных исследования, все с положительным результатом. В одном из них у лиц с умеренной и тяжелой формами ОГ мидодрин в дозе 10 мг 3 раза в сутки приводил к повышению систолического АД в положении стоя на 22 мм рт. ст., параллельно с улучшением симптоматики. В 3-м исследовании время до достижения синкопального или почти синкопального состояния во время тилт-теста через 1 час после приема препарата составляло в среднем 27 минут против 18 минут в группе плацебо.

Механизм действия	Физиологический эффект	Потенциальные обочные эффекты
Ингибитор холин-эстеразы, усиливает симпатическую ганглионарную трансмиссию	Периферическая вазоконстрикция в положении стоя	Тошнота, диарея, учащение мочеиспускания, снижает горизонтальную АГ
Антагонист α -2-адренорецепторов	Периферическая вазоконстрикция	Сердцебиение, лабильное АД, потливость, бессонница, горизонтальная АГ
Ингибитор обратного захвата норэпинефрина, увеличивает содержание норэпинефрина в синаптической щели	Периферическая вазоконстрикция	Тошнота, сухость во рту, снижение аппетита, склонность к суициду, горизонтальная АГ

Мидодрин способен ухудшить течение нейрогенной горизонтальной гипертонии, в связи с чем пациенту следует воздержаться от положения лежа в ближайшие 4–5 часов после приема препарата. По этой же причине не рекомендуется назначение мидодрина менее чем за 4–5 часов до сна. Если больной привык к дневному сну, то рационально пропустить дневную дозу препарата либо отдать предпочтение сну с приподнятым головным концом (можно в кресле). Другими частыми побочными эффектами являются пилоэрекция (эффект «гусиной кожи»), парестезии кожи в области скальпа, задержка мочи. Противопоказан у пациентов с тяжелой органической сердечной патологией, почечной недостаточностью, задержкой мочи, феохромоцитомой, тиреотоксикозом, у больных с выраженной горизонтальной гипертонией.

Выпускается в таблетках по 2,5 мг, 5 мг и 10 мг. Обычно назначается 3 раза в день в разовой дозе по 2,5–10 мг (путем титрования) с интервалом 4 часа (например, в 8, 12 и 16 часов).

Дроксидопа. Пролекарство, синтетический предшественник норэпинефрина. Достигает плазменного пика через 2–3 часа, период полувыведения составляет также 2–3 часа. Специфический механизм, посредством которого дроксидопа повышает АД, полностью не изучен. Предложено по меньшей мере 3 возможных механизма действия препарата: (1) проникая через гематоэнцефалический барьер, может восстанавливать запасы норэпинефрина в центральных норадренергических нейронах, тем самым увеличивая симпатическую импульсацию; (2) после захвата периферическими постганглионарными симпатическими волокнами может высвобождаться в полость синаптической щели и активировать нейроны в ответ на разгрузку барорецепторов во время ортостатического стресса; (3) дроксидопа может захватываться ненейрональными тканями (желудка, почек, печени), превращаться в норэпинефрин с последующим выделением в кровотока, после чего повышающийся уровень циркулирующего норэпинефрина оказывает прессорный эффект на уровне нейроваскулярных соединений, приводя к периферической артериальной и венозной вазоконстрикции [41].

Препарат получил одобрение FDA после 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований при нейрогенной ОГ на фоне болезни Паркинсона, множественной системной атрофии, чистой автономной недостаточности и недиабетической автономной нейропатии, убедительно продемонстрировавших как симптомное, так и гемодинамическое улучшение, но пока не зарегистрирован в Российской Федерации. В одном из исследований дроксидопа в дозе 100–600 мг 3 раза в день (средняя доза 430 мг, максимальная доза 600 мг 3 раза в день требовалась у 37% субъектов) эффективно улучшала симптоматику и приводила к увеличению систолического АД в положении стоя на 11 мм рт. ст. против 3 мм рт. ст. в группе плацебо. Горизонтальная гипертония зарегистрирована у 4,9% больных в группе дроксидопы по сравнению с 2,5% в группе плацебо. Эффективен в лечении редкой наследственно патологии — дефиците допамин-β-гидроксилазы.

Ингибиторы допа-декарбоксилазы (такие как карбидопа), широко используемые для лечения болезни Паркинсона, блокируют периферическое декарбоксилирование дроксидопы и тем самым снижают прессорный эффект препарата, в связи с чем при их совместном применении требуется коррекция дозы дроксидопы в сторону увеличения.

Суммарный анализ данных трех исследований показал, что дроксидопа является эффективным и хорошо переносимым средством лечения ОГ у больных с первичными автономными заболеваниями. Повышение систолического АД в положении стоя составило 11,5 мм рт. ст. против 4,8 мм рт. ст. в группе плацебо, при отчетливом улучшении симптоматики. Наиболее частым серьезным нежелательным явлением явилось обострение нейрогенной горизонтальной гипертонии (neurogenic supine hypertension). Повышение систолического АД в положении лежа >160 мм рт. ст. выявлено у 28,9% в группе дроксидопы против 24,1% в группе плацебо; увеличение систолического АД в горизонтальном положении >180 мм рт. ст. зарегистрировано соответственно у 7,9% и 4,6%. Ни один из этих случаев не привел к возникновению связанных с гипертонией летальных событий или поражения органов-мишеней (длительность наблюдения достигала 12 месяцев). Другие нежелательные явления носили главным образом легкий характер и включали в себя головную боль, головокружение и тошноту [41].

Дроксидопа выпускается в капсулах по 100, 200 и 300 мг, начальная доза составляет 100 мг 3 раза в сутки, независимо от приема пищи, максимальная — 600 мг 3 раза в сутки. Не рекомендуется назначать менее чем за 3 часа до сна, целесообразно приподнятое положение головного конца кровати во время сна (для снижения риска горизонтальной гипертонии).

Флудрокортизон. Представляет собой синтетический аналог минералокортикоида альдостерона. Уменьшает проявления ОГ посредством увеличения почечной реабсорбции натрия и воды и увеличения ОЦК. Повышение внутрисосудистого объема носит транзиторный характер и в течение нескольких дней объем плазмы возвращается к исходному уровню. Однако клиническая эффективность сохраняется благодаря повышению чувствительности α -1-адренорецепторов периферических сосудов к циркулирующим катехоламинам [41].

Доказательная база включает в себя несколько небольших исследований. На протяжении многих лет используется в клинической практике для лечения ОГ. Следует тщательно взвешивать потенциальные риск и пользу, особенно при использовании высоких доз, поскольку флудрокортизон способен ухудшить течение горизонтальной гипертонии и не показан у лиц, не переносящих задержку жидкости (прежде всего — при наличии застойной сердечной недостаточности).

Не всегда флудрокортизон обладает достаточной эффективностью и хорошей переносимостью. В одном из ретроспективных исследований, включавшем 1767 пациентов, принимавших флудрокортизон по поводу ОГ, частота отмены препарата составила 27%. Справедливости ради следует отметить, что в том же исследовании частота отмены мидодрина была ненамного меньше (25%) [42]. Примерно у половины пациентов, принимающих флудрокортизон, развивается гипокалиемия, которая может быть скорректирована назначением пероральных препаратов калия. Одной из ожидаемых побочных реакций являются отеки лодыжек. Высокие дозы флудрокортизона несут в себе потенциальный риск угнетения гипоталамо-питуитарной оси и развития глюкокортикоидоподобных побочных явлений [5].

В одном из ретроспективных исследований частота всех видов госпитализаций на фоне приема флудрокортизона оказалась выше по сравнению с мидодрином, особенно по поводу сердечной недостаточности [43]. В другом небольшом перекрестном исследовании II фазы, напротив, флудрокортизон проявил эффективность в лечении ОГ при болезни Паркинсона, в отличие от пиридостигмина бромида [44].

Пиридостигмин. Относится к препаратам второго ряда. Улучшает автономную холинергическую симпатическую ганглионарную трансмиссию посредством ингибирования ацетилхолинэстеразы в синаптической щели. Его эффективность при ОГ объясняется способностью усиливать симпатический ганглионарный ответ на ортостатический стресс в вертикальном положении (вследствие разгрузки артериального барорефлекса). При этом повышение ортостатической толерантности происходит без усиления симпатической активности в покое или горизонтальном положении [39, 41].

Доказательная база считается слабой, препарат большей частью уступал иным препаратам сравнения [39] или даже не превосходил плацебо [44], хотя имеются исследования о сопоставимой эффективности пиридостигмина и мидодрина, а также их комбинации [45]. Недавно опубликованы результаты пилотного перекрестного исследования, в котором комбинация разового приема пиридостигмина (60 мг) + атомoksetина (18 мг) у больных с ОГ оказалась по эффективности выше, чем плацебо или назначение монотерапии отдельных компонентов [46]. Переносимость пиридостигмина расценивается как очень

хорошая. Для данного препарата не является противопоказанием сердечная недостаточность, он не влияет на течение нейрогенной горизонтальной гипертензии [39]. Среди наиболее частых нежелательных явлений фигурируют тошнота, диарея и учащенное мочеиспускание. Противопоказан при механической интестинальной или мочевыводящей обструкции, бронхиальной астме.

Йохимбин. Представляет собой индоловый алкалоид, который блокирует α -2-адренорецепторы с высокой аффинностью и α -1-адренорецепторы с низкой аффинностью. Первый эффект приводит к увеличению высвобождения норэпинефрина из симпатических нервных волокон, что обуславливает вазоконстрикцию, второй — при высоких дозах препарата — способен вызвать вазодилатацию [42]. В одном из исследований, включавшем в себя 31 пациента с нОГ и сравнивающим эффективность йохимбина (в дозе 4,4 мг) и пиридостигмина (60 мг), только йохимбин и его комбинация с пиридостигмином значительно повышали уровень диастолического АД в положении стоя по сравнению с плацебо [47]. В ряде других исследований результат для йохимбина оказался отрицательным. В целом рекомендации по применению йохимбина при ОГ носят слабый характер в силу очень низкого и непостоянного уровня доказательств [39, 41].

Атомоксетин. Препарат 2-го ряда. Представляет собой селективный ингибитор транспортера норэпинефрина, вследствие чего возрастает содержание норэпинефрина в синаптической щели. В одном из рандомизированных исследований у больных с нОГ атомоксетин повышал уровень систолического АД как в положении сидя, так и в положении стоя по сравнению с плацебо среди лиц с множественной системной атрофией [48], в другом (рандомизированном, перекрестном) атомоксетин оказался более эффективным по сравнению с пиридостигмином [49]. В перекрестном исследовании Okamoto et al. (2012) продемонстрирована эффективность комбинации атомоксетина и йохимбина, но не отдельных компонентов, по сравнению с плацебо при нОГ [51]. Недавно опубликованы результаты пилотного перекрестного исследования, в котором комбинация разового приема пиридостигмина (60 мг) + атомоксетина (18 мг) у больных с ОГ оказалась по эффективности выше, чем плацебо или назначение монотерапии отдельных компонентов [46]. Влияние на уровень АД в положении лежа неизвестно. Следует отметить, что FDA внесло предупреждение о повышенном риске суицидальных наклонностей среди лиц, принимающих атомоксетин.

Медикаментозная терапия при постпрандиальной гипотонии

Акарбоза. Ингибитор α -глюкозидазы акарбоза снижает высвобождение вазодилатирующих гастроинтестинальных гормонов посредством подавления α -глюкозидазы в тонкой кишке. Эффективность продемонстрирована в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с чистой автономной недостаточностью, болезнью Паркинсона и у больных с сахарным диабетом 2-го типа. При разовом назначении в дозе 50–100 мг препарат существенно уменьшал постпрандиальное снижение АД в сравнении с плацебо [39, 41]. Наиболее частые побочные реакции — метеоризм, диарея, боли в животе. Назначают в дозе 100 мг перед едой.

Октреотид. Синтетический аналог соматостатина, снижает проявления постпрандиальной гипотонии посредством уменьшения постпрандиальной гиперемии органов брюшной полости, индуцируемой гастроинтестинальными вазодилатирующими пептидами. Уровень доказательства — умеренный. В трех рандомизированных исследованиях зарегистрирован положительный эффект октреотида по уменьшению степени выраженности постпрандиальной гипотонии у лиц с автономной недостаточностью. Побочные реакции включают в себя диспептические нарушения, особенно тошноту, покраснение лица, гипергликемию. Данные по влиянию на горизонтальную гипертонию противоречивы. Противопоказан при сахарном диабете. Применяют по 1 мкг/кг подкожно 2 раза в день перед едой [39, 41].

Кофеин. В разовой дозе 250 мг перед едой продемонстрировал способность уменьшать проявления ОГ при автономной недостаточности, но уровень доказательства очень слабый [39].

Лечение сопутствующей нейрогенной горизонтальной гипертензии при ОГ

Проблема сопутствующей нейрогенной горизонтальной гипертензии (neurogenic supine hypertension) при автономной недостаточности настолько высока, что в 2018 году Международная группа американских и европейских экспертов по автономной недостаточности и Европейского общества по гипертензии опубликовала специальный Консенсус по определению, подходам к диагностике и клинической значимости этой сложной для практического ведения патологии [51]. Действительно, горизонтальная гипертензия выявляется примерно у 50% больных с нейрогенной ортостатической гипотензией, может носить тяжелый характер и длиться по несколько часов во время сна. Она принципиально отличается от эссенциальной АГ, т.к. большинство пациентов нормотензивны в положении сидя и могут иметь выраженную гипотензию в положении стоя (а следовательно, зачастую данная патология оказывается недиагностированной), существенно ухудшает прогноз и требует специальных подходов к терапии.

Согласно положению, принятому в 2018 г., у пациентов с доказанной нейрогенной ОГ нейрогенная горизонтальная гипертензия (supine hypertension) определяется как уровень АД после по меньшей мере 5-минутного нахождения лежа в покое: систолическое АД >140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД >90 мм рт. ст.

К важнейшим принципам терапии нейрогенной горизонтальной гипертензии у лиц с ОГ относятся:

- Комбинированная терапия ОГ и горизонтальной АГ: в период бодрствования лучше короткодействующие вазоконстрикторы — мидодрон или дроксидопа, но не флудрокортизон; перед сном предпочтительнее короткодействующие антигипертензивные средства: например, каптоприл, лозартан, эплеренон, пластырь с нитроглицерином, короткодействующие антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем и др.) — в расчете на окончание их действия к моменту пробуждения [5, 33, 52];
- Американские эксперты в рекомендациях 2017 г. рассматривают также возможность применения на ночь клонидина и гидралазина [33]; по мнению других авторов, центральных симпатолитиков лучше избегать, так же, как и α -блокаторов, диуретиков [52];

- При легких формах ОГ и тяжелой степени горизонтальной гипертензии — рассмотреть вопрос о применении пиридоستيрина или атомоксетина, обладающих меньшим влиянием (или его отсутствием) на уровень АД в положении лежа [52];
- Сон с приподнятым головным концом; в дневные часы лежачего положения лучше избегать, при желании подремать в дневное время суток — предпочтительнее использование кресла; при этом разумно обеденную дозу адренергических средств (мидодрина или дроксидопы) пропустить; при высоком риске падений в ночные часы — прикроватный стульчак;
- При отсутствии противопоказаний — болюсной прием 500 мл воды утром; ношение абдоминального бандажа и компрессионного трикотажа в дневные часы.

Заключение

ОГ — реальная, а не надуманная проблема, существенно влияющая на прогноз больных. Наиболее подвержены развитию ОГ лица пожилого возраста, особенно > 70 лет (в среднем — у каждого пятого-четвертого). Обследованию на ОГ подлежат лица пожилого возраста, с наличием жалоб на падения, синкопальные состояния, выраженную слабость, головокружение в вертикальном положении, больные с высокой вероятностью развития автономной недостаточности (болезнь Паркинсона, сахарный диабет с диабетической нейропатией и т.д.). У больных с нейрогенной ОГ часто (до 50%) развивается АГ в положении лежа, которая требует индивидуального подхода в подборе терапии, отличающегося от традиционного лечения АГ.

Литература

1. Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B. et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neutrally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011; 21 (2):69–72. doi:10.1007/s10286–011–0119–5.
2. Brignole M., Moya A., de Lange F.J. et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018; 39 (21): 1883–948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
4. Черняева М. С., Остроумова О. Д., Сычев Д. А. Лекарственно индуцированная ортостатическая гипотензия. *Клин. фармакол тер* 2018; 27(5):57–63. doi:10.32756/0869–5490–2018–5–57–63.
5. Mar PL, Raj SR. Orthostatic Hypotension for the cardiologist. *Curr Opin Cardiol.* 2018;33(1):66–72. doi:10.1097/HCO.0000000000000467.
6. Palma JA, Kaufmann H. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Neurogenic Orthostatic Hypotension. *Mov Disord Clin Pract.* 2017;4(3):298–308. doi:10.1002/mdc3.12478.
7. Gupta V., Lipsitz L.A. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *Am J Med.* 2007; 120(10):841–7. doi:10.1016/j.amjmed.2007.02.023.
8. Остроумова О. Д., Черняева М. С., Петрова М. М., Головина О. В. Ортостатическая гипотензия: определение, патофизиология, классификация, прогностические аспекты, диагностика и лечение. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(5):747–756. doi:10.20996/1819–6446–2018–14–5–747–756.

9. Goldstein DS, Robertson D, Esler M [et al.]. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med.* 2002; doi:137(9):753–63. 10.7326/0003-4819-137-9-200211050-00011.
10. Kanjwal K, George A, Figueredo VM [et al.]. Orthostatic hypotension: definition, diagnosis and management. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16(2):75–81. doi:10.2459/01.JCM.0000446386.01100.3.
11. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66 (7):848–60. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1084.
12. Fedorowski A, Melander O. Syndromes of ortostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med.* 2013;273(4):322–35. doi:10.1111/joim.12021.
13. Robertson D. The pathophysiology and diagnosis of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res.* 2008; 18 Suppl 1: 2–7. doi:10.1007/s10286-007-1004-0.
14. Goldstein DS, Sharabi Y. Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach. *Circulation.* 2009;119 (1):139–46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.805887.
15. Poon IO, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(2):173–8. doi:10.1111/j.1365-2710.2005.00629.x.
16. Fedorowski A, Engstrom G, Hedblad B, Melander O. Orthostatic hypotension predicts incidence of heart failure: the Malmö Preventive Project. *Am J Hypertens.* 2010;23(11):1209–15. doi:10.1038/ajh.2010.150.
17. Strogatz DS, Keenan NL, Barnett EM, Wagner EH. Correlates of postural hypotension in a community sample of elderly blacks and whites. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39 (6):562–6. doi:10.1111/j.1532-5415.1991.tb03593.x.

18. Shin C, Abbott RD, Lee H [et al.]. Prevalence and correlates of orthostatic hypotension in middleaged men and women in Korea: the Korean Health and Genome Study. *J Hum Hypertens*. 2004; 18 (10): 717–23. doi:10.1038/sj.jhh.1001732.
19. Krolewski AS, Warram JH, Cupples A [et al.]. Hypertension, orthostatic hypotension and the microvascular complications of diabetes. *J Chronic Dis*. 1985;38(4):319–26.
20. Ricci F, Fedorowski A. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J*. 2015;36:1609–17. doi:10.1093/eurheartj/ehv093.
21. Verwoert GC, Mattace-Raso FU, Hofman A [et al.]. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(10):1816–20. doi:10.1111/j.1532–5415.2008.01946.x.
22. Fedorowski A, Hedblad B, Melander O. Early postural blood pressure response and cause-specific mortality among middle-aged adults. *Eur J Epidemiol*. 2011; 26(7):537–46. doi:10.1007/s10654–011–9578–1.
23. Hossain M, Ooi WL, Lipsitz LA. Intra-individual postural blood pressure variability and stroke in elderly nursing home residents. *J Clin.Epidemiol*. 2001;54 (5):488–94.
24. Fedorowski A, Wahlstrand B, Hedblad B, Melander O. Systolic and diastolic component of orthostatic hypotension and cardiovascular events in hypertensive patients: the Captopril Prevention Project. *J Hypertens*. 2014;32(1):75–81. doi:10.1097/HJH.0b013e328365cd59.
25. Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ [et al.]. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987–1996. *Stroke*. 2000;31(10):2307–13. doi:10.1161/01.str.31.10.2307.

26. Fedorowski A, Hedblad B, Engström G [et al.]. Orthostatic hypotension and long-term incidence of atrial fibrillation: the Malmö Preventive Project. *J Intern Med.* 2010;268(4):383–9. doi:10.1111/j.1365–2796.2010.02261.x.
27. Fedorowski A, Burri P, Struck J [et al.]. Novel cardiovascular biomarkers in unexplained syncopal attacks: the SYSTEMA cohort. *J Intern Med.* 2013;273(4): 359–67. doi:10.1111/joim. 12043.
28. Fleg JL, Evans GW, Margolis KL [et al.]. Orthostatic Hypotension in the ACCORD Blood Pressure Trial: Prevalence, Incidence, and Prognostic Significance. *Hypertension.* 2016;68(4):888–95. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07474.
29. Van Hateren KJ, Kleefstra N, Blanker MH [et al.]. Orthostatic hypotension, diabetes, and falling in older patients: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract.* 2012;62 (603):696–702. doi:10.3399/bjgp12X656838.
30. Punchick B, Freud T, Press Y. The association between orthostatic hypotension and cognitive state among adults 65 years and older who underwent a comprehensive geriatric assessment. *Medicine.* 2016;95(29): e4264. doi:10.1097/MD.0000000000004264.
31. Frewen J, Finucane C, Savva GM [et al.]. Orthostatic hypotension is associated with lower cognitive performance in adults aged 50 plus with supine hypertension. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69 (7):879–85. doi:10.1093/Gerona/glt171.
32. Wolters FJ, Mattace-Raso FU, Koudstaal PJ [et al.]. Orthostatic Hypotension and the Long-Term Risk of Dementia: A Population-Based Study. *PLOS Med.* 2016; 13(10): e1002143. doi:10.1371/journal.pmed.1002143.
33. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I [et al.]. The recommendations of the consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of the neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol* 2017;264(8):1567–82. doi:10.1007/s00415–016–8375-x.

34. Ali A, Ali NS, Waqas N [et al.]. Management of Orthostatic Hypotension: A Literature Review. *Cureus*. 2018;10(8): e3166. doi:10.7759/cureus.3166.
35. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C [et al.]. Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1294–1309. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.079.
36. Joseph A, Wanono R, Flamant M [et al.]. Orthostatic hypotension: A review. *Nephrol Ther*. 2017;13 Suppl 1: S55–S67. doi:10.1016/j.nephro.2017.01.003.
37. Hale GM, Valdes J, Brenner M. The Treatment of Primary Orthostatic Hypotension. *Ann Pharmacother*. 2017;51(5):417–428. doi:10.1177/1060028016689264.
38. de Bruïne ES, Reijniere EM, Trappenburg MC [et al.]. Standing Up Slowly Antagonises Initial Blood Pressure Decrease in Older Adults with Orthostatic Hypotension. *Gerontology*. 2017;63(2):137–143. doi:10.1159/000450642.
39. Eschlböck S, Wenning G, Fanciulli A. Evidence-based treatment of neurogenic orthostatic hypotension and related symptoms. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(12):1567–1605. doi:10.1007/s00702-017-1791-y.
40. Okamoto LE, Diedrich A, Baudenbacher FJ [et al.]. Efficacy of Servo-Controlled Splanchnic Venous Compression in the Treatment of Orthostatic Hypotension: A Randomized Comparison With Midodrine. *Hypertension*. 2016;68(2):418–26. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07199.
41. Cheshire WP. Chemical pharmacotherapy for the treatment of orthostatic hypotension. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(2):187–199. doi:10.1080/14656566.2018.1543404.
42. Shibao C, Grijalva CG, Lipsitz LA [et al.]. Early discontinuation of treatment in patients with orthostatic hypotension. *Auton Neurosci*. 2013;177(2):291–6. doi:10.1016/j.autneu.2013.08.064.

43. Grijalva CG, Biaggioni I, Griffin MR [et al.]. Fludrocortisone Is Associated With a Higher Risk of All-Cause Hospitalizations Compared With Midodrine in Patients With Orthostatic Hypotension. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10). pii: e006848. doi:10.1161/JAHA.117.006848.
44. Schreglmann SR, Büchele F, Sommerauer M [et al.]. Pyridostigmine bromide versus fludrocortisone in the treatment of orthostatic hypotension in Parkinson's disease — a randomized controlled trial. *Eur J Neurol.* 2017;24(4):545–551. doi:10.1111/ene.13260.
45. Byun JI, Moon J, Kim DY [et al.]. Efficacy of single or combined midodrine and pyridostigmine in orthostatic hypotension. *Neurology.* 2017;89(10):1078–1086. doi:10.1212/WNL.0000000000004340.
46. Okamoto LE, Shibao CA, Gamboa A [et al.]. Synergistic Pressor Effect of Atomoxetine and Pyridostigmine in Patients With Neurogenic Orthostatic Hypotension. *Hypertension.* 2019;73(1):235–241. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11790.
47. Shibao C, Okamoto LE, Gamboa A [et al.]. Comparative efficacy of yohimbine against pyridostigmine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension.* 2010;56(5):847–51. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.154898.
48. Shibao C, Raj SR, Gamboa A [et al.]. Norepinephrine transporter blockade with atomoxetine induces hypertension in patients with impaired autonomic function. *Hypertension.* 2007;50(1):47–53. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089961.
49. Ramirez CE, Okamoto LE, Arnold AC [et al.]. Efficacy of atomoxetine versus midodrine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension.* 2014;64(6):1235–40. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04225.
50. Okamoto LE, Shibao C, Gamboa A [et al.]. Synergistic effect of norepinephrine transporter blockade and α -2 antagonism on blood pressure in autonomic failure. *Hypertension.* 2012;59(3):650–6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.184812.

51. Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I [et al.]. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS): Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clin Auton Res.* 2018;28(4):355–362. doi:10.1007/s10286-018-0529-8.

52. Biaggioni I. Orthostatic Hypotension in the Hypertensive Patient. *Am J Hypertens.* 2018;31(12):1255–1259. doi:10.1093/ajh/hpy089

7

Пациент с сердечно-сосудистым заболеванием и высоким риском желудочно-кишечных кровотечений: особенности тактики ведения и возможности гастропротекции

Е. И. Тарловская



Автор

Тарловская Екатерина Иосифовна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Важнейшим направлением современной кардиологии является первичная и вторичная профилактика развития сердечно-сосудистых осложнений. Одним из самых эффективных подходов к профилактике острых сердечно-сосудистых событий является применение антитромботической терапии при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы: практически у всех пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), заболеваниями периферических артерий (ЗПА), пациентов после ишемического инсульта, у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и другими показаниями для оральных антикоагулянтов (ОАК). Любой вариант антитромботической терапии повышает риск желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). В среднем отношение риска (ОР) ЖКК при приеме низких доз (≤ 100 мг) ацетилсалициловой кислоты (АСК) составляет 2,7 (2,0–3,6), при приеме клопидогрела или тиклопидина — 2,8 (1,9–4,2), при приеме оральных антикоагулянтов (ОАК) — 2,8 (2,1–3,7) [1, 2]. В исследовании, оценивавшем риск развития пептической язвы у 460 тыс. пациентов, принимающих аспирин или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), было показано, что он увеличен до 2,9 для аспирина и до 4,0 для НПВП по сравнению с контрольными пациентами [3]. Наибольший риск ЖКК наблюдается при комбинированном применении аспирина с другими лекарственными средствами: например, он возрастает в 7,4 раза при комбинации с клопидогрелом и в 5,3 раза — при сочетании с варфарином [4].

В целом частота ЖКК при приеме ОАК небольшая. В большом метаанализе, включившем 43 рандомизированных исследования и 166 289 пациентов, не было различий между неварфариновыми ОАК (НОАК) и обычными антикоагулянтами в риске сильного кровотечения (1,5% против 1,3% соответственно; ОР 0,98; 95% ДИ, 0,80–1,21), клинически значимого большого кровотечения (0,6% против 0,6% соответственно; ОР 0,93; 95% ДИ, 0,64–1,36), кровотечения из верхней части ЖКТ (1,5% против 1,6% соответственно; ОР 0,96; 95% ДИ, 0,77–1,20) или из нижних отделов желудочно-кишечного тракта (1,0% против 1,0% соответственно, ОР 0,88; 95% ДИ 0,67–1,15) [5]. Дабигатран в сравнении с варфарином (2,0% против 1,4%; ОР 1,27; 95% ДИ 1,04–1,55) и ривароксабан в сравнении с варфарином (1,7% против 1,3%; ОР 1,40; 95% ДИ 1,15–1,70) были связаны с повышенными шансами основных ЖКК по сравнению с обычной антикоагуляцией, в то время как для апиксабана (0,6% против 0,7%; ОР 0,81; 95% ДИ 0,64–1,02) или эдоксабана различий не выявлено (1,9% против 1,6%; ОР 0,93; 95% ДИ, 0,78–1,11).

В отличие от данных РКИ, данные наблюдательных исследований показывают, что риск ЖКК и последующих осложнений значительно ниже для пациентов на НОАК, чем для пациентов на варфарине. При сравнении 803 пациентов на НОАК и 6263 на варфарине было найдено, что 158 пациентов, принимавших варфарин, имели ЖКК (2,5%) по сравнению только с 5 пациентами (0,6%), получавшими НОАК (ОШ 4,13; ДИ 95%: 1,69–10,09). Переливание крови при ЖКК было значительно чаще у пациентов, принимавших варфарин, чем НОАК (64,6% против 20%, $p = 0,04$). В течение 90 дней после госпитализации по поводу ЖКК 12 пациентов (7,6%) умерли в группе варфарина, в то время как в группе НОАК смертельных случаев не было [6].

Эксперты считают, что риск ЖКК у больных с ССЗ в большей степени зависит от конкретной клинической ситуации. Самый высокий риск ЖКК (ОР = 5,21) наблюдается у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и фибрилляцией предсердий (ФП), которые вынуждены принимать ОАК и 1–2 антитромбоцитарных препарата. Несколько ниже риск ЖКК (ОР = 1,59) у пациентов, получающих ОАК по поводу тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии. Не повышен риск ЖКК пациентов, получающих ОАК после ортопедических операций, но у пациентов с неклапанной ФП, получающих ОАК, наблюдается небольшое повышение риска, особенно у пациентов старше 75 лет [1]. Например, в последнем метаанализе наблюдательных исследований, включившем 20 исследований и более 428 030 пациентов в возрасте ≥ 75 лет, был показан более высокий риск ЖКК (9 исследований, ОР — 1,46 (95% ДИ 1,31–1,63) с НОАК, чем с варфарином [7].

Согласно клиническим данным, ЖКК, которые возникают как осложнение терапии ОАК, обычно не вызывают смерти или постоянной серьезной инвалидности, и выбор ОАК должен быть в основном обусловлен соображениями предотвращения инсульта. В сущности, метка «высокий риск ЖКК» неточна. Например, пациенты с ЖКК, связанными с *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), могут больше не подвергаться высокому риску кровотечения после того, как инфекция была искоренена [9].

Несколько более высокий риск ЖКК при приеме НОАК в сравнении с варфарином у пациентов старше 75 лет объясняют особенностями фармакокинетики

препаратов. Варфарин обладает более чем 99% биодоступностью, а неабсорбированный варфарин неактивен. Все НОАК частично выводятся из организма в фекалиях в виде активного лекарственного средства, даже дабигатран, несмотря на то что является пролекарством. Активный НОАК в кишечнике может усугубить кровотечение из уже имеющихся поверхностных поражений слизистой. Такие поражения чаще встречаются у пожилых людей, что объясняет большую частоту ЖКК у пациентов старше 75 лет [10]. Само старение увеличивает вероятность травмы и осложнения со стороны ЖКТ. В одном из исследований у пациентов в возрасте до 60 лет, 70–79 лет и тех, кто старше 80 лет, частота осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ на 1000 пациентов мужского пола составляла 20, 90 и 150 соответственно. Применение аспирина увеличило эти показатели осложнений ЖКТ в каждой возрастной группе в 2 раза. Это объясняется тем, что у пациентов старше 70 лет наблюдаются заметные структурные и функциональные отклонения в слизистой оболочке желудка («старческая гастропатия») по сравнению со слизистой оболочкой желудка более молодых людей. У стареющей слизистой оболочки желудка нарушается защита, повышается восприимчивость к травмам с помощью различных вредных агентов, таких как аспирин, другие НПВП и этанол, а также задерживается и ухудшается заживление повреждений [11].

Но, с другой стороны, ЖКК может оказаться даже полезным, так как помогает диагностировать онкологические заболевания кишечника. Известно, что вероятность выявления рака ЖКТ почти в 13 раз выше у пациентов, получавших НОАК с возникшими на этом фоне кровотечениями соответствующей локализации [12]. Эта тенденция очень актуальна, так как в целом пациенты с различными заболеваниями ЖКТ имеют повышенный риск развития ФП. Заболевания печени и ЖКТ могут способствовать повышению риска развития ФП с помощью различных механизмов, включая вегетативную модуляцию и воспаление. И наоборот, ФП и лечение ФП абляцией, антиаритмическими препаратами и антикоагулянтами могут влиять на развитие желудочно-кишечных и печеночных осложнений и заболеваний [11]. Желудочно-кишечные злокачественные новообразования, включая колоректальный рак и рак пищевода, были связаны с повышенным риском ФП в нескольких исследованиях случай–контроль. В одном исследовании пациенты с колоректальным раком имели в 2 раза больший риск развития ФП по сравнению с пациентами без рака [13]. В датском популяционном

исследовании случай–контроль наблюдали более высокую распространенность ФП у пациентов с колоректальным раком (отношение шансов (ОШ) 11,8), но эта повышенная распространенность была ограничена первыми 90 днями после постановки диагноза рака, предполагается, что хирургическое лечение рака может в значительной степени стимулировать ассоциацию [14].

Патогенез ЖКК, связанного с ОАК, складывается из системного и локального антикоагулянтного эффекта. Локальный эффект обусловлен неполным всасыванием НОАК, прямым повреждающим эффектом винной кислоты в составе дабигатрана, а также с возможным ингибированием заживления повреждений слизистой оболочки кишечника [1]. Но в любом случае ОАК скорее «выявляют» уже существующие дефекты слизистой ЖКТ, как верхних, так и нижних отделов.

В то время как лечение пациентов с верхними ЖКК намного проще, пациенты с нижними ЖКК имеют много диагностических и терапевтических проблем. Существует дефицит данных о характеристиках, ведении и клинических результатах у пациентов с острым нижним ЖКК при антикоагулянтной терапии, особенно у пациентов с НОАК. Эти пациенты, как правило, старше и имеют больше сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на ведение и клинический исход [15]. В одном из исследований из 587 пациентов, госпитализированных с ЖКК, 7,3% получали НОАК, а 11,6% — варфарин со средним возрастом $75,9 \pm 9,5$ и $77,1 \pm 7,9$ года соответственно. Место кровотечения находилось в тонкой кишке чаще у пациентов, получающих варфарин — 6/68 (8,8%), в сравнении с пациентами, получающими НОАК — 2/43 (4,6%). Причины кровотечения не различались между двумя группами, за исключением сосудистых эктазий (8/43 против 6/68, $p = 0,010$) и полипов/неоплазии (13/43 против 8/68, $p = 0,025$), которые чаще были причиной кровотечений в группе НОАК. В то время как эндоскопический гемостаз был более необходим у пациентов с НОАК (17/43 против 14/68, $P = 0,049$), им требовалось меньше дней госпитализации ($4,5 \pm 3,6$ против $6,1 \pm 4,2$, $P = 0,032$). Это объясняют тем, что НОАК имеют короткий период полувыведения и обычно прекращение лечения приводит к быстрому восстановлению коагуляционной функции в течение 12–24 часов. Более высокая частота эндоскопического гемостаза у пациентов с НОАК, вероятно, связана с более высокой частотой полипозных поражений как причины кровотечения, когда обычно применяется эндоскопический гемостаз. Потребности в переливании крови и других

вмешательствах (эмболизация и/или хирургическое вмешательство), рецидивы кровотечения и смертность не различались между двумя группами [15].

Риск кровотечений, связанный с приемом ОАК, рутинно оценивается с помощью показателя HAS-BLED, при уровне которого ≥ 3 баллов риск кровотечения считается высоким [16]. Однако, если речь идет о риске ЖКК, эксперты считают важным оценивать также инфекцию *H. pylori*, дивертикулез толстой кишки или наличие ангиодисплазии. Кроме того, имеет значение доза НОАК, так как повышение риска ЖКК описано для более высоких доз дабигатрана и эдоксабана [1].

К корригируемым факторам риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ при приеме аспирина относятся одновременный прием НПВП, ОАК, антидепрессантов, злоупотребление алкоголем, а также наличие инфекции *H. pylori* [2]. Риски ЖКК, связанные с длительной терапией низкими дозами аспирина, значительно выше у пожилых пациентов [11].

Среди факторов риска ЖКК следует выделить проблему приема НПВП, как по назначению врача, так и особенно «бесконтрольного» приема этой группы лекарственных средств. Использование НПВП может быть связано с широким спектром нежелательных явлений, затрагивающих сердечно-сосудистую, цереброваскулярную и желудочно-кишечную системы, почки, печень и кожу. Риск серьезных желудочно-кишечных событий, вызванных НПВП, удваивается с каждым из следующих факторов: наличие в анамнезе предыдущих патологических событий со стороны ЖКТ, язвенная болезнь, сопутствующее лечение глюкокортикоидами и тяжелая инвалидность, вызванная тяжелым артритом. Использование нескольких лекарств, изменение НПВП или использование высоких доз повышает риск как минимум в 6 раз. Возраст более 65 лет и история сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивают риск в 2–3 раза [17].

В течение нескольких лет клиницисты концентрировали свое основное внимание на снижении частоты и клинических последствий ЖКК, которые считаются наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме НПВП. Совсем недавно Европейское агентство по лекарственным средствам также начало рассмотрение потенциального протромботического эффекта НПВП, что крайне неблагоприятно для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [18].

В 2004 году рофекоксиб был выведен с рынка из-за высокого риска ССЗ, вызванных потреблением стандартных доз препарата. Фактически ингибирование циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) может повредить эндотелий, приводя к протромботическому состоянию, которое увеличивает сердечно-сосудистый риск. Поскольку существует линейная зависимость между степенью ингибирования ЦОГ-2 и степенью ингибирования простагландина I₂, то чем в большей степени препарат ингибирует ЦОГ-2 и в меньшей степени циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), тем больше его протромботический потенциал. Наиболее часто используемые НПВП могут быть ранжированы в соответствии с их отношением ЦОГ-2/ЦОГ-1: эторикоксиб < мелоксикам < нимесулид < целекоксиб < диклофенак < пироксикам < ибупрофен < напроксен < кетопрофен < кеторолак. Поэтому эторикоксиб является наиболее сильным ингибитором ЦОГ-2, а кеторолак — наименее сильным. Удивительно, что неселективные НПВП, такие как мелоксикам и нимесулид, имеют отношение ЦОГ-2/ЦОГ-1 ниже, чем селективный целекоксиб, что указывает на их более высокую активность в отношении ЦОГ-2. Недавние обсервационные исследования и метаанализ показали, что применение некоторых неселективных НПВП, таких как ацеклофенак, диклофенак и высокие дозы ибупрофена, может увеличить риск сердечно-сосудистых событий, особенно при назначении на длительные периоды времени. Поэтому в инструкции к этим препаратам включены соответствующие предупреждения. Хотя абсолютный риск, связанный с НПВП, может быть относительно низким, широкое распространение этих препаратов делает их влияние на ССЗ серьезной проблемой в клинической практике во всем мире [18].

В 2015 году Food and Drug Administration (FDA) в США усилило существующее предупреждение о том, что НПВП увеличивают вероятность сердечного приступа или инсульта, в котором было указано, что риск может возникнуть уже в первые недели использования НПВП и может возрасти при более длительном применении. Было отмечено, что риск возрастает при более высоких дозах и что НПВП могут увеличить риск у пациентов с или без ССЗ или факторов риска ССЗ. Врач должен знать, что у пациентов с сердечными заболеваниями или факторами риска больше вероятность сердечного приступа или инсульта после использования НПВП, что существует повышенный риск сердечной недостаточности при использовании НПВП [19].

Есть данные, что пациенты с ИБС, получающие антитромботическую терапию, одновременно очень часто принимают НПВП. Например, в Великобритании ежегодно выписывается более 17 миллионов рецептов на НПВП и анальгетики, кроме того, НПВП широко продаются и без рецептов. До 44% пациентов превышают рекомендуемую инструкцией дозу. Известно, что среди пациентов старше 65 лет, получающих аспирин, 66% принимают НПВП 1 раз в неделю, а 34% пациентов — ежедневно [20]. Очень часто врач, назначающий антитромботическую терапию, не знает о том, что пациент принимает НПВП, а пациент, в свою очередь, не осведомлен о риске сочетания антитромботической терапии с НПВП. Использование НПВП связано с повышенным риском побочных эффектов на протяжении всего ЖКТ — у пациентов развиваются гастропатия или энтеропатия, приводящие к тяжелым осложнениям. Так, среди пациентов, принимавших НПВП по меньшей мере 4 дня, тяжелые осложнения со стороны верхних отделов ЖКТ (перфорации, клинически значимые язвы и кровотечение), по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), встречались с ОР = 5,36 (95% ДИ, 1,79–16,1), а по данным когортных исследований — с ОР = 2,7 (95% ДИ, 2,1–3,5) [20]. Эксперты считают, что около 50% угрожающих жизни ЖКК спровоцировано приемом НПВП [21]. Ключевым звеном ulcerогенных эффектов является системное действие НПВП: ингибирование ЦОГ-1 в клетках слизистой желудка с последующей блокадой синтеза простагландина E2 и простаглицина I2 — основных защитных ресурсов слизистой. Важно отметить, что раздельное ингибирование ЦОГ-1 или ЦОГ-2 реже вызывает повреждение желудка, тогда как одновременное ингибирование обеих изоформ ЦОГ, что происходит при одновременном приеме низких доз АСК и НПВП, часто приводит к формированию язвы желудка [22]. В среднем при комбинации НПВП с АСК ежегодный риск возникновения язв составляет 5,6%, но если НПВП представлены коксибами, то 7,5%. Наблюдательные исследования сообщают об увеличении в 2–4 раза риска формирования язв желудка при одновременном приеме НПВ и низких доз АСК [23]. Максимально настораживает то, что даже кратковременный прием НПВП может послужить причиной ЖКК. Так, в исследовании C. Sostres et al. большинство пациентов, госпитализированных из-за связанного с НПВП кровотечения из верхней части ЖКТ, сообщили о кратковременном применении НПВП по причинам, отличным от хронического ревматического заболевания. Эти данные свидетельствуют о том, что современные стратегии профилактики могут не охватить широкую группу краткосрочных пользователей НПВП [24].

В исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy) была проведена оценка влияния НПВП на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. Среди 18113 пациентов в исследовании RE-LY2279 (12,6%) пациентов использовали НПВП по крайней мере 1 раз в ходе исследования. Риск большого кровотечения был значительно повышен при использовании НПВП (ОР 1,68; 1,40–2,02; $p < 0,0001$). Риск ЖКК также был значительно повышен при использовании НПВП (ОР: 1,81; 1,35–2,43; $p < 0,0001$). Частота инсульта или системной эмболии (инсульт/СЭ) при использовании НПВП была значительно выше (ОР 1,50; 1,12–2,01; $p = 0,007$). Частота инфаркта миокарда была сходной при использовании НПВП по сравнению с отсутствием применения НПВП. Пациенты, получавшие НПВП, были чаще госпитализированы (ОР: 1,64; 1,51–1,77; $p < 0,0001$). Таким образом, прием НПВП негативно влиял на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии, вне зависимости от ее варианта (варфарин или дабигатран 110 мг или 150 мг). Использование НПВП было связано с повышенным риском сильного кровотечения, инсульта / СЭ и госпитализации [25].

Для снижения риска ЖКК у пациентов с ИБС, получающих антитромботическую терапию, необходимо максимально ограничить одновременный прием НПВП. Если это невозможно сделать, то следует выбрать препарат с минимальным риском как гастроэнтерологических, так и сердечно-сосудистых побочных эффектов. Согласно клиническим рекомендациям «Рациональное применение НПВП в клинической практике» 2015 года, целекоксиб ассоциируется с более низким риском осложнений, чем неселективные НПВП, как со стороны верхних, так и нижних отделов ЖКТ. Кроме того, эксперты считают, что умеренные дозы целекоксиба имеют благоприятный профиль сердечно-сосудистого риска, который не хуже, чем у неселективных НПВС, даже если пациент принимает аспирин [26]. Примерно такого же мнения придерживаются зарубежные эксперты в одном из последних обзоров [23]. Кроме того, эксперты полагают, что напроксен имеет меньшие сердечно-сосудистые риски, чем ибупрофен, и поэтому рекомендуют использовать напроксен, если НПВП необходим пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском, особенно если они принимают аспирин. Напроксен желательнее применять в течение коротких периодов времени; его следует вводить через 2 ч после приема аспирина, чтобы не нарушать механизм его действия [18].

Для рассмотрения специфического риска, связанного с приемом НПВП пациентами, получающими постоянно низкие дозы аспирина, в 2015 году была создана междисциплинарная группа экспертов для анализа текущих данных с целью разработки рекомендаций, чтобы помочь клиницистам принимать обоснованные решения при выборе НПВП для конкретного пациента [20]. В консенсусе экспертов было указано, что более чем у половины пациентов, получающих НПВП, выбор препарата проведен неправильно. Особенно рекомендации не выполняются у пациентов с высоким риском ЖКК и сердечно-сосудистым анамнезом (74% неадекватных назначений). Важным положением является то, что ингибиторы протонной помпы (ИПП) не предотвращают побочные эффекты, вызванные НПВП, в нижнем отделе ЖКТ, их положительный эффект, связанный с их антисекреторной активностью, не выходит за пределы двенадцатиперстной кишки, тогда как более 40% связанных с НПВП событий происходит в нижних отделах ЖКТ (т.е. тонкой и толстой кишке). Наличие видеокапсульной эндоскопии позволяет провести точную количественную оценку частоты возникновения и характеристики повреждения тонкой кишки. Действительно, доступные исследования показывают, что около 75% принимающих НПВП имеют повреждение слизистой оболочки кишечника, при этом большинство эрозивных повреждений выявляется в проксимальной части тонкой кишки, а все язвы — в дистальной части. Некоторые недавние экспериментальные данные позволяют предположить, что ИПП могут на самом деле ухудшать кишечное повреждение НПВП, вызывая дисбактериоз. С точки зрения экспертов целекоксиб связан с меньшим количеством нежелательных явлений во всем ЖКТ (верхние и нижние отделы) по сравнению с неселективными НПВП. Комбинация целекоксиба и аспирина в низких дозах связана с более низким риском развития побочных эффектов в верхних отделах ЖКТ по сравнению с неселективными НПВП плюс аспирин в низких дозах. При этом риск сердечно-сосудистых событий, связанных с использованием целекоксиба, аналогичен риску, связанному с использованием большинства неселективных НПВП. Согласно этому консенсусу экспертов, если у пациента высокий риск ЖКК и высокий сердечно-сосудистый риск и он получает низкие дозы аспирина и нуждается в приеме НПВП, то оптимальный вариант — прием целекоксиба в низких дозах (200 мг в день) в сочетании с ИПП. Если у пациента высокий риск ЖКК и высокий сердечно-сосудистый риск и он не получает низкие дозы аспирина и нуждается в приеме НПВП, то возможные варианты — целекоксиб + ИПП или напроксен + ИПП [20].

Мнение экспертов, высказанное в 2015 году, подтвердилось данными недавно завершившегося исследования PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen), в котором было показано, что целекоксиб имеет более благоприятный общий профиль безопасности (неблагоприятные сердечно-сосудистые события, не сердечно-сосудистая смерть, желудочно-кишечные или почечные события), чем напроксен или ибупрофен, если принимать его без аспирина. Добавление аспирина ослабляет преимущество целекоксиба в безопасности, хотя целекоксиб по-прежнему ассоциируется с меньшим количеством желудочно-кишечных явлений, чем ибупрофен или напроксен, и меньшим количеством почечных явлений, чем ибупрофен [27].

Тем не менее наиболее часто применяемыми НПВП в странах ЕС являются 3 препарата — ибупрофен (20,4%), аспирин (11%) и диклофенак (6,4%). Только 2 других препарата использовали более 1% людей: ациклофенак (1,5%), напроксен (1,4%). Причем многие пациенты, принимающие эти НПВП, имеют ССЗ, что делает необходимым повышение информированности врачей об оптимальном выборе НПВП для пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. В частности, необходим обзор истории болезни, включая пожилой возраст, историю болезней ЖКТ, гипертонии, ишемической болезни сердца, заболеваний почек и сопутствующего лечения кортикостероидами, аспирином, антикоагулянтами и антигипертензивными препаратами [28].

В дополнение к правильному выбору НПВП, эрадикация *H. pylori* может помочь улучшить переносимость антитромботической терапии для верхних отделов ЖКТ. В Консенсусе экспертов Maastricht V от 2016 года рекомендуется проводить диагностику *H. pylori* инфекции *перед началом* приема аспирина, ОАК или НПВП пациентам с язвенной болезнью в анамнезе. С этой целью перед началом антитромботической терапии или длительного приема НПВП показан скрининг на наличие *H. pylori* инфекции с возможным использованием неинвазивных методов диагностики (анти-*H. pylori* IgG, C-уреазный дыхательный тест, антиген *H. pylori* в кале (ИФА) или ПЦР) [29]. Рутинное тестирование и устранение инфекции *H. pylori* не рекомендованы для тех, кто в настоящее время принимает НПВП, с отсутствием или низким риском осложнений. К сожалению, ликвидация одной лишь инфекции *H. pylori* у пациентов с кровотечением в анамнезе

не гарантирует полную защиту, и поэтому таким пациентам следует также назначать ИПП. Таким образом, снижение риска при эрадикации *H. pylori* явно более заметно у пациентов, начинающих прием НПВП, чем у пациентов, которые переносят и уже получали терапию НПВП. Эрадикация кажется менее эффективной, чем терапия ИПП в профилактике язвенной болезни, и, согласно современным данным, лечение инфекции *H. pylori* не исключает необходимости профилактики язвы, когда она показана.

Эти рекомендации основаны на том, что инфекция *H. pylori* вместе с применением НПВП является хорошо известным фактором риска, который вызывает повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Метаанализ показал, что НПВП и инфекция *H. pylori* являются не только независимыми факторами риска, но также оказывают синергетическое влияние на развитие язвенной болезни и язвенного кровотечения. В систематическом обзоре 21 исследования (N=10146) язвенная болезнь чаще встречалась у пользователей НПВП, которые были *H. pylori* положительными (ОШ, 1,81; 95% ДИ, 1,40–2,36). Кроме того, в метаанализе РКИ у 7,4% пациентов развилась язва в группе с эрадикацией *H. pylori* по сравнению с 13,3% в контрольной группе (ОШ 0,43; ДИ 95% 0,20–0,93). Недавнее ретроспективное исследование 245 пациентов, которые принимали НПВП или аспирин непрерывно в течение не менее 3 месяцев, показало, что наличие инфекции *H. pylori* увеличивает в 2 раза риск серьезного повреждения слизистой желудка (ОШ, 2,0; ДИ 95%, 1,2–3,5) [17].

Необходимость эрадикации *H. pylori* у пациентов с ФП обусловлена также тем, что инфекции ЖКТ могут способствовать возникновению и прогрессированию ФП через воспалительный каскад. В нескольких перекрестных исследованиях наблюдался более высокий уровень инфекции *H. pylori* среди лиц с хронической ФП [30]. Кроме того, были получены доказательства того, что инфекция *H. pylori* связана с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями и считается одним из факторов риска развития атеросклероза [31]. Недавно сообщалось, что *H. pylori*-положительные субъекты, как правило, имеют более высокую толщину интима-медиа сонных артерий, чем субъекты, негативные по *H. pylori*, и инфекция *H. pylori* может играть важную роль при инсульте, атеросклерозе и других сердечно-сосудистых заболеваниях [32].

H. pylori может воздействовать на организм хозяина главным образом за счет белка, ассоциированного с цитотоксином, белка А (CagA) и вакуолизирующего цитотоксина А (VacA), которые нарушают иммунологические реакции хозяина и вызывают высвобождение провоспалительных цитокинов [33]. *H. pylori* может играть роль в развитии ИБС с помощью различных механизмов, таких как колонизация эндотелиальных клеток, атерогенные изменения липидного профиля, гиперкоагуляция, агрегация тромбоцитов, индукция механизмов молекулярной мимикрии и прогрессирование системного воспаления слабой степени [34]. Результаты одного из немногих исследований, проведенных в качестве систематического обзора работ на международном уровне для изучения взаимосвязи между *H. pylori* и ИМ, показали, что относительный риск ИМ у пациентов с этим типом инфекции был в 1,73 раза больше, чем у пациентов без инфекции, и после удаления исследований низкого качества риск увеличился до 2,1 [35]. Многие пациенты с ОКС, получающие двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ), также страдают от *H. pylori*-инфекции, которая значительно увеличивает частоту возникновения ЖКК. В исследовании R. Wang et al. была изучена взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и отдаленными исходами у пациентов с ОКС, которые получали ДАТ в течение 1 года после имплантации стента, а также влияние эрадикационной терапии на частоту возникновения больших сердечно-сосудистых событий и ЖКК. Результаты, полученные в этом исследовании, показали, что у пациентов с ОКС с *H. pylori*-инфекцией было больше коронарных событий и ЖКК в первые 3–5 лет после имплантации стента. Эрадикационная терапия снижала частоту возникновения ЖКК на фоне ДАТ [36].

Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что *H. pylori*-инфекция является также фактором риска развития СД. Положительная связь между *H. pylori*-инфекцией и распространенностью СД была отмечена в ряде исследований, причем наличие инфекции *H. pylori* значительно коррелировано с уровнем HbA1C. Была показана также связь между *H. pylori*-инфекцией и метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью, воспалением и диабетическими осложнениями. Было предложено несколько вероятных патогенетических механизмов, которые могли бы объяснить эту проблему. Известно, что *H. pylori* влияет на иммунный ответ организма хозяина такими путями, как CagA и Vac A. VacA приводит к различным нарушениям, таким как вакуолизация клеток, аутофагия и ингибирование пролиферации Т-клеток. Множественные иммунные факторы,

включая интерлейкин (IL)-1 β , IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF)- α , вызванные инфекцией *H. pylori*, способствуют воспалению слизистой оболочки желудка и общему системному провоспалительному состоянию. Индукция IL-8 также является типичным явлением при *H. pylori*-инфекции, как и одновременная индукция продукции других эндогенных цитокинов. Эти маркеры воспаления коррелируют с резистентностью к инсулину и развитием СД. Воспаление жировой ткани считается ключевым фактором в патогенезе инсулинорезистентности. Гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*, может влиять на секрецию желудочных гормонов, таких как лептин, грелин, гастрин и соматостатин, которые могут влиять на предрасположенность к СД [33, 34]. Таким образом, эрадикация *H. pylori* имеет значение не только для снижения риска ЖКК у пациентов, получающих антитромботическую терапию, но, возможно, и для снижения сердечно-сосудистого риска.

Особенностью эрадикационной терапии у пациентов с ИБС является нежелательность применения кларитромицина. В феврале 2018 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США (*Food and Drug Administration*) опубликовало предупреждение по безопасности «Дополнительные данные об увеличении долгосрочных рисков у пациентов с заболеваниями сердца, связанных с антибиотиком кларитромицин» [37]. Это предупреждение основывалось на результатах 10-летнего исследования CLARICOR, в котором было показано увеличение числа смертей среди пациентов с ИБС, получавших 2-недельный курс кларитромицина, которые наблюдались более 1 года [38]. Увеличение сердечно-сосудистой смертности наблюдалось в основном в первые 3 года (ОР: 1,42, 95% ДИ: 1,09–1,84) после приема кларитромицина у пациентов с ИБС, исходно не получавших статины (ОР: 2,36, 95% ДИ: 1,60–3,50). Таким образом, при проведении эрадикации *H. pylori* с точки зрения экспертов FDA у пациентов с ИБС врачам следует проявлять осторожность и заменять кларитромицин более безопасным антибиотиком. Похожие результаты были получены в популяционном исследовании, авторы которого сравнили сердечно-сосудистые исходы у взрослых в возрасте 18 лет и старше, получавших пероральный кларитромицин ($n = 108\,988$) или амоксициллин ($n = 217\,793$) в течение 2005–2009 гг. Отношение скорректированного показателя предрасположенности к ИМ через 14 дней после начала лечения антибиотиками составило 3,66 (95% ДИ 2,82–4,76), при сравнении кларитромицина

и амоксициллина, но долгосрочного повышенного риска не наблюдалось. Авторы исследования сделали выводы, что использование кларитромицина связано с повышенным риском ИМ, аритмии и сердечной смертности в краткосрочной перспективе, но не связано с долгосрочными сердечно-сосудистыми рисками [39].

В последние годы часто сообщалось о том, что кларитромицин обладает проаритмической активностью, которая приводит к удлинению интервала QT, возникновению желудочковой тахикардии «пируэт» и другим аритмиям. Это может быть объяснено блокадой калиевых каналов клеточной мембраны, что приводит к увеличению продолжительности потенциала действия в ранние сроки после деполяризации [39, 40]. Поскольку различные макролиды отличаются друг от друга по своим фармакокинетическим характеристикам, лекарственным взаимодействиям и иммуномодулирующим эффектам, можно ожидать различий в профилях безопасности препаратов. Например, кларитромицин является мощным ингибитором цитохрома P450 3A4 и поэтому обладает потенциалом для многих клинически важных лекарственно-лекарственных взаимодействий, тогда как азитромицин обладает более низким потенциалом лекарственно-лекарственных взаимодействий. Кроме того, лечение кларитромицином обычно длится дольше, чем лечение азитромицином [40]. Однако есть данные, что азитромицин также может увеличивать продолжительность интервала QT. При анализе ЭКГ и соответствующих электронных медицинских карт 402 607 пациентов в университетской клинике в Корее с 1996 по 2015 годы было обнаружено, что риск удлинения интервала QT был повышен, когда пациенты, особенно пожилые люди в возрасте 60–79 лет, подвергались воздействию азитромицина. Поэтому клиницисты должны проявлять осторожность при использовании азитромицина или рассмотреть возможность использования других антибиотиков, таких как амоксициллин, вместо азитромицина, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста [41].

Для пациентов, имеющих высокий риск ЖКК, эксперты предлагают рассмотреть возможность приема гастропротекторов, прежде всего ингибиторов протонной помпы (ИПП). В рекомендациях American College of Cardiology/American Heart Association 2016 года указано, что *очень высокий риск* кровотечения имеют пациенты с ЖКК в анамнезе, и при назначении ДАТ такие пациенты должны рутинно

получать ИПП (Класс рекомендаций I, уровень C). Пациентами *высокого риска* ЖКК, которым необходима ДАТ, предложено считать пациентов 65 лет и старше, получающих варфарин, стероиды, НПВП, имеющих инфекцию *H. pylori*. Для таких пациентов также следует рассмотреть назначение ИПП с целью гастропротекции (Класс рекомендаций IIa, уровень C). Однако рутинное использование ИПП не рекомендуется пациентам с низким риском кровотечения из ЖКТ, у которых гораздо меньше шансов получить пользу от профилактической терапии (Класс рекомендаций III, уровень C) [42].

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов 2018 года по реваскуляризации миокарда (2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization) для пациентов, нуждающихся в пероральной антикоагуляции на фоне антитромбоцитарной терапии, также в качестве гастропротекции рекомендуется рутинный прием ИПП [43]. Действительно, ранее было показано, что применение ИПП или антагонистов H₂-рецепторов гистамина связано с 50%-ным снижением риска ЖКК. Этот защитный эффект ограничивается верхним отделом ЖКТ пациентов, которые имеют в анамнезе язвенную болезнь или ЖКК. ИПП более эффективны, чем антагонисты H₂-рецепторов, но максимальная гастропротекция наблюдается при комбинации ИПП и антагонистов H₂-рецепторов: снижение риска ЖКК на 85% [1].

В исследовании COMPASS были получены новые данные о возможности применения ИПП для гастропротекции у пациентов с ИБС и/или заболеванием периферических артерий (ИБС/ЗПА), получающих антитромботическую терапию [44]. В исследовании было показано, что применение ИПП не влияло в целом на изучавшиеся желудочно-кишечные события у пациентов с ИБС/ЗПА, получающих антитромботическую терапию, но при *post-hoc* анализе были представлены данные о снижении риска гастродуоденальной язвы, видимой при эндоскопии у пациентов с кровотечением (ОР 0,45), безболевого пептической язвы (ОР 0,46) и безболевого пептической эрозии (0,33) в группе пациентов, получавших пантопразол. Авторы делают вывод, что данные исследования не подтверждают рутинное назначение ИПП с целью гастропротекции, однако ИПП могут быть рассмотрены у пациентов высокого риска ЖКК, о чем свидетельствуют результаты *post-hoc* анализа. Таким образом, данные исследования COMPASS также свидетельствуют о том, что при антитромботической терапии

применение гастропротекторов необходимо только у пациентов с высоким исходным риском ЖКК. Кроме того, в исследовании COMPASS применение ИПП у пациентов, получающих антитромботическую терапию, не было ассоциировано с сердечно-сосудистыми (инфаркт миокарда, инсульт) и не сердечно-сосудистыми (рак ЖКТ, атрофия слизистой желудка, *Clostridium difficile*, кишечная инфекция, дисфункция почек, деменция, пневмония, переломы, ХОБЛ, диабет) нежелательными явлениями, а также с общей смертностью [45].

Вышеприведенным данным несколько противоречат результаты метаанализа 12 исследований (4 рандомизированных контролируемых и 8 наблюдательных исследований), в котором было показано, что ИПП, назначенные пациентам, получающим ДАТ (АСК и клопидогрел) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), повышают риск тромбоза стента (ОР 1,30; 1,01–1,68) и риск повторной реваскуляризации (ОР 1,20; 1,04–1,38) без увеличения риска сердечно-сосудистой и общей смертности [46]. С точки зрения авторов метаанализа, ИПП могут снижать усвоение АСК и тормозить метаболизм клопидогрела в системе цитохромов P-450 в печени. В связи с этим обсуждается вопрос о возможности чередования различных гастропротекторов. Однако в настоящее время только ИПП остаются гастропротекторами, присутствующими в клинических рекомендациях по антитромботической терапии. С точки зрения экспертов, не существует различий в эффективности между различными ИПП (эзомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол и рабепразол), доступными на рынке. Все доступные ИПП в рекомендуемых дозах имеют одинаковую эффективность в снижении риска ЖКК [17].

В клинической практике необходимо учитывать, что прекращение приема аспирина, других антитромбоцитарных препаратов, прекращение приема антикоагулянтных препаратов являются серьезными факторами риска развития тромбозов и тромбоземболий и что прекращение антитромботической терапии приводит к более высокому риску для жизни и здоровья пациента, чем возможность ЖКК. Поэтому при лечении пациентов необходимо учитывать целесообразность прекращения приема лекарств и избегать длительной отмены при консультации со специалистами, такими как кардиолог или невролог. Пожилые пациенты подвержены высокому риску повторного кровотечения и чаще прекращают прием антитромботических препаратов. В таких случаях процедура

повторного назначения должна проводиться агрессивно, и антитромботические лекарства должны быть возобновлены как можно скорее [4].

Клиницисты также должны осознавать, что потенциальные новые разрабатываемые лекарства могут изменить баланс между здоровьем сердца и защитой слизистой оболочки. Например, аспирин, связанный с фосфатидилхолином (PL2200), сохраняет все свойства аспирина, но уменьшает вызванные аспирином изъязвления ЖКТ примерно на 50% [47].

Заключение

Практическому врачу в своей работе необходимо учитывать, что риск тромботических осложнений, связанных с прекращением антитромботической терапии, значительно выше риска рецидива геморрагической язвы желудка, связанный с продолжением терапии. Риски кровотечения в большей степени зависят от клинического статуса пациента, чем от самого препарата. Высокий риск ЖКК не противопоказание для назначения антитромботической терапии, но повод для активной модификации факторов риска. Перед назначением антитромботической терапии необходимо многократно задать вопросы пациенту о приеме НПВП. Если пациент вынужден принимать НПВП — назначить наиболее безопасные препараты с точки зрения ЖКТ и сердечно-сосудистого заболевания. Перед назначением антитромботической терапии пациенту с язвенной болезнью в анамнезе необходимо провести неинвазивный тест на наличие *H. pylori*. При наличии инфекции провести эрадикацию с помощью наиболее безопасных для пациентов с ССЗ антибактериальных препаратов. При проведении антитромботической терапии у пациентов с неустраняемым высоким риском ЖКК необходимо назначить гастропротективную терапию.

Литература

1. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol.* 2017 Mar 21;23(11):1954–1963. doi:10.3748/wjg.v23.i11.1954.
2. Luo PJ, Lin XH, Lin CC [et al.]. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among aspirin users: An old issue with new findings from a population-based cohort study. *J Formos Med Assoc.* 2018 Oct 23. pii: S0929–6646(18)30389–9. doi:10.1016/j.jfma.2018.10.007 [Epub ahead of print].
3. Tarnawski AS, Ahluwalia A Increased susceptibility of aging gastric mucosa to injury and delayed healing: Clinical implications. *World J Gastroenterol.* 2018 Nov 14;24(42):4721–4727. doi:10.3748/wjg.v24.i42.4721.
4. Fukushi K, Tominaga K, Nagashima K [et al.]. Gastroduodenal ulcer bleeding in elderly patients on low dose aspirin therapy. *World J Gastroenterol.* 2018 Sep 14;24(34):3908–3918. doi:10.3748/wjg.v24.i34.3908.
5. Miller CS, Dorreen A, Martel M [et al.]. Risk of gastrointestinal bleeding in patients taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1674–1683.e1673.
6. Cangemi DJ, Krill T, Weideman R [et al.]. Comparison of the Rate of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. *Am J Gastroenterol* 2017 May;112(5):734–739. doi: 10.1038/ajg.2017.39. Epub 2017 Feb 28.
7. Mitchell A, Watson MC, Welsh T, McGrogan A. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonists for People Aged 75 Years and over with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analyses of Observational Studies. *J Clin Med.* 2019 Apr 24;8(4). pii: E554. doi:10.3390/jcm8040554.

8. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J. [et al.]. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2017 Mar 21;38(12):860–868. doi:10.1093/eurheartj/ehw069.
9. Tarnawski AS, Ahluwalia A Increased susceptibility of aging gastric mucosa to injury and delayed healing: Clinical implications. *World J Gastroenterol*. 2018 Nov 14;24(42):4721–4727. doi:10.3748/wjg.v24.i42.4721.
10. Weitz JI. New oral anticoagulants: a view from the laboratory. *Am J Hematol*. 2012;87: S133–6.
11. Long MT, Ko D, Arnold LM [et al.]. Gastrointestinal and liver diseases and atrial fibrillation: a review of the literature. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019 Apr 2;12:1756284819832237. doi:10.1177/1756284819832237. eCollection 2019.
12. Eikelboom JW, presented at ESC2018, presentation 1321. Available at: <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Clinical-Trial-Updates/181456-compass-trial-bleeding-and-cancer-risk-in-patients-with-vascular-disease-treated-with-rivaroxaban#video>.
13. Guzzetti S, Costantino G, Vernocchi A [et al.]. First diagnosis of colorectal or breast cancer and prevalence of atrial fibrillation. *Intern Emerg Med* 2008;3:227–231.
14. Erichsen R, Christiansen CF, Mehnert F [et al.]. Colorectal cancer and risk of atrial fibrillation and flutter: a population-based case-control study. *Intern Emerg Med* 2012;7:431–438.
15. Diamantopoulou G, Konstantakis C, Skroubis G [et al.]. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Clinical Practice: Characteristics and Clinical Outcome. *Gastroenterology Res*. 2019 Feb;12(1):21–26. doi:10.14740/gr1115. Epub 2019 Feb 26.

16. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093–1100. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>.
17. Hunt R, Lazebnik L, Marakhouski Y [et al.]. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G Euroasian *J Hepatogastroenterol*. 2018 Jul-Dec; 8(2): 148–160. Published online 2019 Feb 1. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1281 PMID: PMC6395481 PMID: 30828557.
18. Fanelli A, Ghisi D, Aprile PL, Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8:173–182. doi:10.1177/2042098617690485.
19. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm>.
20. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C [et al.]. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis — an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55. doi:10.1186/s12916-015-0285-8.
21. Patrono C. The Multifaceted Clinical Readouts of Platelet Inhibition by Low-Dose Aspirin. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 7;66(1):74–85. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.012.
22. Moro MG, Sanchez PK, Gevert MV [et al.]. Gastric and renal effects of COX-2 selective and non-selective NSAIDs in rats receiving low-dose aspirin therapy. *Braz Oral Res*. 2016 Nov 28;30(1): e127. doi:10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0127.
23. Ho KY, Gwee KA, Cheng YK. [et al.]. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice. *J Pain Res*. 2018 Sep 20;11:1937–1948. doi:10.2147/JPR.S168188. eCollection 2018.

24. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Lanas A. Non-steroidal anti-inflammatory drug related upper gastrointestinal bleeding: types of drug use and patient profiles in real clinical practice. *Curr Med Res Opin.* 2017 Oct;33(10):1815–1820. doi:10.1080/03007995.2017.1338178. Epub 2017 Jul 5.
25. Kent AP, Brueckmann M, Fraessdorf M [et al.]. Concomitant Oral Anticoagulant and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Patients With Atrial Fibrillation *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jul 17;72(3):255–267. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.063. Epub 2018 Jul 9.
26. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н. [и др.]. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. № 1. URL: puma/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-ratsionalnoe-primenenie-nesteroidnyh-protivovospalitelnyh-preparatov-npvp-v-klinicheskoy-praktike (дата обращения: 29.11.2016).
27. Reed GW, Abdallah MS, Shao M Effect of Aspirin Coadministration on the Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Apr 24;71(16):1741–1751. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.036.
28. Gomez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, de Pedro M [et al.]. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs consumption in Spain. The MCC–Spain study. *BMC Public Health* 2018 Sep 21;18(1):1134. doi:10.1186/s12889–018–6019-z.
29. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA [et al.]. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut* 2017 Jan;66(1):6–30.
30. Wang DZ, Chen W, Yang S, [et al.]. *Helicobacter pylori* infection in Chinese patients with atrial fibrillation. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 813–819.
31. Feng L, Deng C, Li Y. Assessment of the Relationship between Carotid Intima-media Thickening and Early-Stage Diabetic Kidney Disease Coupled with *Helicobacter pylori* Infection. *Dis Markers.* 2018 Apr 16;2018:3793768. doi:10.1155/2018/3793768. eCollection 2018.

32. Bao-Ge Q, Hui W, Yi-Guo J [et al.]. The Correlation and Risk Factors between Carotid Intima-Media Thickening and Alcoholic Liver Disease Coupled with *Helicobacter pylori* Infection. *Sci Rep*. 2017 Feb 21;7:43059. doi:10.1038/srep43059
33. Yuan-Yuei Chen, Wen-Hui Fang, Chung-Ching Wang [et al.]. *Helicobacter pylori* infection increases risk of incident metabolic syndrome and diabetes: A cohort study. *Plos One*. 2019; 14(2): e0208913. Published online 2019 Feb 19. doi:10.1371/journal.pone.0208913 PMID: PMC6380540 PMID: 30779804.
34. Haeri M, Parham M, Habibi N [et al.]. Effect of *Helicobacter pylori* Infection on Serum Lipid Profile *J Lipids*. 2018; 2018: 6734809. Published online 2018 Jun 3. doi:10.1155/2018/6734809. PMID: PMC6008870. PMID: 29973994.
35. Rahmani Y, Mohammadi S, Karim H. Association of *Helicobacter pylori* and Coronary heart disease in Iran: A meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2018; 32:73. Published online 2018 Aug 17. doi:10.14196/mjiri.32.73 PMID: PMC6325280. PMID: 30643748.
36. Wang R, Chen LL, Wang DZ, Chen BX. Association Between *Helicobacter Pylori* Infection and Long-term Outcome in Patients with Drug-eluting Stent Implantation. *Sci Rep*. 2017 Jul 13;7:44954. doi:10.1038/srep44954.
37. FDA Drug Safety Communication [02–22–2018]
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm597289.htm>.
38. Winkel P, Hilden J, Hansen JF. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. *Int J Cardiol*. 2015 Mar 1;182:459–65. doi:10.1016/j.ijcard.2015.01.020. Epub 2015 Jan 6.
39. Wong AY, Root A, Douglas IJ [et al.]. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. *BMJ*. 2016 Jan 14;352: h6926. doi:10.1136/bmj.h6926.

40. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A [et al.]. Systematic Review, Meta-analysis, and Network Meta-analysis of the Cardiovascular Safety of Macrolides. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 May 25;62(6). pii: e00438–18. doi:10.1128/AAC.00438–18. Print 2018 Jun.
41. Choi Y, Lim HS, Chung D [et al.]. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. *Biomed Res Int.* 2018 Oct 14;2018:1574806. doi:10.1155/2018/1574806. eCollection 2018.
42. Levine GN, Bates ER, Bittl JA. [et al.]. ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines *J Am Coll Cardiol.* 2016 Sep 6;68(10):1082–115. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.513. Epub 2016 Mar 29.
43. FJ Neumann, Miguel S-U, Anders AF [et al.]. Guidelines on myocardial revascularization 2018 ESC/EACTS *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 2, 07 January 2019, Pages 87–165, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
44. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J [et al.]. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 Oct 5;377(14):1319–1330. doi:10.1056/NEJMoa1709118. Epub 2017 Aug 27.
45. Moayyedi P [et al], presented at UEG Week 2018, presentation 3543. Available at: <http://www.professionalabstracts.com/ueg2018/iplanner/#/presentation/3543>.
46. Hu W, Tong J, Kuang X [et al.]. Influence of proton pump inhibitors on clinical outcomes in coronary heart disease patients receiving aspirin and clopidogrel: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jan;97(3): e9638. doi:10.1097/MD.00000000000009638.
47. Cryer B, Bhatt DL, Lanza FL, Dong JF, Lichtenberger LM, Marathi UK. Low-dose aspirin-induced ulceration is attenuated by aspirin-phosphatidylcholine: a randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:272–277

8

ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания

Н. Ю. Григорьева



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Автор

Григорьева Наталья Юрьевна

доктор медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Болеют легкие — опасность со стороны сердца.

Ж. Корвизар, 1817

*Мы сейчас делаем только первые шаги в исследовании
взаимосвязи ХОБЛ и сосудистых заболеваний.*

А. Чучалин, 2017

По данным общемировой статистики, распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) среди взрослого населения составляет 2,1–26,1% [1, 2, 3, 4]. ХОБЛ страдает 65 млн человек и ежегодно умирает около 3 млн человек, что составляет 5% от всех причин смерти [1]. По прогнозам ВОЗ, к 2030 году ХОБЛ станет третьей причиной смерти после инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1].

О распространенности ХОБЛ в России говорит популяционное эпидемиологическое исследование GARD, включающее в себя 7164 человека из 12 регионов Российской Федерации, которое продемонстрировало, что частота ХОБЛ составляет 15,3% [4].

Согласно последним данным, ХОБЛ представляет собой заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока, которое связано с бронхиальными и/или альвеолярными нарушениями, обычно вызываемыми значительным воздействием повреждающих частиц или газов [1]. Особо выделяется, что обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз [1]. Таким образом, ХОБЛ — это системное заболевание, характеризующееся различной коморбидностью, прежде всего сердечно-сосудистой.

Доказано, что ССЗ влияют на течение ХОБЛ, частоту обострений, качество и прогноз жизни больных, смертность [5]. Высокий риск смертности у больных ХОБЛ от сердечно-сосудистых заболеваний (в 2–3 раза больший, по сравнению с больными без ХОБЛ) продемонстрирован в многоцентровых популяционных исследованиях [5, 6]. Особо следует отметить, что в ряде исследований подтвержден риск кардиоваскулярных осложнений, приводящих к смертельным

исходам у больных даже легкой и средней степени тяжести ХОБЛ [5, 7, 8]. Роттердамское исследование (the Rotterdam study), в которое вошло 14926 человек (из них 1615 больных ХОБЛ), показало, что наличие ХОБЛ повышает риск внезапной сердечной смерти, причем риск коррелирует с частотой обострений ХОБЛ [9].

Интересно исследование RW Dal Negro (2015) с соавторами о распространенности различных сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ в зависимости от гендерной предрасположенности, в котором говорится, что ССЗ у данной группы больных встречаются чаще у мужчин, чем у женщин, причем риски смертельных исходов не зависят от возраста [10].

Самой частой коморбидной патологией у больных ХОБЛ является артериальная гипертензия (АГ) [2, 5, 8, 10, 11]. Частота встречаемости АГ и ХОБЛ предполагает наличие связи между различными патогенетическими механизмами этих заболеваний. К данным механизмам можно отнести: расстройства микроциркуляции, артериальную гипоксемию и гиперкапнию, измененную гемодинамику в малом круге кровообращения, увеличение секреции альдостерона, избыточную активность РААС и САС, колебание внутригрудного давления при бронхиальной обструкции и другие [12]. При ХОБЛ имеющаяся легочная недостаточность имеет смешанный характер за счет тканевой, циркуляторной и гипоксической, и через нарушенную функцию эндотелия приводит к более тяжелому течению АГ [12]. Вследствие снижения уровня парциального давления кислорода в крови на фоне стимуляции хеморецепторов в сосудах усиливается периферическая вазоконстрикция, а также повышается секреция альдостерона в результате действия адренокортикотропного гормона на функцию надпочечников. При существующем артериальном спазме, который будет приводить к ишемии паренхимы почек, повышенная секреция юстагломерулярным аппаратом ренина активизирует РААС, что будет способствовать стойкому повышению уровня АД [12]. Избыточная постоянная активность РААС будет приводить к тому, что на фоне гипоксии усилится выработка АПФ, что будет способствовать повышению АД, а также альдостерона, что может привести к гипокалиемии и снижению силы дыхательных мышц, а в совокупности — к прогрессированию дыхательной недостаточности [1, 2, 3]. Также в результате повышенной активности САС и РААС на фоне гипоксии будет развиваться полицитемия, которая у больных ХОБЛ за счет

подавляющего действия на функцию эндотелия также будет способствовать вазоконстрикции и повышению АД. Следует отметить, что нарушения функции эндотелия развиваются не только в большом, но и в малом кругу кровообращения, приводя к развитию легочной гипертензии.

На фоне развивающейся эндотелиальной дисфункции у пациентов возникают структурно-функциональные нарушения сосудистой стенки в виде пролиферации и повышения ее жесткости [4]. Возникающая ригидность артерий отрицательно влияет на частоту дыхания, ОФВ₁, частоту сердечных сокращений, а также обуславливает повышение центрального систолического и пульсового давления [11, 13, 14].

Экстрапульмональные проявления при ХОБЛ характеризуются повышением в крови уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО α). Известно, что у больных ХОБЛ вне обострения также поддерживается системное воспаление (метаанализ 14 исследований, изучающих маркеры системного воспаления) [5, 12, 15–20]. За счет системного воспаления повышается сосудистая ригидность, в том числе крупных артерий, которая является важным прогностическим фактором сердечно-сосудистых осложнений [5, 15, 16].

Персистирующее системное воспаление (а не только локальное воспаление в бронхах), свойственное больным ХОБЛ, вносит существенный вклад в развитие атеросклероза и других ССЗ у указанной категории больных [13, 14, 18, 20].

Так, риск острых коронарных событий у больных ХОБЛ увеличен, особенно во время обострений [3, 21] из-за хронического системного воспаления, которое приводит к ускорению роста атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, их нестабильности, а также к увеличению жесткости артериальной стенки. Развитие острого коронарного синдрома (ОКС) на фоне обострения ХОБЛ может создавать значительные трудности в его диагностике, усугубляемые тем, что уровень наиболее чувствительного маркера некроза миокарда — белка тропонина — неспецифически повышается во время обострения ХОБЛ [21, 22]. В связи с этим возможна ошибочная диагностика острого инфаркта миокарда (ИМ) у больных с обострением ХОБЛ [23, 24]. Представляется важным тот факт, что, в отличие от таких распространенных соматических заболеваний, как

сахарный диабет и хроническая болезнь почек, скрининг которых благодаря рутинному определению в крови глюкозы и креатинина осуществляется в обязательном порядке у всех больных, поступающих в клинику с ОКС, диагностика ХОБЛ у пациентов с ОКС в большинстве случаев остается за пределами внимания лечащего врача [22]. У больных после ОКС спирография с измерением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), ОФВ1 и отношения ОФВ1/ФЖЕЛ обычно не проводится, соответственно, диагноз ХОБЛ в большинстве случаев остается неустановленным, а его влияние на клиническую картину и течение ИБС — неизвестным и недооцененным [25, 26, 27]. Вместе с тем доказано, что постинфарктный период на фоне ХОБЛ нередко осложняется ранней постинфарктной стенокардией, фибрилляцией предсердий, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и прогрессированием легочной гипертензии [22, 26].

Сложен вопрос о частоте и характере стенокардии у больных с ХОБЛ, так как некоторые из них жалуются на загрудинные боли, возникающие при физической нагрузке, а ишемических изменений на ЭКГ при этом не наблюдается [28–31]. С другой стороны, не стоит забывать, что при ХОБЛ высока вероятность развития безболевого ишемии миокарда (БИМ) [32–33]. Механизмы БИМ до сих пор не получили точного объяснения. На основании патогенетического единства болевой и безболевого ишемии одни исследователи предполагают, что выраженность болей определяется степенью атеросклеротического стенозирования коронарных артерий [33]. Другие утверждают, что появление БИМ обусловливается функциональным состоянием миокарда левого желудочка и возникает у лиц с более выраженными расстройствами сократительной функции сердечной мышцы [21]. Третьей возможной причиной возникновения БИМ называется хроническая гипоксемия, развивающаяся при нарушении бронхиальной проходимости и повышающая порог болевой чувствительности [34]. Хроническая дыхательная гипоксемия при ХОБЛ определяет дополнительное поражение коронарных артерий и миокарда: дыхательный алкалоз провоцирует спазм коронарных артерий, более быстро и активно развиваются дистрофические изменения миокарда с достоверным снижением систолической и диастолической функции сердца [9, 19, 23]. Факторами, приводящими к возникновению «немой» ишемии, также считаются: преходящие нарушения перфузии, метаболизма, функции или электрической активности сердечной мышцы [35].

Таким образом, традиционное представление о типичных стенокардических болях в грудной клетке как основном клиническом проявлении ишемии миокарда не может служить однозначным ориентиром в диагностике ИБС у больных ХОБЛ.

Диагностика ИБС, особенно атипичных, в том числе безболевыми форм, у больных ХОБЛ может вызвать значительные трудности и необходимость проведения дополнительных исследований. Основными методами выявления ишемии миокарда считаются: ЭКГ, суточное ЭКГ-мониторирование (СМЭКГ), эхокардиография (ЭХОКГ), нагрузочные пробы. В оценке коронарного резерва достаточно информативными являются тесты с применением физической нагрузки, чаще в виде велоэргометрической пробы (ВЭМП). Они основаны на интенсификации окислительно-восстановительных процессов, повышении потребления энергетических метаболитов (глюкозы, липидов) и продукции клеточного метаболизма в связи с переходом организма при нагрузке на более высокий уровень обмена веществ. Эти изменения требуют адекватного увеличения потребления тканями кислорода, что в основном обеспечивается повышением активности кардиореспираторной системы. При ИБС результаты нагрузочных проб определяются степенью коронарного резерва и контрактильностью миокарда. Функциональные возможности сердца и легких снижаются при развитии легочной гипертензии.

У больных ХОБЛ ограничение физической работоспособности связано с нарушением вентиляции и диффузии газов в легких, зависит от степени нарушения бронхиальной проходимости, остаточного объема легких, дыхательного резерва [1]. Вопрос о целесообразности проведения ВЭМП при бронхолегочной патологии дискутируется [36, 37]. Считают, что ее адекватное выполнение связано со значительными трудностями, а оценка результатов имеет ограничения в верификации коронарной недостаточности. Как правило, ВЭМП выявляет низкую толерантность к физической нагрузке, а частой причиной ее прекращения является не ишемия миокарда, а дыхательная недостаточность (ДН) [27]. Возможно, следует проводить ВЭМП после достижения стабилизации состояния больного по ХОБЛ и оптимизации «плато» показателей пикфлоуметрии, или проводить нагрузочные пробы с иными видами нагрузок. В любом случае частота положительных результатов пробы будет зависеть от степени ДН. При наличии тяжелых вентиляционных расстройств ($ОФВ_1 < 50\%$) трудно рассчитывать на достоверность нагрузочных проб из-за почти постоянной одышки.

В этом случае наиболее безопасным и информативным методом будет СМЭКГ. Не стоит забывать о том, что при ХОБЛ нагрузочные пробы с добутамином и дипиридамолом противопоказаны из-за опасности возникновения нарушений сердечного ритма.

Внимания заслуживает обсуждение нарушений ритма у больных ХОБЛ. Сведения о частоте возникновения аритмий противоречивы, а их число увеличивается по мере прогрессирования дыхательной недостаточности [22].

Пусковыми механизмами нарушений ритма сердца у больных ХОБЛ считаются: изменение плотности β -адренорецепторов и холинорецепторов бронхиально-сосудистой системы, гипоксия, длительный прием бронхолитических препаратов, наличие зон асинергии миокарда и его гипервозбудимость, активация процессов перекисного окисления липидов, гиперсимпатикотония, гипокалиемия, а также нарушения гемореологии [1, 11, 24, 35].

Безусловно, аритмии оказывают значительное отрицательное влияние на гемодинамику. Желудочковые нарушения ритма, встречающиеся у больных ИБС и ХОБЛ в 30,2% случаев, усугубляют диастолическую дисфункцию левого желудочка вследствие уменьшения времени диастолического наполнения [24]. При фибрилляции предсердий (ФП) из-за отсутствия эффективных систол предсердий и ритмических сокращений желудочков происходит недостаточное опорожнение предсердий, что влечет за собой легочную гипертензию, самым неблагоприятным образом отражаясь на функции внешнего дыхания (ФВД) [27]. Частота ФП находится в прямой зависимости от показателей ФВД [27].

Среди особенностей клинического течения ССЗ при ХОБЛ можно выделить быстрое развитие сердечной недостаточности с выраженными застойными явлениями в малом и большом кругах кровообращения и высокую смертность [31]. Хроническая легочная патология с самых ранних стадий обуславливает не только правожелудочковую недостаточность, но и оказывает влияние на миокард левого желудочка, что выражается в быстром увеличении объема сердца за счет обоих желудочков, прежде всего в результате их миогенной дилатации [5].

Одышка является одной из самых частых жалоб как у пациентов с ХОБЛ, так и с ХСН, что в некоторых случаях затрудняет их дифференциальную диагностику и ведет к неправильному выбору тактики лечения [38]. Тем не менее ряд критериев позволяет разграничить эти заболевания.

Прежде всего, ХСН соответствует определенным кардиологическим анамнезом. Так, АГ, ФП, перенесенные ИМ или воспалительное заболевание миокарда значительно повышают вероятность наличия ХСН [39, 40].

Для ХОБЛ характерен анамнез воздействия факторов риска (табачный дым и пассивное курение, бытовые поллютанты (пыль) и химические агенты), дефицит α 1-антитрипсина, семейный анамнез хронических респираторных заболеваний [1]. Одышка имеет постоянный прогрессирующий характер, увеличивается при физической нагрузке.

На этиологию одышки могут указывать изменения в содержании бикарбонатов. К повышению их уровня приводит компенсаторное изменение обмена веществ при респираторном ацидозе у пациентов с тяжелыми формами ХОБЛ [39]. О легочном происхождении одышки могут свидетельствовать эритроцитоз, низкая СОЭ, повышение Hb, гематокрита и вязкости крови. Однако лейкоцитоз и повышение СОЭ нередко связаны не только с ХОБЛ, но и с пневмонией, которая на фоне ХОБЛ может быть малосимптомной [1].

Наиболее сложно определить причину одышки в отсутствии признаков перегрузки объемом, что характерно для диастолической ХСН. В такой ситуации может помочь определение уровня сывороточных натрийуретических пептидов (НУП) [40]. Титр НУП повышается параллельно увеличению перегрузки миокарда объемом или давлением. Значения BNP и NT-proBNP ниже пороговых величин — 125 пг/мл и 35 пг/мл интерпретируются как отсутствие ХСН и могут свидетельствовать в пользу ХОБЛ [41]. С другой стороны, увеличение НУП отображает повышение давления и в правых камерах сердца, что не исключает такие причины одышки, как легочная гипертензия, в том числе и по причине ХОБЛ, ТЭЛА и легочного сердца [42].

Стандартом для дифференциальной диагностики одышки является спирометрия. Диагноз ХОБЛ верифицируют при обструкции и наличии воздушных ловушек по значению индекса Тиффно, равному соотношению ОФВ₁/ФЖЕЛ <0,7 в период ремиссии, с оценкой тяжести на основе значения ОФВ₁ [1, 13, 14, 39].

Для пациентов же с ХСН характерны объемные рестриктивные изменения [39]. В результате интерстициального фиброза, слабости дыхательной мускулатуры, кардиомегалии и отека легких значения ОФВ₁ и ФЖЕЛ пропорционально снижены в среднем на 8—11% от должного с нормальным соотношением ОФВ₁/ФЖЕЛ [38—40]. При декомпенсированной ХСН возможно выявление переходящей бронхообструкции, исчезающей после стабилизации гемодинамики. Диуретическая терапия улучшает или полностью восстанавливает показатели ФВД [39]. Следует учитывать, что ОФВ₁ является неспецифичным показателем, который может снижаться и в отсутствии ХОБЛ [1].

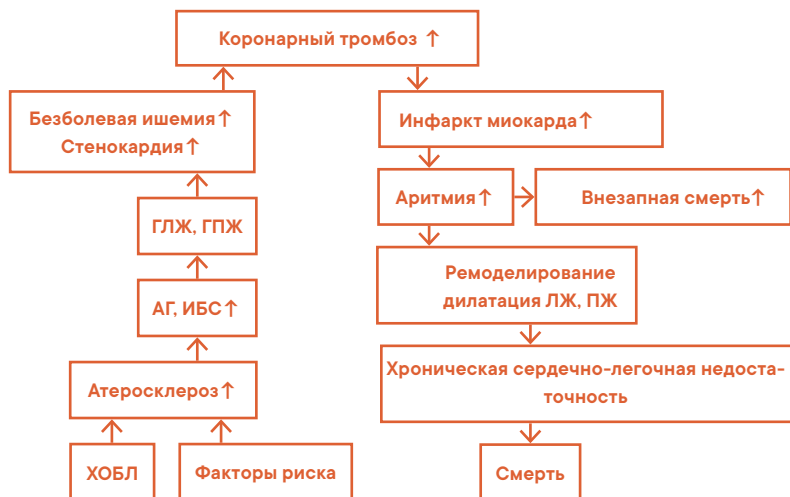
При снижении значений ОФВ₁ менее 35% от должного, при клинических признаках гипоксемии или правожелудочковой ХСН проводятся пульсоксиметрия и исследование газового состава крови. Изменения в газообмене наблюдаются как у пациентов с ХОБЛ, так и с ХСН [39]. При ХСН во время нагрузок ухудшается газообмен и увеличивается потребление СО₂, при ХОБЛ развивается тахипноэ, вызванное увеличением остаточной емкости легких, происходит снижение РаО₂ и повышение РаСО₂ [39, 40].

Если рутинные методы диагностики не позволяют дифференцировать «сердечную» и «легочную» одышку, рекомендуется выполнять нагрузочные тесты с постепенно возрастающей физической нагрузкой с ЭКГ-регистрацией, прежде всего эргоспирометрию с газовым анализом или кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ) [39]. Эргоспирометрия позволяет одновременно контролировать ЧСС, АД, результаты ЭКГ и газообмен, а также выявить преобладающий механизм формирования одышки при сочетании нескольких причин, что особенно важно для определения тактики ведения пациента. Достижение максимального уровня напряжения в ходе КПНТ определяется по недостаточному приросту О₂вд и/или ЧСС, пикового респираторного газообменного коэффициента (СО₂выд/О₂вд) ≥1,10—1,15, по самооценке усилия (≥8 по 10-балльной шкале Борга) и внешнему виду пациента [43, 44]. Причиной одышки при ХСН является

снижение способности выполнять аэробные физические нагрузки, связанное с изменениями в периферических тканях (скелетная мускулатура, эндотелий, региональный кровоток) и в центральных органах (легкие, сердце), приводящими к снижению транспорта O_2 из внешней среды в скелетные мышцы [42]. При отсутствии ХСН вентиляторный анаэробный порог находится на уровне 50–60% пикового потребления O_2 , а у больных с ХСН этот показатель повышен [43–45].

Таким образом, ХОБЛ, начиная с ранних стадий развития, вмешивается в течение ССЗ, модифицируя их течение на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. При наличии ХОБЛ более выражены окислительный стресс и дисфункция эндотелия, часто развивается АГ, встречаются безболевого формы ИБС и различные нарушения ритма, растет число инфарктов миокарда, процессы ремоделирования миокарда с ранних этапов затрагивают правые и левые отделы сердца, финалом является сердечно-легочная недостаточность (рисунок 1).

Рисунок 1. Сердечно-сосудистый континуум при ХОБЛ



Ведение больных с кардиопульмональной коморбидностью в настоящее время представляет серьезную медицинскую проблему ввиду сложностей не только диагностики, взаимного отягощения течения каждого из заболеваний, но и межлекарственных взаимодействий, а также возможной лекарственной ятрогении в условиях вынужденной полипрагмазии [2].

Антигипертензивная терапия при наличии ХОБЛ должна:

- воздействовать на патогенетические звенья АГ при ХОБЛ
- не должна приводить к усилению бронхообструкции
- адекватно контролировать АД в течение суток
- не должна влиять на эффективность лекарственных препаратов, применяющихся для лечения ХОБЛ
- желательно оказывать дополнительные «негипотензивные» эффекты: бронхолитический, антиагрегантный, антиоксидантный, снижать давление в легочной артерии и улучшать эндотелиальную дисфункцию [15–18, 46–50]. Активация РААС у больных АГ и ХОБЛ диктует необходимость назначения лекарственных препаратов, подавляющих ее активность, прежде всего иАПФ и БРА. Их комбинация во всем мире признана нерациональной (исследования VALIANT, ONTARGET и другие), поэтому перед врачом стоит проблема выбора между этими двумя классами лекарств [15, 16].

У больных АГ и ХОБЛ доказаны такие положительные эффекты иАПФ, как снижение давления в легочной артерии, кардио- и вазопротекция, бронходилатация [15, 49]. Однако брадикининовый кашель, который может встречаться при назначении этого класса лекарственных препаратов, ограничивает его использование [15].

Среди положительных эффектов БРА, наряду с положительным влиянием на легочную гемодинамику и функцию внешнего дыхания, следует отметить более селективную блокаду РААС, чем у иАПФ, а также отсутствие влияния на другие нейрогуморальные системы (нет брадикининового кашля) [15]. Кроме того, существуют данные о том, что БРА обеспечивают лучший, чем иАПФ, контроль АД у больных ХОБЛ [46].

Таким образом, в настоящее время нет однозначного решения вопроса о том, какому блокатору РААС (иАПФ или БРА) следует отдать предпочтение для коррекции АД у больного с ХОБЛ.

Положительные эффекты иАПФ:

- снижение давления в легочной артерии
- доказанная кардио- и вазопротекция
- блокада высокой активности РААС при ХОБЛ и АГ
- уменьшение активности САС
- бронходилатация

НО:

- брадикининовый кашель в 4–20% случаев
- не могут полностью подавлять РААС, так как 70% ангиотензина II синтезируется в тканях без участия АПФ с помощью химазы, катепсина и других ферментов
- «ускользание» эффекта на фоне высокосолевого диеты

Положительные эффекты БРА:

- более селективная блокада РААС
- отсутствие влияния на другие нейрогуморальные системы (нет брадикининового кашля)
- эффективно снижают риск сердечно-сосудистых осложнений
- имеются данные, что обеспечивают лучший, чем иАПФ, контроль АД
- экспериментальные данные о способности предотвращать повреждение легких при ХОБЛ
- снижение давления в легочной артерии
- бронходилатация

На сегодняшний день имеется множество доказательств положительного влияния антагонистов кальция (АК) на сердечно-сосудистую патологию у больных бронхообструктивными заболеваниями [15, 17, 26]. Проведенные исследования показали, что кроме антигипертензивного эффекта эти препараты обладают еще целым рядом положительных свойств, а именно: антиангинальным, антиишемическим, антиоксидантным, антиагрегантным, бронхолитическим, снижают давление в легочной артерии и улучшают функцию эндотелия [15]. Однако многочисленными исследованиями (DAVIT, MDPIT, ACTION и др.) подтверждено, что

антагонисты кальция у больных ИБС и сердечной недостаточностью, оказывая хороший антиангинальный эффект, увеличивают сердечно-сосудистую летальность и, таким образом, ухудшают прогноз. Кроме того, ни один из используемых в настоящее время антагонистов кальция не способен подавить в полной мере высокую активность САС у больных ССЗ и бронхообструктивным синдромом. Бесспорно, в этой ситуации предпочтительны β -адреноблокаторы (БАБ). Эти препараты, кроме антигипертензивного, оказывают антиангинальное, противоишемическое, антиаритмическое действие при острых и хронических формах ишемической болезни сердца, снижают риск и частоту осложнений и смертности, а также улучшают продолжительность и качество жизни (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [15, 51, 52]. Показана способность β -адреноблокаторов восстанавливать функцию эндотелия, т. е. фактически влиять на патогенетические звенья развития сердечно-сосудистых заболеваний [15, 17, 18, 53]. Это объясняется тем, что в сосудистой стенке через β -адренорецепторы реализуется сосудорасширяющее действие катехоламинов, опосредованное высвобождаемым из эндотелия оксидом азота.

У пациентов с сочетанием сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии применение БАБ традиционно рассматривалось как нежелательное из-за возможного появления или усиления бронхиальной обструкции и ухудшения течения легочного заболевания. Проведенное еще в 1998 году в США исследование The Cooperative Cardiovascular Project показало, что риск смерти у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой, перенесших инфаркт миокарда, в течение 2 лет без терапии β -адреноблокаторами составляет 27,8% и 19,7%, а при их применении — 16,8% и 11,9% соответственно. Таким образом, у данной категории больных применение β -адреноблокаторов суммарно снижает риск смерти на 40%. К сожалению, не были проанализированы данные о состоянии бронхолегочной системы у наблюдаемых групп больных. Ретроспективное когортное исследование в Шотландии (2011) пациентов с ХОБЛ, принимающих БАБ, за 4 года показало снижение смертности на 22% без значимого ухудшения функции легких, независимо от наличия сердечно-сосудистой патологии. Метаанализ рандомизированных исследований выявил, что назначение кардиоселективных БАБ при ХОБЛ не приводит к развитию побочных эффектов [51]. При длительном использовании кардиоселективных БАБ вероятность развития бронхообструктивных реакций уменьшается, что связано с рецепторными взаимодействиями между

β -адренорецепторами и м-холинорецепторами бронхиально-сосудистой системы. Кроме того, БАБ у больных ХОБЛ способны, с одной стороны, потенцировать действие β_2 -агонистов, используемых для лечения ХОБЛ, а, с другой стороны, такое совместное применение способно нивелировать побочные эффекты друг друга [13, 26, 51]

Учитывая эти данные, применение высокоселективных пролонгированных БАБ — метопролола сукцината, бисопролола, небиволола — допустимо у пациентов с ХОБЛ [15, 51].

Положительные эффекты АК:

- лечение гипоксической периферической вазоконстрикции
- коррекция нарушений легочной гемодинамики
- уменьшение гиперсекреции слизи и воспаления в бронхах
- релаксация гладкой мускулатуры бронхов
- антиоксидантные свойства
- уменьшение агрегации тромбоцитов
- повышение бронходилатирующего эффекта β_2 -агонистов

НО:

- их применение сопровождается активацией САС
- большие дозы могут подавлять компенсаторную вазоконстрикцию мелких артериол и приводить к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения, усиливая гипоксию

Положительные эффекты БАБ:

- блокада высокой активности САС
- лечение тахикардий
- препараты первого ряда при наличии ИБС

НО:

- возможно индивидуальное и дозозависимое ухудшение бронхиальной проходимости
- могут провоцировать бронхоспазм
- Интересен вопрос об использовании статинов у больных ХОБЛ. Накоплен большой материал, что этот класс лекарственных препаратов способен оказывать положительное влияние не только на развитие ССЗ, но и на течение

самой ХОБЛ. Статины ингибируют ключевые воспалительные и ремоделирующие эффекты при ХОБЛ, а именно процессы фиброобразования, продукции цитокинов, нейтрофильной инфильтрации [35, 54, 55].

Влияние статинов на ХОБЛ:

- Замедление скорости снижения ОФВ1
- Достоверное снижение СРБ
- Снижение общей смертности
- Снижение смертности от ХОБЛ
- Уменьшение количества обострений
- Уменьшение случаев госпитализации
- Повышение толерантности к физической нагрузке. Назначение бронходилататоров для лечения ХОБЛ, причем уже с ранних стадий, ставит перед врачом проблему выбора, прежде всего между β_2 -агонистом и м-холинолитиком. В настоящее время нет однозначных данных, свидетельствующих в пользу того или иного пролонгированного бронходилататора, поэтому выбор между β_2 -агонистом или м-холинолитиком врач должен делать самостоятельно [1, 13, 14]. Может ли наличие ССЗ у больного оказать влияние на этот выбор? В принципе, все препараты для лечения бронхообструктивной патологии могут обладать нежелательным воздействием на сердечно-сосудистую систему [13]. Комбинирование бронходилататоров с различными механизмами действия позволяет достичь большей бронходилатации с меньшим количеством побочных эффектов [1, 12, 13, 14]. Бесспорными лидерами по отсутствию воздействия на сердце среди базисных лекарственных средств для лечения ХОБЛ являются м-холинолитики. Антихолинергические препараты длительного действия не индуцируют тахикардию и повышение сердечного выброса, их применение не сопровождается возникновением аритмий, нарушений гемодинамики и изменений вегетативного статуса пациента [1, 13, 14]. Однако отсутствие быстрого положительного эффекта по сравнению с β_2 -агонистами нередко заставляет врача отказаться от назначения этого класса бронхолитических препаратов у пациентов нетяжелыми формами ХОБЛ в стадии обострения.

β 2-агонисты посредством активации β -адренорецепторов сердца у больных с сопутствующей кардиальной патологией способны провоцировать ишемию, усугублять сердечную недостаточность, аритмии, а также повышать риск внезапной смерти [1, 13, 14]. Однако в контролируемых клинических исследованиях у больных ХОБЛ не было получено убедительных данных, указывающих на увеличение частоты аритмий, сердечно-сосудистой или общей летальности при применении β 2-агонистов длительного действия [1, 12, 14].

Отрицательные эффекты β 2-агонистов короткого действия:

- тахикардия
 - аритмия
 - гипокалиемия
 - гипоксемия
 - мышечный тремор
 - беспокойство
 - повышение АД
 - увеличение риска инфаркта миокарда
- НО:
- у β 2-агонистов длительного действия отсутствует отрицательное влияние на течение ССЗ.

Таким образом, системное воспаление при ХОБЛ способно инициировать развитие ССЗ, которые являются самой частой коморбидной патологией, а, следовательно, в клинической практике встречается огромное количество таких больных. Накопленный опыт в изучении кардиопульмональной коморбидности позволяет практикующим врачам понимать некоторые патогенетические механизмы развития болезней, чтобы назначить адекватное лечение.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2019 [Electronic resource]. Mode of access: www.who.int/respiratory/copd/burden/en.— Date of access: 15.02.2019.
2. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Cardiovascular Diseases / M. Cazzola [et al.] // *Drugs*.— 2017.— Vol. 77, Is. 7. — P. 721–732.
3. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline / J. A. Wedzicha, M. Miravittles, J. R. Hurst [et al.] // *Eur. Respir. J.*— 2017.— Vol. 49, № 3.— ID1600791.
4. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / AG Chuchalin, N Khaltaev, NS Antonov [et al.] // *Int. J. COPD*.— 2014.— Vol. 9.— P. 963–974.
5. Cavaille's A. Comorbidities of COPD / A. Cavaille's, G. Brinchault-Rabin, A. Dixmier // *Eur. Respir. J.*— 2013.— Vol. 22.— P. 454–475.
6. Quantifying comorbidity in individuals with COPD: a population study / A. S. Gershon, G. C. Mecredy, J. Guan [et al.] // *Eur. Respir. J.*— 2015.— Vol. 45, № 1.— P. 51–55.
7. Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: results from the German COSYCONET study / ME Wacker, RA Jörres, H Schulz [et al.] // *Respir. Med.*— 2016.— Vol. 111.— P. 39–46.
8. Mahboub B. Co-morbidities associated with COPD in the Middle East and North Africa region: association with severity and exacerbations / B Mahboub, A Alzaabi, MN Iqbal // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*— 2016.— Vol. 11.— P. 273–280.

9. Heterogeneity of systemic oxidative stress profiles in COPD: a potential role of gender / J Maury, F Gouzi, P De Rigal [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.*— 2015.— Vol. 17.— ID 201843 .
10. Dal Negro RW. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage / RW Dal Negro, L Bonadiman, P Turco // *Multidiscip. Respir. Med.*— 2015.— Vol. 10, №1.— P. 24.
11. Кароли Н. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.*— 2017.— Т. 13, № 4.— С. 513—518.
12. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial / J Vestbo, JA Anderson, RD Brook [et al.] // *Lancet.*— 2016.— Vol. 387.— P. 1817—1826.
13. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений / З. Р. Айсанов [и др.] // *Пульмонология.*— 2017.— Т. 27, № 1.— С. 13—20.
14. Национальные рекомендации по ХОБЛ. Минздрав РФ; РНМОТ, 2018.— С. 7—19 [Электронный ресурс]. Электрон. дан. Режим доступа: www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/.— Дата обращения: 09.03.2018.
15. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // B Williams, G Mancia, W Spiering [et al.] // *Eur. Heart J.*— 2018.— Vol. 39, Is. 33.— P. 3021—3104.
16. Antihypertensive drug use in resistant and nonresistant hypertension and in controlled and uncontrolled resistant hypertension / A de la Sierra, P Armario, A Oliveras [et al.] / *J. Hypertens.*— 2018.— Vol. 36, Is. 7.— P. 1563—1570.

17. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis / P. Ambrosino, R. Lupoli, S. Iervolino, A. De Felice // Intern. Emerg. Med.— 2017.— Vol. 5.— P. 877–885.
18. Endothelial dysfunction markers in low cardiovascular risk individuals: comparison of males and females / ZB Gungor, N Sipahioglu, H Sonmez [et al.] // J. Med. Biochem.— 2017.— Т. 36, № 1.— P. 62–72.
19. Mannino DM. Using big data to reveal chronic respiratory disease mortality patterns and identify potential public health interventions / DM Mannino, WT Sanderson // JAMA.— 2017.— Vol. 318, № 12.— P. 1112–1114.
20. Tomiyama H. Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension / H Tomiyama, T Ishizu, R. Kohro // Int. J. Cardiol.— 2018.— Vol. 253.— P. 161–166.
21. Patel AR Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / AR Patel, BS Kowlessar, GC Donaldson // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2013.— Vol. 188, № 9.— P. 1091–1099.
22. Зафираки ВК. Легочная гиперинфляция при хронической обструктивной болезни легких и отдаленные исходы плановых чрескожных коронарных вмешательств / В.К. Зафираки, Е.Д. Космачева [и др.]. // Кардиология.— 2018.— Т. 58, № 1.— С. 11–16.
23. Almagro P. Underdiagnosis and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease after percutaneous coronary intervention: a prospective study / P Almagro, A Lapuente, J Pareja // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.— 2015.— Vol. 10.— P. 1353–1361.
24. Association of systemic inflammation with epicardial fat and coronary artery calcification / S Gauss, L Klinghammer, A Steinhoff [et al.] // Inflamm. Res.— 2015.— Vol. 64, № 5.— P. 313–319.

25. Changes in the prevalence of COPD in Korea between 2001 and 2011 in the KNHANES data / J. Y. Hong, J. Y. Jung, M. G. Lee [et al.] // *Respir. Med.*— 2017.— № 125.— P. 12—18.
26. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management / G Campo, R Pavasini, M Malagù [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.*— 2015.— Vol. 29, № 2.— P. 147—157.
27. Measures of bronchodilator response of FEV1, FVC and SVC in a Swedish general population sample aged 50—64 years, the SCAPIS Pilot Study / K Torén, B Bake, AC Olin [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.*— 2017.— № 12.— P. 973—980.
28. Clinical and angiographic correlation of high-sensitivity C-reactive protein with acute ST elevation myocardial infarction / S Tanveer, S Banu, NR Jabir [et al.] // *Exp. Ther. Med.*— 2016.— Vol. 12, № 6.— P. 4089—4098.
29. Exertional Dyspnoea in Chronic Respiratory Diseases: From Physiology to Clinical Application / BP Dubé, F Vermeulen, P Laveneziana // *Arch. Bronchopneumol.*— 2017.— Vol. 53, № 2.— P. 62—70.
30. Frequency of cardiac death and stent thrombosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing percutaneous coronary intervention (from the BASKET-PROVE I and II Trials) / T. Jatene, T. Biering-Sørensen, K. Nochioka [et al.] // *Am. J. Cardiol.*— 2017.— Vol. 119, № 1.— P. 14—19.
31. Frequent coexistence of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory and cardiac outpatients: Evidence from SUSPIRIUM, a multicentre Italian survey / R Griffo, A Spanevello, PL Temporelli [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.*— 2017.— Vol. 24, № 6.— P. 567—576.

32. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention / M Zhang, YJ Cheng, W Zheng [et al.] // *BioMed Research International*.— 2016.— Vol. 2016, № 2.— P. 765—781.
33. Malaviya R. Anti-TNF therapy in inflammatory lung diseases / R Malaviya, JD Laskin, DL Laskin // *Pharmacol. Ther.*— 2017.— Vol. 180.— P. 90—98.
34. The nuclear receptor and clock gene REV-ERB regulates cigarette smoke-induced lung inflammation / IK Sundar, K Rashid, MT Sellix [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2017.— Vol. 493, № 4.— P. 1390—1395.
35. Fruchter O. Lipid profile and statin use: the paradox of survival after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / O Fruchter, M Yigla, M Kramer // *The American Journal of the Medical Sciences*.— 2015.— Vol. 349, № 4.— P. 338—343.
36. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and chronic kidney disease: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery / S. Bangalore, Y. Guo, Z. Samadashvili [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2015.— Vol. 66, № 11.— P. 1209—1220.
37. ESC Clinical Practice Guidelines. Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation / B Ibanez, S James, S Agewall [et al.] // *European Heart Journal*.— 2018.— Vol. 39, Issue № 2.— P. 119—177.
38. Hawkins NM. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services / NM Hawkins, S Virani, C Ceconi // *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*.— 2013.— № 34.— P. 2795—2807.

39. American Thoracic Society Committee on Dyspnea. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea / MB Parshall [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.— 2012.— Vol. 185, suppl. 4.— P. 435.
40. Symptoms and impact of symptoms on function and health in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure in primary health care / K. Theander [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.— 2014.— № 9 — P. 785—794.
41. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting [Electronic resource] / E Roberts [et al.] // British Medical Journal.— 2015.— 16 p.— Mode of access: www.bmj.com/content/bmj/350/bmj.h910.full.pdf.— Date of access: 07.03.2018.
42. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion / E Evelien, S van Riet [et al.] // European Journal of Heart Failure.— 2014.— № 16.— P. 772—777.
43. Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing in the Clinical Evaluation of Patients With Heart and Lung Disease / R Arena, KE Sietsema // Circulation.— 2011.— Vol. 123.— P. 668—680.
44. Мустафина М. Х. Кардиореспираторный нагрузочный тест / М. Х. Мустафина, А. В. Черняк // Атмосфера. Пульмонология и аллергология.— 2013.— № 3.— С. 56—62.
45. Cardiopulmonary exercise testing in differential diagnosis of dyspnea / N Toma [et al.] // Maedica (Buchar).— 2010.— Vol. 5, suppl. 3.— P. 214—218.
46. Григорьева Н. Ю. Выбор оптимального блокатора РААС у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Н. Ю. Григорьева, М. Е. Королева // Кардиология.— 2018.— № 58(8).— С. 50—57.

47. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / RM Lang, LP Badano, V Mor-Avi, J Afilalo [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*— 2015.— Vol. 28, №1.— P. 1—39.
48. Mannino DM. Using big data to reveal chronic respiratory disease mortality patterns and identify potential public health interventions / DM Mannino, WT Sanderson // *JAMA.*— 2017.— Vol. 318, №12.— P. 1112—1114.
49. Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment / JB Su // *World J. Cardiol.*— 2015.— Vol. 7, №11.— P. 719—741.
50. Safar ME. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension/ ME Safar // *Nat. Rev. Cardiol.*— 2018.— Vol. 15, №2.— P. 97—105.
51. Беленков Ю. Н. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: место терапии современными β -блокаторами / Ю. Н. Беленков, О. А. Цветкова и др. // *Кардиология.*— 2019.— №59(6).— С. 48—55.
52. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / MF Piepoli [et al.] // *Eur. Heart J.*— 2016.— Vol. 37.— P. 2315—2381.
53. Григорьева Н. Ю. Коморбидный пациент с артериальной гипертензией и ХОБЛ / Н. Ю. Григорьева // *Лечащий врач.*— 2016.— №7.— С. 24—27.
54. Statins and morbidity and mortality in COPD in the COMIC study: a prospective COPD cohort study [Electronic Resource] / E Citgez, J Palen van der, K Koeherst-Ter Huurne [et. al] // *BMJ Open Resp Res.*— 2016.— Vol. 3, Issue №3.— URL: www.bmjopenrespres.bmj.com/content/bmjresp/3/1/e000142.full.pdf (дата обращения: 28.05.2017).
55. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study / L Lahousse, DW Loth, GF Joos [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.*— 2013.— Vol. 26, №2.— P. 212—217.

9

Нарушения ритма сердца у пациентов с некардиологическими заболеваниями

И. И. Шапошник,
В. В. Генкель



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Авторы

Шапошник Игорь Иосифович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Челябинск

Генкель Вадим Викторович

доктор медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики
внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Челябинск

Содержание

1. НРС при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).....	95
2. Заболевания органов дыхания.....	98
3. Заболевания системы крови	100
4. Заболевания эндокринной системы	102
5. НРС при хронических и системных воспалительных заболеваниях.....	106
6. Принципы лечения НРС при некардиологических заболеваниях.....	106
Заключение	109
Литература.....	110

Синдром нарушений ритма сердца (НРС) — один из самых распространенных, не только у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, но и при целом ряде других заболеваний внутренних органов. Между тем в повседневной клинической практике при возникновении различных аритмий диагностическая мысль врача в первую очередь устремляется на поиск поражений миокарда. И действительно, трудно найти такое заболевание сердца, которое бы не сопровождалось НРС. И в первую очередь это те болезни, которые вызваны органическим поражением миокарда. Критерии его следующие: 1) ныне текущий или перенесенный инфаркт миокарда; 2) толщина стенки миокарда в любом месте $\geq 1,3$ см; 3) конечно-диастолический размер левого желудочка $\geq 6,0$ см; 4) фракция выброса из левого желудочка $\leq 45\%$; 5) миокардит. Наличие любого из перечисленных признаков при НРС характеризует аритмию как злокачественную, т. е. сопровождающуюся тяжелыми осложнениями и неблагоприятным прогнозом. Сочетание нескольких признаков, сопровождающихся НРС, повышает риск внезапной сердечной смерти (ВСС). В то же время наличие НРС при отсутствии органических поражений сердца переводит аритмию в разряд доброкачественных. Таким образом, не само НРС определяет его прогноз и тяжесть, а наличие и степень поражения миокарда.

Еще сложнее обстоит дело в тех случаях, когда источником НРС является не само сердце, а различные заболевания внутренних органов, что по данным различных авторов встречается не менее чем в 30—40% случаев [1, 2]. В этих ситуациях в первую очередь следует исключить органическое поражение сердца, применяя перечисленные выше признаки. Тщательный сбор анамнеза, анализ клинико-инструментальных и лабораторных данных пациента позволяет в большинстве случаев установить генез НРС при различной внутренней патологии и, таким образом, направить лечебные мероприятия преимущественно на лечение основного заболевания. Данный подход, как правило, сопровождается купированием аритмического синдрома без применения специфических противоаритмических препаратов. В настоящей статье мы остановимся на патогенезе, методах выявления и лечения НРС при различных терапевтических заболеваниях внутренних органов.

1. НРС при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

1.1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) регистрируется у 5% взрослых пациентов и представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание. В большинстве случаев у данного контингента больных развивается ГЭРБ, которая является традиционным фактором риска возникновения наджелудочковых НРС. Это обусловлено тем, что пищевод и сердце анатомически тесно прилегают друг к другу. Стенка пищевода и задняя стенка левого предсердия разделены между собой прослойкой толщиной не более 5 мм. Важное значение в возникновении НРС у пациентов с ГЭРБ имеют нейрогенные механизмы. Изменения рН при ГЭРБ приводят к повышению тонуса блуждающего нерва [1, 2]. Кроме того, воспаление стенки пищевода при ГЭРБ также является вероятным провоцирующим фактором развития аритмий. Высказывается даже предположение о том, что воспаление стенки пищевода может распространяться на левое предсердие и таким образом способствовать развитию миокардита [1]. Данные многочисленных клинических исследований доказывают, что ГЭРБ является независимым фактором риска развития фибрилляции предсердий (ФП). Более того, ГЭРБ относят к независимым предикторам рецидива ФП после выполнения процедуры радиочастотной абляции [3].

Как известно, существуют два вегетативно обусловленных клинко-патогенетических вида ФП: вагусный и гиперadreнергический. У пациентов с ГЭРБ пароксизмы ФП возникают ночью или в горизонтальном положении, нередко — после приема обильной пищи. В таких случаях ФП предшествует урежение ЧСС до 55—60 ударов в минуту, затем возникает наджелудочковая экстрасистола, которая запускает ФП по механизму re-entry. Такой клинко-патогенетический тип ФП называется вагусным. Он требует лечения в первую очередь основного заболевания, т. е. ГЭРБ. В качестве симптоматического лечения могут применяться М-холинолитики, т. е. препараты белладонны. Лечение ингибиторами протонной помпы у пациентов с сочетанием ГЭРБ и ФП уменьшает симптомы не только рефлюкса, но и аритмии. В то же время использование β -блокаторов и других препаратов при данной форме ФП, повышающих влияние блуждающего нерва на сердце, может усугубить ситуацию.

Имеются многочисленные наблюдения пациентов с ГПОД, у которых имелась стойкая брадикардия, проходившая после хирургической коррекции ГПОД [4]. Описан клинический случай рецидивирующей желудочковой тахикардии (ЖТ) у больного с тяжелой ГПОД, которая прекратилась после хирургического вмешательства. Авторы описания высказали предположение, что основным механизмом возникновения ЖТ являлось механическое сдавление базальных отделов нижней стенки левого желудочка и левого предсердия содержимым грыжевого мешка [5].

В клинике Мейо наблюдались 111 429 пациентов с ГПОД в течение 30 лет. За данный период ФП развилась у 7865 (7,1%) больных. Среди пациентов моложе 55 лет ГПОД ассоциировалась с увеличением относительного риска (ОР) развития ФП в 17,5 раз у мужчин и в 19 раз у женщин.

1.2. Заболевания желудка и 12-перстной кишки

По данным различных российских исследований, *H. pylori* обнаруживают у 65–92% людей в различных областях Российской Федерации [6]. По данным крупного метаанализа J. Yan et al. [7], наличие *Helicobacter pylori* взаимосвязано с увеличением риска ФП в 1,79 раза (95%ДИ 1,09–2,98). Систематический обзор 2019 года включил 2921 пациента с *H. pylori* [8]. При этом кумулятивный ОР возникновения ФП при обнаружении данной инфекции составил 1,19 (95% ДИ 1,08–1,41). Высказано предположение, что системное воспаление, связанное с инфицированием *H. pylori*, может способствовать развитию ФП [9, 10].

Хорошо известно, что при язвенной болезни желудка и особенно 12-перстной кишки, сопровождающихся высокой кислотно-пептической активностью желудочного содержимого, происходит значительное повышение тонуса парасимпатической системы, т.е. возникает ваготония. Это ведет к развитию синусовой брадикардии, сопровождающейся иногда появлением слабости, головокружения и пресинкопальных состояний. На этом фоне активизируются различные эктопические ритмы, проявляющиеся регистрацией суправентрикулярных экстрасистол, эпизодов ФП, а иногда и желудочковых НРС. Подобные явления, как правило, возникают при обострении заболевания и проходят при излечении язвенного дефекта.

1.3. Заболевания кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) — становятся глобальной медико-социальной проблемой XXI века. В датский национальный регистр было включено 24 449 больных с ВЗК [11]. Риск развития ФП у больных с ЯК и БК был значимо выше в сравнении с общей популяцией. При этом подобное явление наблюдалось лишь при обострении ВЗК. ОР ФП при обострении ВЗК составил 2,63 (95 % ДИ 2,26—3,06), а вне обострения — 2,06 (95 % ДИ 1,67—2,55). В исследовании D.J. Pattanshetty et al. получены схожие результаты [12]. ФП возникла у больных с ВЗК в 11,3 % случаев, а в общей популяции — в 0,9 % ($p < 0,0001$). По-видимому, структурное и электрическое ремоделирование левого предсердия, возникающее вследствие системного воспаления, является основным патофизиологическим механизмом ФП при ВЗК [13]. Установлено, что дисперсия зубца Р и интервала QT наблюдается даже у детей с ВЗК при среднем сроке заболевания свыше 16 месяцев [14].

Другое иммуноопосредованное, генетически детерминированное заболевание кишечника — целиакия. Это системное заболевание, вызванное повреждением ворсинок тонкой кишки пищевыми продуктами, содержащими белок глютен (пшеница, рожь, ячмень). Оно характеризуется развитием атрофической энтеропатии и многообразными глютензависимыми клиническими проявлениями: диарея, похудение, анемия, остеопороз и др. [15]. Распространенность целиакии во взрослой популяции составляет 0,5—1 %. Результаты крупного шведского исследования с включением 28 637 больных с целиакией свидетельствуют о том, что ОР развития ФП у данной категории пациентов составляет 1,34 (95 % ДИ 1,24—1,44) с поправкой на вмешивающиеся факторы [16]. Среди больных целиакией отмечается увеличение дисперсии зубца Р, внутри- и межпредсердной проводимости, увеличение объема левого предсердия по данным эхокардиографии [17]. По-видимому, существенную роль в аритмогенезе при целиакии играет хроническое системное воспаление и факторы, связанные с мальабсорбцией: электролитные нарушения, анемия [18].

2. Заболевания органов дыхания

2.1. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

По данным различных авторов, НРС при обострении ХОБЛ наблюдаются в 97–98 % случаев [19]. Чаще всего это желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), которая регистрируется в 80–90 %, наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС) — в 50–60 %, неустойчивая желудочковая тахикардия (НЖТ) и ФП — в 30–40 %. В исследовании R. Desai et al. среди 21 млн пациентов с ХОБЛ ФП встречалась у 4,67 (22,1 %) млн больных [20]. При нарастании тяжести заболевания частота НРС увеличивается. Более того, ХОБЛ является независимым предиктором рецидивирования и прогрессирования (переход пароксизмальной ФП в более устойчивые формы) ФП [21]. Нередко это трепетание предсердий (ТП), которое развивается при увеличении правого предсердия у больных с легочным сердцем.

Установлено, что ХОБЛ является независимым фактором развития жизнеугрожающих НРС [22]. У пациентов с ХОБЛ ОР возникновения ЖТ с поправкой на вмешивающиеся факторы составляет 1,33 (95 % ДИ 1,15–1,54). Как и при ФП, риск ЖТ также существенно увеличивается по мере нарастания тяжести ХОБЛ. По данным систематического анализа 2016 года, риск внезапной сердечной смерти (ВСС) также значимо выше у больных с ХОБЛ. Важно отметить, что при этом ведущим механизмом смерти является асистолия или электромеханическая диссоциация, а не ЖТ и ФП [23].

Механизмы развития НРС при ХОБЛ достаточно сложны. Выделяют следующие факторы, способствующие развитию НРС при ХОБЛ: гипоксия и гиперкатехоламинемия, дисфункция автономной нервной системы, гипокалиемия, гипомагниемия, нарушение кислотно-щелочного равновесия, системное воспаление и др. [24, 25]. Важными являются влияния таких сопутствующих патологий, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Существенное значение имеет применение при ХОБЛ таких препаратов, как теофиллины, агонисты β -рецепторов и др., которые также усиливают проаритмогенный потенциал сердца [26].

2.2. Бронхиальная астма (БА)

По данным различных авторов, БА является самостоятельным фактором развития НРС. Так, по данным исследования S. Neek et al., включавшего всех больных

с БА, проживающих в Германии, риск НРС у данной категории больных был значимо выше по сравнению с общей популяцией — 1,27 (95 % ДИ 1,23–1,31) [27]. Наиболее часто встречающимися аритмиями у пациентов с БА являются синусовая тахикардия и ЖЭС (наджелудочковые и желудочковые). В исследовании M.J.Warrier et al., включавшем 158 больных с БА, риск развития синусовой тахикардии у пациентов с БА был в 5,5 раз выше в сравнении с контролем, а ЖЭС — в 2,5 раза [28]. При этом риск НРС был существенно выше среди пациентов, получающих β 2-адреномиметики.

2.3. Легочная гипертензия (ЛГ)

Распространенность НРС у пациентов с ЛГ составляет 15–20%. Заболеваемость НРС у пациентов с ЛГ достигает 2,8% в год, а кумулятивная заболеваемость за шестилетний период наблюдения — 11,7% [29]. Наиболее часто встречаются различные варианты суправентрикулярных аритмий: приблизительно в 40% — ФП, в 40% — трепетание предсердий, в 10% — наджелудочковая тахикардия, в 10% — атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия. Жизнеугрожающие НРС, такие как ЖТ или ФЖ, относительно редки при ЛГ.

Факторами, способствующими возникновению НРС у пациентов с ЛГ, являются дилатация левого и правого желудочков, повышение давления в правом предсердии, увеличение содержания натрийуретических пептидов и снижение сердечного выброса. Повышение давления в правом предсердии и обусловленное этим структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда предсердий — один из основных механизмов развития суправентрикулярных НРС наряду с гипоксией у больных с ЛГ. Дисфункция автономной нервной системы с активацией ее симпатического звена также вносит существенный вклад в аритмогенез у данной категории больных [30].

Развитие ФП и ТП у пациентов с ЛГ — независимый предиктор ухудшения функционального состояния и прогноза. Напротив, восстановление и удержание синусового ритма ассоциировано с улучшением прогноза пациентов с ЛГ. Учитывая это, у пациентов с ФП или ТП и наличием ЛГ контроль ритма является предпочтительной тактикой ведения пациентов, что закреплено рекомендациями Европейского общества кардиологов в 2016 году [31].

3. Заболевания системы крови

3.1. Анемии

По данным ВОЗ, анемией в мире страдают 1,6 млрд человек. У пожилых больных анемия является независимым предиктором смерти от всех причин вне зависимости от ее этиологии. Это обусловлено патологическими изменениями, развивающимися при анемии в различных системах и органах, в том числе и со стороны сердца. У пациентов гериатрического профиля с анемическим синдромом НРС встречаются значительно чаще по сравнению с больными без анемии — 42,6 % против 28,6 % [32]. Чаще НРС представлены экстрасистолией. Пациенты с анемией отличаются увеличением продолжительности и дисперсии интервала QTc. Выявлены обратные корреляции между уровнем ферритина, сывороточного железа и продолжительностью интервала QTc [33]. I. Goldenberg et al. анализировали влияние анемии на риск срабатывания имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) в связи с желудочковой аритмией [34]. В исследовании были включены 2352 пациента из Израильского национального регистра, 753 из которых имели значения гемоглобина менее 120 г/л. Авторами было установлено, что наличие анемии ассоциировано с увеличением ОР срабатывания ИКД на 56 %, а снижение гемоглобина на 10 г/л было связано с увеличением ОР на 8 %.

3.2. Лейкозы

У больных со злокачественными заболеваниями крови аритмии могут быть связаны как с самим заболеванием, так и с характером проводимой терапии. Для различных химиотерапевтических препаратов характерны различные формы НРС (таблица 1) [35].

Таблица 1. НРС, ассоциированные с приемом химиотерапевтических препаратов

Препарат	Возможные аритмии	Клинически значимые НРС	Рекомендации
Антрациклины (доксорубицин)	ЖЭС, неустойчивая ЖТ, ФП	ФП, ТП, ЖТ, пируэтная тахикардия, АВ-блокады	Мониторинг ЭКГ в первые 24 ч от начала терапии у пациентов со снижением ФВ и структурными изменениями сердца; У пациентов высокого риска возможно профилактическое использование β -блокаторов
Алкилирующие агенты (цисплатин)	Синусовая тахикардия, брадикардия, НЖЭС, ЖЭС, ФП	ФП, НЖТ, ЖТ	Мониторинг ЭКГ у пациентов с ИБС, сниженной ФВ и структурными изменениями сердца
Антиметаболиты (метотрексат)	Синусовая брадикардия, ФП	ФП, ЖТ, ФЖ, пируэтная тахикардия	Мониторинг ЭКГ у пациентов с ИБС
Ингибиторы полимеризации микротрубочек (колхицин)	Синусовая брадикардия, АВ-блокады	ФП, ЖТ, АВ-блокады	Мониторинг ЭКГ при наличии исходных нарушений проводимости; возможен профилактический прием ГКС или антигистаминных препаратов
Ингибиторы тирозинкиназ (иматиниб)	Синусовая брадикардия, удлинение QTc	ФП, ЖТ, АВ-блокады, пируэтная тахикардия	Контроль ЭКГ в ходе терапии (продолжительность QTc)

Примечания: ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; ЖТ — желудочковая тахикардия; ФП — фибрилляция предсердий; ТП — трепетание предсердий; АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада; ЭКГ — электрокардиография; ФВ — фракция выброса; НЖЭС — нажелудочковая экстрасистолия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФЖ — фибрилляция желудочков; ГКС — глюкокортикостероиды.

У пациентов, которым проводилась трансплантация аутологичных стволовых клеток по поводу различных гемобластозов, наджелудочковые НРС наблюдались в 10 % случаев, из них в 7 % — ФП (78 % от всех НРС) [36]. Риск развития аритмии увеличивался через 2 дня после трансплантации и достигал максимума через 14—18 дней. Риск увеличивался при наличии следующих факторов: возраст более 63 лет, НЖЭС или атриовентрикулярные блокады до трансплантации, НРС в анамнезе.

4. Заболевания эндокринной системы

4.1. Гипертиреоз

Функционирование сердечно-сосудистой системы в значительной мере зависит от уровня сывороточного трийодтиронина (Т3). Мембрана кардиомиоцитов содержит определенные транспортные белки для него [37]. Т3 входит в ядро кардиомиоцита, где связывается с ядерным рецептором (TRs). Затем данный комплекс взаимодействует с элементами, отвечающими за гормональный ответ (TREs) на промотерных зонах регуляторных генов. Гормоны щитовидной железы могут оказывать также и внеядерное действие на кардиомиоциты. При этом, в отличие от эффектов, связанных с воздействием на ядерный рецептор, появление которых занимает от 30 минут до 2 часов, изменения в работе ионных каналов под действием Т3 начинаются в течение нескольких минут. Т3 увеличивает активность Na^+/K^+ -АТФазы.

У пациентов с диффузным токсическим зобом поражение сердца связано не только с действием тиреоидных гормонов, но и с присутствием аутоантител к кардиомиоцитам, которые способствуют входному току кальция в клетки миокарда. При тиреотоксикозе имеется функциональная неоднородность различных участков миокарда. Любое дополнительное воздействие, увеличивающее эту неоднородность, может инициировать полную дискоординацию деятельности различных участков сердечной мышцы, что клинически проявляется возникновением различных аритмий [38].

Суправентрикулярные НРС являются одним из наиболее распространенных симптомов гипертиреоза. У данной категории больных ФП встречается от 10% до 25% случаев. Даже субклинический гипертиреоз ассоциирован с трехкратным увеличением риска развития ФП. При этом данная форма аритмии характерна для больных старше 60 лет. И при клинически манифестированном тиреотоксикозе частота ФП нарастает с возрастом. Среди типов ФП чаще наблюдается персистирующая форма. НРС, в частности — ФП, при своевременном достижении эутиреоза обратимы. Приблизительно у 1/3 больных спустя 8—10 недель после достижения эутиреоза спонтанно восстанавливается синусовый ритм. В отличие от суправентрикулярных аритмий, желудочковые нарушения ритма достаточно редко встречаются при тиреотоксикозе и в целом их частота сопоставима с общей популяцией.

Недавнее проспективное популяционное исследование с участием 939 пациентов в возрасте старше 55 лет с тиреотоксикозом продолжительностью в среднем 6,7 лет продемонстрировало наличие взаимосвязи между гипертиреозом и удлинением интервала QT [39]. Гипотезой, объясняющей пролонгацию интервала QT у пациентов с гипертиреозом, является увеличение активности Na⁺/K⁺-АТФазы с последующим ростом уровня внутриклеточного калия и развитием гиперполяризации мембраны кардиомиоцитов.

4.2. Гипотиреоз

Для пациентов с гипотиреозом характерны стойкая брадикардия и относительно высокая частота атриовентрикулярных блокад различной степени [40]. Зачастую отмечается удлинение QTc, что является маркером электрической нестабильности миокарда и предрасполагает к развитию желудочковых НРС. В исследовании L. Kannan et al. среди госпитализированных в кардиологическое отделение пациентов, имеющих гипотиреоз, значительно чаще встречались желудочковые НРС (6,58 % против 1,31%; $p = 0,007$), в т. ч. ЖТ (2,63 % против 0%; $p = 0,04$) [41]. Описаны случаи ВСС у молодых пациентов с тяжелым гипотиреозом, механизмом которой была ФЖ.

4.3. Сахарный диабет

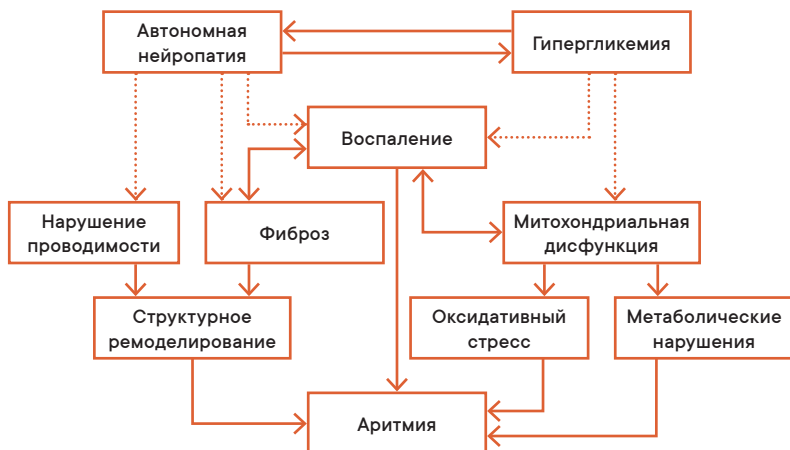
Детальное изучение НРС у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа представлено в недавнем исследовании G. Agarwal et al. [42]. Установлено, что наиболее часто в данной категории больных наблюдалась синусовая тахикардия (32 %), ФП — в 20 %, наджелудочковая и ЖЭС — в 15 %, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия — в 10 %, синусовая брадикардия и атриовентрикулярная блокада 1-й степени — в 3 %, полная атриовентрикулярная блокада и желудочковая тахикардия — в 1 %. Авторами также было продемонстрировано, что по мере увеличения уровня гликированного гемоглобина (от 7 % до 9,5 % и более) существенно увеличивается частота синусовой тахикардии, полной атриовентрикулярной блокады, ФП и желудочковых НРС.

Кардиоваскулярная автономная нейропатия играет крайне важную роль в аритмогенезе у пациентов с СД. По мере увеличения тяжести автономной нейропатии растет число желудочковых аритмий, в т. ч. в ночное время [43].

Крайне важно отметить, что у пациентов с СД риск НРС возрастает как при неудовлетворительном контроле гликемии и высоких значениях глюкозы крови, так и во время эпизодов гипогликемии. P. Novodvorsky et al. установили, что во время эпизодов ночной гипогликемии (средняя продолжительность эпизода составляла 60 минут) наиболее часто развиваются синусовая брадикардия и наджелудочковая экстрасистолия, а во время дневных эпизодов — изолированная наджелудочковая экстрасистолия [44]. Вне зависимости от времени суток гипогликемия сопровождалась значимым увеличением продолжительности QTc, снижением симметрии зубца Т и увеличением его продолжительности. В связи с этим не является удивительным тот факт, что во время эпизодов гипогликемии существенно увеличивается количество аритмий, в т. ч. ЖЭС и ЖТ, и резко повышается риск ВСС [45, 46].

Патогенез НРС у пациентов с СД достаточно сложен и схематически представлен на [рисунке 1](#) [47].

Рисунок 1. Механизмы развития аритмии у пациентов с СД [47]



4.4. Акромегалия

Акромегалия является тяжелым нейроэндокринным заболеванием, ассоциированным с хронической гиперпродукцией гормона роста и инсулиноподобных ростовых факторов (особенно инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа). Осложнения со стороны сердца являются ведущей причиной двух-, трехкратного повышения смертности среди пациентов с акромегалией по сравнению с общей популяцией. В. Herrmann et al. детально изучили частоту и структуру НРС при акромегалии [48]. Нарушения сердечного ритма и проводимости встречались у 40% пациентов с акромегалией. Нормальная ЭКГ в покое отмечена лишь у 20% больных акромегалией, в то же время в 80% случаев выявлено увеличение длительности интервала QRS и зубца P, а также статистически значимое уменьшение дисперсии интервала QT. Полученные результаты, вероятно, свидетельствуют о структурных и/или функциональных нарушениях в проводящей системе левого желудочка и предсердий, а также патологическом характере процессов реполяризации миокарда у больных с акромегалией. Достоверно чаще встречались желудочковые НРС в сравнении с общей популяцией. Возникновение желудочковых аритмий при этом коррелировали с массой миокарда левого желудочка и длительностью акромегалии. Кроме того, исследователи обнаружили, что поздний потенциал желудочков при активной акромегалии является ранним маркером кардиальных изменений в данной группе больных.

Наряду с этим результаты ряда эпидемиологических исследований подтверждают, что достижение контроля над секрецией гормона роста и инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа позволяет снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений среди больных с акромегалией. Так, в исследовании G. Lombardi et al. желудочковая экстрасистолия (более 50 экстрасистол за сутки) зарегистрирована у 33,3% пациентов в активной стадии заболевания и только у 16,5% пациентов — на фоне медикаментозного лечения аналогами соматостатина [49].

5. НРС при хронических и системных воспалительных заболеваниях

Пациенты с ревматоидным артритом имеют почти двукратный риск ВСС (ОР 1,94; ДИ 1,06—3,55) в сравнении с общей популяцией. Риск возникновения НЖЭС и ФП у данной категории больных также значительно выше. При ревматоидном артрите установлены прямые корреляции между длительностью интервала QTc и уровнем циркулирующего фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 β и интерлейкина-6 [50]. Разнообразные НРС регистрируются у больных с диффузными заболеваниями соединительной ткани [51]. Так, синусовая тахикардия отмечается более чем у 50% пациентов с системной красной волчанкой. Васкулит мелких сосудов может приводить к развитию дисфункции синусового узла с нарушениями атриовентрикулярной проводимости. Подобное НРС, а также ЖЭС, в 5—10% случаев регистрируется у больных с анкилозирующим спондилоартритом. По данным исследования H.Y. Chiu et al., включавшего 40 637 пациентов с псориазом и 162 548 больных без псориаза, риск любого НРС был значимо выше у пациентов с псориазом (ОР 1,34; 95% ДИ 1,29—1,39) [52].

В настоящее время установлено, что любое хроническое системное воспаление способствует развитию атерогенеза и ИБС с последующим аритмогенезом. При этом происходят активация симпатической нервной системы и прямое электрофизиологическое воздействие на миокард, выражающееся в снижении вариабельности ритма сердца, увеличении интервала QT и дисперсии зубца T.

6. Принципы лечения НРС при некардиологических заболеваниях

Как при курации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и при лечении НРС у пациентов с заболеваниями внутренних органов, основное внимание должно быть обращено не на купирование аритмий (за исключением неотложных ситуаций), а на этиопатогенетическое лечение основного заболевания, которое привело к развитию НРС. Подобный подход более 10 лет назад получил название “upstream therapy”, что в дословном переводе означает «вверх по течению». Имеется в виду, что необходимо лечить заболевание с его зарождения, т. е.

причинный фактор, а не развивающееся в последующем следствие. НРС в данном контексте являются следствием основной болезни. И действительно, в большинстве случаев при полноценном лечении вызвавшего НРС заболевания аритмия проходит самостоятельно без применения специфических антиаритмических средств.

Однако в части случаев, несмотря на применение оптимальной медикаментозной терапии того или иного заболевания внутренних органов, НРС остаются устойчивыми или выраженность их уменьшается незначительно. Это, как правило, связано с тем, что в органах произошли необратимые изменения, которые являются источниками разнообразных влияний на сердце, в т. ч. и триггерных. Примером может служить некупированная легочная гипертензия, возникающая вследствие сдавления легочных сосудов соединительной тканью (пневмосклероз) при хронических заболеваниях бронхолегочного аппарата. Это ведет к расширению путей оттока из правого желудочка и дилатации легочной артерии, которые в данном случае являются источником патологической импульсации. Надо отметить, что и в подобных случаях, если НРС являются малосимптомными, не нарушают значительно качество жизни больного и не сопровождаются описанными выше критериями органического поражения сердца, использование антиаритмических препаратов является малообоснованным. Конечно, следует всесторонне оценить клиническую ситуацию и по другим признакам. Так, в приведенном выше примере с легочной гипертензией у больного с хроническим легочным сердцем нередко развиваются ФП и ТП, которые в большинстве случаев требуют применения антикоагулянтной терапии для предупреждения тромбоэмболических осложнений. Особое внимание следует обращать и на ЧСС, которая не должна превышать даже по самым либеральным подходам 80–110 ударов в минуту.

В тех же случаях, когда не удастся справиться с аритмией даже при полноценном лечении основного заболевания, а НРС являются симптомными и в значительной степени беспокоят больных, следует придерживаться общих правил лечения аритмий. Они являются следующими: при отсутствии признаков органического поражения сердца предпочтение отдается препаратам IC класса (пропафенон, этацизин, аллапинин) или IV класса (изоптин, дилтиазем). Безусловно, перед назначением антиаритмических средств следует оценить такие

ЭКГ-параметры, как интервалы PQ, QRS, QT, ЧСС. Это связано с тем, что недигипиридиновые антагонисты кальция могут удлинять атриовентрикулярную проводимость. Кроме того, они имеют свойство вступать в многочисленные лекарственные взаимодействия и вследствие этого менять как свои фармакологические свойства, так и эффекты применяемых совместно препаратов. С целью урежения ЧСС при отсутствии противопоказаний могут применяться сердечные гликозиды и β -адреноблокаторы.

При наличии хотя бы одного критерия органического поражения сердца использование препаратов IC класса является недопустимым вследствие опасности возникновения проаритмических эффектов вплоть до ВСС. В этих случаях препаратами выбора становятся амиодарон, соталекс, в ряде случаев — β -блокаторы. Следует в обязательном порядке учитывать противопоказания для назначения и этой группы лекарств. В частности, назначение амиодарона при исходно увеличенном или возникшем в ходе лечения удлиненном интервале QT чревато развитием желудочковых НРС вплоть до ВСС. Между тем, как было отмечено выше, при обострении ряда заболеваний внутренних органов возникает удлинение QTc. Кроме того, следует оценить структурно-функциональное состояние щитовидной железы.

К вопросу сочетания антиаритмических препаратов следует подходить крайне осторожно, учитывая потенцирование их возможных нежелательных эффектов. Наиболее приемлемым является совместное применение амиодарона с β -блокаторами, т. к. они оказывают противоположные воздействия на интервал QT. Возможно сочетание β -блокаторов с дигоксином, аллапинином.

Заключение

Как явствует из приведенного обзора, НРС встречаются при многих заболеваниях внутренних органов. В большинстве случаев они связаны как с непосредственным влиянием основного заболевания на сердечно-сосудистую систему, так и с возникающими системными реакциями. Однако до настоящего времени неясным остается вопрос, в какой степени предшествующее основному заболеванию состояние миокарда играет роль в возникновении НРС. Не выяснено значение различных врожденных и генетических факторов. Не выделены клинические ситуации, при которых успешное лечение того или иного заболевания внутренних органов способно купировать НРС с применением или без применения антиаритмических препаратов. Эти вопросы крайне важны для повседневной клинической практики и требуют детализированного изучения.

Литература

1. Linz D, Hohl M, Vollmar J, Ukena C, Mahfoud F, Böhm M. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: the cardiogastric interaction. *Europace*. 2017 Jan;19(1):16–20. doi:10.1093/europace/euw092.
2. Floria M, Bărboi O, Grecu M, Cijevschi Prelipcean C, Balan G, Drug VL. Atrial fibrillation and sympathovagal balance in patients with gastroesophageal reflux disease. *Turk J Gastroenterol*. 2017 Mar;28(2):88–93. doi:10.5152/tjg.2017.16540.
3. Lioni L, Letsas KP, Efremidis M, Vlachos K, Karlis D, Asvestas D, Mihas CC, Sideris A. Gastroesophageal reflux disease is a predictor of atrial fibrillation recurrence following left atrial ablation. *Int J Cardiol*. 2015 Mar 15;183:211–3. doi:10.1016/j.ijcard.2015.01.083.
4. Тумаренко А. В., Скворцов В. В. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) в практике терапевта. *Крымский терапевтический журнал*. 2015. №4 (27). С. 80–84.
5. Gnanenthiran SR, Naoum C, Kilborn MJ, Yiannikas J. Posterior cardiac compression from a large hiatal hernia—A novel cause of ventricular tachycardia. *HeartRhythm Case Rep*. 2018;4(8):362–366. Published 2018 May 23. doi:10.1016/j.hrcr.2018.05.003.
6. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А., Трухманов А. С., Баранская Е. К., Абдулхаков Р. А., Алексеева О. П., Алексеенко С. А., Дехнич Н. Н., Козлов Р. С., Кляритская И. Л., Корочанская Н. В., Курилович С. А., Осипенко М. Ф., Симаненков В. И., Ткачев А. В., Хлынов И. Б., Цуканов В. В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол*. 2018; 28(1):55–70. doi:10.22416/1382–4376–2018–28–1–55–70.

7. Yan J, She Q, Zhang Y, Cui C, Zhang G. The Association between Arrhythmia and Helicobacter pylori Infection: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(11):1139. Published 2016 Nov 16. doi:10.3390/ijerph13111139.
8. Tetta C, Moula AI, Matteucci F, Parise O, Maesen B, Johnson D, La Meir M, Gelsomino S. Association between atrial fibrillation and Helicobacter pylori. *Clin Res Cardiol*. 2019 Feb 8. doi:10.1007/s00392-019-01418-w.
9. PE Lazzerini, PL Capecchi, F Laghi-Pasini. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. *European Heart Journal*. Vol. 38. № 22. 2017. P. 1717-1727.
10. Montenero AS. Helicobacter pylori and atrial fibrillation: a possible pathogenic link. *Heart*. 2015 Jul;91(7):960-1.
11. Kristensen SL, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Erichsen R, Lamberts M, Khalid U, Torp-Pedersen C, Nielsen OH, Gislason GH, Hansen PR. Increased risk of atrial fibrillation and stroke during active stages of inflammatory bowel disease: a nationwide study. *Europace*. 2014 Apr;16(4):477-84. doi:10.1093/europace/eut312.
12. Pattanshetty DJ, Anna K, Gajulapalli RD, Sappati-Biyyani RR. Inflammatory bowel "Cardiac" disease: Point prevalence of atrial fibrillation in inflammatory bowel disease population. *Saudi J Gastroenterol*. 2015 Sep-Oct;21(5):325-9. doi:10.4103/1319-3767.166208.
13. Roy RR, Sagar S, Bunch TJ, et al. Hiatal hernia is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in young patients. *J Atr Fibrillation*. 2013;6(2):894.
14. Bornaun HA, Yılmaz N, Kutluk G [et al.]. Prolonged P-Wave and QT Dispersion in Children with Inflammatory Bowel Disease in Remission. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6960810.

15. Парфенов А. И., Маев И. В., Баранов А. А. [и др.]. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44. № 6. С. 661—688.
16. Emilsson L, Smith JG, West J, Melander O, Ludvigsson JF. Increased risk of atrial fibrillation in patients with coeliac disease: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2011 Oct;32(19):2430—7. doi:10.1093/eurheartj/ehr167.
17. Bayar N [et al.]. Assessment of Left Atrial Function in Patients with Celiac Disease. *Echocardiography*. 2015 Dec;32(12):1802—8.
18. Ciaccio EJ, Lewis SK, Biviano AB, Iyer V, Garan H, Green PH. Cardiovascular involvement in celiac disease. *World J Cardiol*. 2017;9(8):652—666.
19. Rusinowicz T, Zielonka TM, Zycinska K. Cardiac Arrhythmias in Patients with Exacerbation of COPD. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1022:53—62.
20. Desai R, Patel U, Singh S, Bhuva R, Fong HK, Nunna P, Zalavadia D, Dave H, Savani S, Doshi R. The burden and impact of arrhythmia in chronic obstructive pulmonary disease: Insights from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol*. 2019 Jan 25. pii: S0167—5273(18)35516—5. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.074.
21. Chen X, Lin M, Wang W. The progression in atrial fibrillation patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Oct 26;8(60):102420—102427. doi:10.18632/oncotarget.22092.
22. Konecny T, Somers KR, Park JY, John A, Orban M, Doshi R, Scanlon PD, Asirvatham SJ, Rihal CS, Brady PA. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for ventricular arrhythmias independent of left ventricular function. *Heart Rhythm*. 2018 Jun;15(6):832—838. doi:10.1016/j.hrthm.2017.09.042.
23. van den Berg ME, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: A systematic review. *Trends Cardiovasc Med*. 2016 Oct;26(7):606—13. doi:10.1016/j.tcm.2016.04.001.

24. Goudis CA, Konstantinidis AK, Ntalas IV, Korantzopoulos P. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Cardiol.* 2015 Nov 15;199:264–73.
25. Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые аспекты патогенеза и профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапия.* 2016; 4(8): С. 92–101.
26. Кароли Н.А., Ребров А.П. Внезапная сердечная смерть у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология.* 2017. Т. 57. № 2. С. 83–89.
27. Heck S, Al-Shobash S, Rapp D, Le DD, Omlor A, Bekhit A, Flaig M, Al-Kadah B, Herian W, Bals R, Wagenpfeil S, Dinh QT. High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017 Apr 21;27(1):28. doi:10.1038/s41533-017-0026-x.
28. Warnier MJ et al. Cardiac arrhythmias in adult patients with asthma. *J Asthma.* 2012 Nov;49(9):942–6.
29. IP Temple. Arrhythmias in pulmonary arterial hypertension. *Journal of Congenital Cardiology* 2017 1:2.
30. Wanamaker B, Cascino T, McLaughlin V, Oral H, Latchamsetty R, Siontis KC. Atrial Arrhythmias in Pulmonary Hypertension: Pathogenesis, Prognosis and Management. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018;7(1):43–48.
31. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the european society of cardiology (ESC) and the european respiratory society (ERS): Endorsed by: Association for european paediatric and congenital cardiology (AEPC), international society for heart and lung transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317; PMID: 26320113.

32. Денисова Т. П., Череватова О. М. Влияние анемического синдрома на частоту аритмии у больных гериатрического профиля. Российский кардиологический журнал. 2006. Т. 11. № 4. С. 20—23.
33. Ghandi Y, Sharifi M, Eghbali A, Habibi D. Effect of Average Annual Mean Serum Ferritin Levels on QTc Interval and QTc Dispersion in Beta-Thalassemia Major. *Int J Pediatr* 2017; 5(8): 5431—40. doi:10.22038/ijp.2017.24296.2051.
34. Goldenberg I, Barsheshet A, Laish-Farkash A, Swissa M, Schliamser JE, Michowitz Y, Glikson M, Suleiman M; Israeli Working Group on Pacing and Electrophysiology. Anemia and the Risk of Life-threatening Ventricular Tachyarrhythmias from the Israeli Implantable Cardioverter Defibrillator Registry. *Am J Cardiol*. 2017 Dec 15;120(12):2187—2192. doi:10.1016/j.amjcard.2017.08.041.
35. Markman TM, Nazarian S. Arrhythmia and Electrophysiological Effects of Chemotherapy: A Review. *Oncology*. 2016;91(2):61—8. doi:10.1159/000446374.
36. Singla A, Hogan WJ, Ansell SM, et al. Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(8):1233—7.
37. Osuna PM, Udovicic M, Sharma MD. Hyperthyroidism and the Heart// *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2017 Apr-Jun;13(2):60—63.
38. Марусенко И. М., Петрова Е. Г. Тиреотоксикоз и фибрилляция предсердий// *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017. Т. 13. № 3. С. 398—402.
39. Lee YS, Choi JW, Bae EJ, Park WI, Lee HJ, Oh PS. The corrected QT (QTc) prolongation in hyperthyroidism and the association of thyroid hormone with the QTc interval// *Korean J Pediatr*. 2015 Jul;58(7):263—6.
40. Udovicic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2017;13(2):55—59.

41. Kannan L, Kotus-Bart J, Amanullah A. Prevalence of Cardiac Arrhythmias in Hypothyroid and Euthyroid Patients. *Horm Metab Res.* 2017 Jun;49(6):430–433. doi:10.1055/s-0043–105275.
42. Agarwal G, Singh SK. Arrhythmias in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(5):715–718.
43. Chen C, Wang W, Zhou W, Jin J, Chen W, Zhu D, Bi Y. Nocturnal ventricular arrhythmias are associated with severity of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2019 Feb 15. doi: 10.1111/1753–0407.12908. [Epub ahead of print].
44. Novodvorsky P, Bernjak A, Chow E, Iqbal A, Sellors L, Williams S, Fawdry RA, Parekh B, Jacques RM, Marques JLB, Sheridan PJ, Heller SR. Diurnal Differences in Risk of Cardiac Arrhythmias During Spontaneous Hypoglycemia in Young People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017 May;40(5):655–662. doi:10.2337/dc16–2177.
45. Pistrosch F, Ganz X, Bornstein SR, Birkenfeld AL, Henkel E, Hanefeld M. Risk of and risk factors for hypoglycemia and associated arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a cohort study under real-world conditions. *Acta Diabetol.* 2015 Oct;52(5):889–95. doi:10.1007/s00592–015–0727-y.
46. Fitzpatrick C, Chatterjee S, Seidu S, Bodicoat DH, Ng GA, Davies MJ, Khunti K. Association of hypoglycaemia and risk of cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Sep;20(9):2169–2178. doi:10.1111/dom.13348.
47. Grisanti LA. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes. *Front Physiol.* 2018 Nov 26;9:1669. doi:10.3389/fphys.2018.01669.
48. Ковалева Ю. А., Иловайская И. А., Древаль А. В., Старостина Е. Г. Кардиореспираторные нарушения при акромегалии// ПМЖ. 2016. Т. 24. № 1. С. 19–24.

49. Иловайская И. А. Современный взгляд на лечение акромегалии аналогами соматостатина //Медицинский совет. 2017. № 3. С. 75—79.
50. Lazzarini PE [et al.]. Arrhythmic risk in rheumatoid arthritis: the driving role of systemic inflammation. *Autoimmun Rev.* 2014 Sep; 13(9):936—44.
51. Seferovic PM et al. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2006; 45:39—42.
52. Chiu HY et al. Increased risk of arrhythmia in patients with psoriatic disease: A nationwide population-based matched cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Sep;73(3): 429—38.

10

Сахарный диабет 2-го типа: вопросы коррекции гипергликемии и прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях

Н.А. Козилова



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Автор

Козиолова Наталья Андреевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е. А. Вагнера Минздрава России

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

Содержание

Актуальность.....	119
Принципы инициации и контроля сахароснижающих препаратов у больных СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями.....	121
Выбор сахароснижающей терапии для больных СД 2-го типа и ССЗ.....	127
Препараты сульфонилмочевины у больных СД 2-го типа и ССЗ.....	128
Метформин у больных СД 2-го типа и ССЗ.....	135
Меглитиниды у больных СД 2-го типа и ССЗ.....	138
Ингибиторы α -глюкозидазы у больных сахарным диабетом 2-го типа и ССЗ.....	140
Инсулинотерапия у больных СД 2-го типа и ССЗ.....	143
Тиазолидиндионы у больных СД 2-го типа и ССЗ.....	150
Ингибиторы дипептидил-пептидазы 4 (иДПП-4) у больных СД 2-го типа и ССЗ.....	157
Агонисты рецепторов глюкагонподобного пептида 1-го типа (ГПП) у больных СД 2-го типа и ССЗ.....	163
Селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ингибиторы SGLT-2) в лечении больных СД 2-го типа и ССЗ.....	168
Заключение.....	181
Литература.....	182

Актуальность

По данным Всемирной организации здравоохранения, численность больных сахарным диабетом (СД) в мировой популяции за последние 10 лет возросла более чем в 2 раза, и к концу 2017 года превысила 425 млн человек [1]. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2045 году СД будет страдать 629 млн человек. По данным федерального регистра СД, в России на конец 2018 г. состояло на диспансерном учете 4 584 575 человек (3,1% населения), из них: 92% (4 238 503) — СД 2-го типа, 6% (256 202) — СД 1-го типа и 2% (89 870) — другие типы СД, в том числе 8006 женщин с гестационным СД. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания.

По данным Европейского регистра (Euro Heart Survey), в котором участвовал 4961 больной ИБС, частота недиагностированного СД 2-го типа составила 12%, предиабета по данным определения глюкозы плазмы через 2 часа после еды — 25%, глюкозы плазмы натощак — 3% [2]. Результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что диагностируется лишь 54% случаев СД 2-го типа. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 9 млн человек (около 6% населения).

СД 2-го типа занимает одно из первых мест в структуре коморбидной патологии многих терапевтических заболеваний и, прежде всего, болезней системы кровообращения.

По данным национального регистра США, у больных СД 2-го типа в сравнении с больными без нарушений углеводного обмена относительный риск (ОР) общей смертности выше в 1,56 раза (95%ДИ 1.49–1.64), риск сердечно-сосудистой смертности — в 1,72 раза (95%ДИ 1.53–1.93), смертности от цереброваскулярных заболеваний — в 1,48 раза (95%ДИ 1.18–1.85) [3]. Результаты одного из международных регистров REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), в который было включено 45227 больных с различными проявлениями атеротромбоза, показали, что у 43,6% пациентов был зарегистрирован СД 2-го типа [4]. Наблюдение в течение 4 лет показало, что риск общей смертности у больных с атеротромбозом и СД 2-го типа был выше на 40% (95% доверительный интервал

(ДИ), 1,30–1,51) по сравнению с обследуемыми без СД, риск кардиоваскулярной смертности — на 38% (95% ДИ, 1,26–1,52), риск комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) — на 27% (95%ДИ 1,19–1,35).

Данные J Andesson и соавт. информируют, что СД 2-го типа увеличивает почти в 2 раза (95%ДИ 1,30–2,59) риск внезапной сердечной смерти [5]. На фоне СД риск повторных инфарктов миокарда увеличивается на 67% (95%ДИ 0,06–2,74), как было показано в исследовании W. Li и соавт. [6], риск повторных инсультов — на 14% (95%ДИ, 1,01–1,28), как представлено в исследовании J. Jing и соавт. [7]. По данным N. Sarwar и соавт., при СД 2-го типа риск ИБС в целом увеличен в 2 раза, коронарной смерти — в 2,31 раза, нефатального инфаркта миокарда — на 82%, ишемического инсульта — в 2,27 раз, других неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов — на 73% [8].

За последние годы накопилось большое количество сведений, как о негативных эффектах, так и о благоприятных последствиях влияния сахароснижающих препаратов на прогноз больных с патологией сердца и сосудов.

Поэтому требованиями сегодняшнего дня являются систематизация данных о кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и внедрения в практику алгоритма их выбора у данной категории больных.

Принципы инициации и контроля сахароснижающих препаратов у больных СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Общие принципы начала и интенсификации сахароснижающей терапии у больных СД 2-го типа хорошо известны, их должны применять и в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. На рисунке 1 представлен алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c.

Рисунок 1. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c [1]

Категории пациентов	Пожилой возраст					
	Молодой возраст	Средний возраст	Функционально независимые	Функционально зависимые		
				Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ³ и/или риска тяжелой гипогликемии ⁴	6,5%	< 7,0%	7,5%	< 8,0%	< 8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (< 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими

Основа лечения больных СД 2-го типа и ССЗ — изменение образа жизни, включающее: диетические рекомендации и рекомендации по употреблению алкоголя, рекомендации по выбору физических нагрузок, отказ от курения, коррекция ожирения, контроль АД и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП).

В зависимости от того, насколько исходный уровень превышает индивидуальный целевой показатель HbA1c конкретного пациента, на старте лечения могут быть избраны либо монотерапия, либо комбинированное лечение. Если исходный уровень HbA1c превышает целевой менее чем на 1%, рекомендуется монотерапия. При превышении исходного уровня HbA1c над целевым на 1–2,5% рекомендуется комбинированная терапия. При первом и втором варианте инициации сахароснижающей терапии эффективным считается темп снижения HbA1c $\geq 1,0\%$ за 6 месяцев наблюдения. Если исходный уровень HbA1c больше целевого более чем на 2,5%, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы метаболической декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.), можно начать лечение с альтернативного варианта — комбинации 2 или 3 сахароснижающих препаратов, воздействующих на различные механизмы развития гипергликемии. Эффективным считается темп снижения HbA1c $\geq 1,5\%$ за 6 месяцев наблюдения. Стратификация лечебной тактики больных СД 2-го типа зависит от исходного уровня метаболического контроля [1].

Целевой уровень HbA1c определяется возрастом больного, наличием функциональной зависимости в пожилом возрасте, сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза (АССЗ), риском тяжелых гипогликемий, ожидаемой продолжительностью жизни.

В клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов в 2019 году представлено, что к АССЗ относятся ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой) [1].

Но в этих клинических рекомендациях для определения выбора целевого уровня HbA1c не учтено важное клиническое состояние среди ССЗ у больных с СД 2-го

типа — хроническая сердечная недостаточность (ХСН), причиной которой может быть не только ИБС, но и АГ, сахарный диабет, ожирение и другие коморбидные заболевания.

Известно, что СД 2-го типа в 2 раза увеличивает риск развития ХСН у мужчин и в 4 раза у женщин [9]. Риск ХСН у больных СД 2-го типа возрастает с увеличением возраста и длительности СД, при наличии ИБС, периферического атеросклероза, нефропатии, ретинопатии, ожирения, АГ и более высокой концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [10]. Распространенность СД 2-го типа среди больных ХСН составляет от 12 до 30%, среди госпитализированных больных ХСН — до 44%, среди больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ — до 46%. СД 2-го типа у больных ХСН ассоциирован с высоким риском развития СС осложнений и смертельных исходов.

По данным регистра REACH, СД 2-го типа ассоциирован с увеличением риска госпитализаций из-за хронической сердечной недостаточности (ХСН) на 33% (95% ДИ 1,18–1,50). При наличии ХСН у больных СД 2-го типа риск сердечно-сосудистой смерти увеличивается почти в 2,5 раза (ОР (относительный риск), 2,45; 95% ДИ, 2,17–2,77; $p < 0,001$), риск госпитализаций из-за ХСН почти в 5 раз (ОР, 4,72; 95% ДИ, 4,22–5,29; $p < 0,001$) [4].

Метаанализ 31 регистра и 12 РКИ, в который было включено 381725 больных с острой и ХСН, показал, что в течение 3 лет наблюдения СД 2-го типа был связан с увеличением риска развития общей смертности на 28%, сердечно-сосудистой смерти — на 34%, госпитализаций, связанных с ХСН, — на 35%, комбинированной конечной точки, включающей общую смертность и госпитализации, — на 41% [11].

Имеются данные о том, что плохой гликемический контроль у больных СД 2-го типа связан с большим риском для развития ХСН: на каждый 1% увеличения HbA_{1c} риск развития ХСН возрастает от 8% до 36% [12].

С другой стороны, интенсивный гликемический контроль не снижает риск развития ХСН при СД 2-го типа, как было представлено в метаанализе 13 РКИ, в котором 18315 больных СД 2-го типа интенсивно контролировали HbA_{1c}, у 16218 пациентов осуществлялся стандартный контроль. Относительный риск (ОР) развития

ХСН при интенсивном гликемическом контроле против стандартного составил 1,17 (95% ДИ 0,91–1,50) [13].

У 1442 больных с СД 2-го типа при наличии ХСН в популяционном когортном исследовании была выявлена U-образная зависимость общей смертности от среднего HbA1c в течение 2,8 лет наблюдения [14]. Минимальная частота смертельных исходов наблюдалась при целевом уровне HbA1c 7,1–8,0%. При целевом уровне HbA1c менее 6% ОР общей смерти возрастал в 2,5 раза (95% ДИ 1,8–3,4), при HbA1c 6,1–7,0% — на 40% (95% ДИ 1,10–1,70), при HbA1c 8,1–9,0% — на 30% (95% ДИ 1,00–1,60), при HbA1c более 9,0% — на 80% (95% ДИ 1,40–2,30).

В целом все известные наблюдательные исследования показывают, что умеренный гликемический контроль при уровне HbA1c 7,0–8,0% может быть оптимальным для пациентов с СД 2-го типа и ХСН [15–17]. При снижении HbA1c ниже 6,0% и увеличении более 8% возрастает риск общей смерти при наличии ХСН [18–22].

В научном отчете Американской ассоциации сердца (ААС) и Обществе специалистов по СН Америки в 2019 году предложены следующие целевые уровни HbA1c для больных СД 2-го типа и ХСН с учетом коморбидной патологии (таблица 1 адаптированная) [23].

Эксперты ААС считают, что большинству больных с СД 2-го типа и ХСН следует рекомендовать целевой уровень HbA1c в диапазоне от 7,0 до 8,0%.

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, установленным целевым уровням HbA1c будут соответствовать определенные целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы (таблица 2) [1].

Одной из дискуссионных остается проблема определения целевого уровня HbA1c у больных СД 2-го типа и фибрилляцией предсердий (ФП) без ХСН.

Таблица 1. Рекомендуемые целевые уровни HbA1c у больных ХСН и коморбидной патологией

**Показатель
целевого уровня
HbA1c, %**

	6,5–7,0	7,0–8,0	8,0–8,5
	Ожидаемая продолжительность жизни 10 лет и более	Ожидаемая продолжительность жизни 5–10 лет	Ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет
	Высокий риск развития ХСН	Наличие ХСН IIБ, III стадии, в том числе с установленным имплантируемым искусственным ЛЖ или после трансплантации сердца	Наличие ХСН III стадии
Категории больных с СД 2-го типа, ХСН и коморбидной патологией	Наличие ХСН I и IIА стадии	При наличии макро- и микрососудистых осложнений СД 2-го типа	Наличие терминальной ХБП
	Нет тяжелых коморбидных состояний	При высоком риске тяжелых гипогликемий	Наличие кислородозависимых заболеваний легких
	Нет тяжелых осложнений СД 2-го типа	Полипругмазия	Наличие неконтролируемого рака
	Нет побочных эффектов терапии, риска гипогликемий		Наличие подтвержденной деменции

Таблица 2. Целевые показатели концентрации глюкозы плазмы натощак, перед едой, на ночь, ночью, через 2 часа после еды в соответствии с целевыми показателями HbA1c

HbA1c, %	Глюкоза плазмы натощак /перед едой / на ночь / ночью, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0
< 8,5	< 8,5	< 12,0

Систематический обзор и метаанализ 32 когортных исследований показал, что предиабет увеличивает риска ФП на 20% (95%ДИ 1.03–1.39), СД 2-го типа — на 28% (95%ДИ 1.22–1.35). На каждые 20 мг/дл увеличения глюкозы плазмы риск ФП увеличивается на 11% (95%ДИ 1.04–1.18) [24].

По данным регистра PREFER (PREvention of thromboemolic events — European Registry in Atrial Fibrillation), в Европе распространенность СД 2-го типа среди пациентов с ФП достигает 23% [25].

При сочетании СД 2-го типа и ФП, как было выявлено в большом РКИ ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation), риск общей смерти возрастает на 61% (95%ДИ 1.31–1.96, P < 0.0001), сердечно-сосудистой смерти — на 77% (95%ДИ 1.31–1.96, P < 0.0001), риск больших цереброваскулярных событий — на 68% (95% ДИ 1.24–2.26, P < 0.0001) [26].

В РКИ ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) было найдено, что у больных СД 2-го типа и впервые возникшей формой ФП риск общей смерти возрастал в 2,65 раза (95%ДИ 1.8–3.86, p < 0.0001), инфаркта миокарда — в 2,1 раза (95%ДИ 1.33–3.31, p = 0.0015), ХСН — в 3,8 раза (95%ДИ 2.48–5.84, p < 0.0001) [27].

В последние годы появились данные о том, что целевой уровень HbA1c у больных СД 2-го типа и ФП имеет U-образную зависимость [28]. Согласно данным Датского регистра, у больных СД 2-го типа и ФП при целевом уровне HbA1c менее 6,5% риск тромбоэмболических осложнений увеличился на 49% (95%ДИ 1.09–2.05) по сравнению с пациентами, у которых целевой уровень HbA1c был в пределах от 6,5% до 7,5%. Если целевой уровень HbA1c был выше 7,5%, то риск инсульта и других тромбоэмболий возрастал на 59% (95%ДИ 1.13–2.22).

Следовательно, у больных СД 2-го типа и ФП без ХСН рекомендуемый целевой уровень HbA1c находится в диапазоне от 6,5% до 7,5%. Но эти выводы еще требуют дальнейшего подтверждения.

Для оценки риска тяжелой гипогликемии в клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов предложены следующие критерии: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД 2-го типа, ХБП 3–5 -й стадий, деменция [1].

Выбор сахароснижающей терапии для больных СД 2-го типа и ССЗ

Выбор сахароснижающих препаратов для лечения больных СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза представляет значительные трудности. Практический опыт и данные эпидемиологических и РКИ показывают, что некоторые группы сахароснижающих препаратов увеличивают риск сердечно-сосудистых событий и кардиальной смерти. Поэтому еще в декабре 2008 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) регламентировало положение о том, что любая фармацевтическая компания-производитель, выпускающая на рынок новый сахароснижающий препарат, должна продемонстрировать, что данный препарат не приводит к повышению риска сердечно-сосудистых событий в больших РКИ 2–3 -й фазы, с включением не менее 1000 пациентов высокого риска (ИБС, ХБП, пожилые и т.п.), а продолжительность исследования должна быть не менее 2 лет [29]. В январе 2016 года Европейское медицинское агентство представило новые рекомендации по проведению РКИ, в которых было отмечено, что

целевой группой для проведения исследований по сахароснижающим препаратам должны быть больные СД с коморбидной патологией, которая соответствует реальной клинической практике. Поэтому, помимо оценки общей безопасности, в руководстве указано, как важно оценить влияние препаратов и на макрососудистые события. Для этого необходимо проводить адекватный отбор больных в исследования с увеличением его продолжительности [30].

С другой стороны, на современном этапе проводится более активное изучение кардиоваскулярной безопасности уже зарегистрированных и применяемых в клинической практике сахароснижающих препаратов.

Препараты сульфонилмочевины у больных СД 2-го типа и ССЗ

Многочисленные метаанализы наблюдательных исследований, изучающие влияние препаратов сульфанилмочевины, в том числе в комбинации с другими препаратами, на риск сердечно-сосудистых событий в сравнении с любыми другими пероральными сахароснижающими средствами, показали, что данная группа препаратов увеличивает риск кардиальной смерти почти в 3 раза [31–33].

В Датском национальном регистре, в который было включено 107 806 больных сахарным диабетом 2-го типа, при девятилетнем наблюдении было выявлено, что у пациентов с ИБС, в том числе перенесших инфаркт миокарда (ИМ), назначение различных препаратов сульфонилмочевины увеличивало риск сердечно-сосудистых событий в сравнении с метформином (таблица 3) [34].

Аналогичные данные были получены в ретроспективном когортном исследовании С. Н. Jørgensen и соавт. [35]. В анализ было включено 9876 больных СД 2-го типа, перенесших ИМ, средний возраст 72,3 года, длительность наблюдения 2,2 лет. Было найдено, что назначение препаратов сульфонилмочевины, таких как глибенкламид, глимепирид, глипизид, ассоциировалось с достоверным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти и/или нефатального повторного ИМ в 1,31 (95%ДИ 1,17–1,46), 1,19 (1,06–1,32), 1,25 (1,11–1,42) раза соответственно.

В наблюдательном исследовании C. L. Roumie и соавт. было продемонстрировано, что назначение препаратов сульфаниламочевины в сравнении с метформином увеличивало риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций, связанных с острой и ХСН, на 32% (95%ДИ 1.21–1.43) [36]. Кроме того, имеются данные о том, что применение препаратов сульфаниламочевины значительно увеличивает риск развития ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, лечение которой не обеспечивает улучшение прогноза, оказывает лишь симптоматическое воздействие [37].

Среди препаратов сульфаниламочевины, как в Датском регистре, так и Голландском исследовании, только при использовании гликлазида не выявлено достоверного увеличения риска сердечно-сосудистых событий, кардиальной и общей смерти.

Таблица 3. Относительный риск сердечно-сосудистых событий и общей смерти у больных СД 2-го типа и ИБС в зависимости от выбора препаратов сульфаниламочевины

Препарат	Общая смертность, ОР,%		Сердечно-сосудистая смертность, ОР,%		Инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть, ОР,%	
	Инфаркт миокарда	Без инфаркта миокарда	Инфаркт миокарда	Без инфаркта миокарда	Инфаркт миокарда	Без инфаркта миокарда
Глимепирид	↑ 30*	↑ 32*	↑ 32*	↑ 20*	↑ 29*	↑ 21*
Гликлазид	↓ 10	↑ 6	↓ 13	↑ 6	↓ 14	↑ 6
Глибенкламид	↑ 47*	↑ 19*	↑ 48*	↑ 27*	↑ 29*	↑ 12*
Глипизид	↑ 53*	↑ 27*	↑ 63*	↑ 25*	↑ 46*	↑ 17*

Примечание. * — все достоверно. ОР — относительный риск.

Дополнительный метаанализ РКИ с использованием гликлазида показал, что частота сердечно-сосудистых событий, которая изучалась в 9 исследованиях, не увеличивалась, ОР был равен 0,95 (95% ДИ: 0.57, 1.61) [38]. А частота общей и сердечно-сосудистой смерти, которая изучалась в 32 исследованиях, даже имела тенденцию к снижению, ОР составил 0,81 (95% ДИ: 0.26, 2.47).

В РКИ ADVANCE, в которое были включены больные с СД 2-го типа и АГ, также не было получено увеличение риска макрососудистых осложнений (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть) при использовании гликлазида замедленного высвобождения в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [39]. Но характеристика больных, включенных в исследование ADVANCE, не полностью соответствует критериям пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, заявленным FDA, для оценки кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов. Лишь 68% больных СД 2-го типа имели в анамнезе АГ и 32% больных перенесли в прошлом макрососудистые осложнения, информация о наличии ХСН и риске ее развития отсутствует.

В другом когортном наблюдательном исследовании у больных СД 2-го типа, госпитализированных по поводу ИБС, применение гликлазида приводило к такому же высокому риску развития комбинированной конечной точки (общая смерть или новые случаи ФП, инсульта, ХСН или ИМ) в течение 30 дней, как и использование глибурида: 30,2% против 28,1% (95%ДИ 0,91 0,78–1,05) [40].

Наибольший риск развития сердечно-сосудистых событий при использовании препаратов сульфонилмочевины в лечении СД 2-го типа выявлен у женщин. Так в проспективном когортном исследовании, в которое были включены 4902 женщины, средний возраст — 68 лет, средняя продолжительность СД 2-го типа — 11 лет, длительностью 10 лет, было продемонстрировано, что использование препаратов сульфонилмочевины в течение 1–5 лет увеличивает риск ишемической болезни сердца в 1,24 (95% ДИ 0,85–1,81) раза, 6–10 лет — в 1,51 (95%ДИ 0,94–2,42) раза, более 10 лет — в 2,15 (95% ДИ,31–3,54) раза в сравнении с больными, которые не применяли данную группу препаратов. В сравнении с группой женщин, которые принимали метформин, риск развития ИБС при приеме препаратов сульфонилмочевины среди женщин увеличивался в 3,27 (1,31–8,17) раза [41].

Даже в комбинации с метформином, как было показано в одном из когортных популяционных исследований с включением 349 476 больных СД 2-го типа, применение препаратов сульфонилмочевины приводило к увеличению риска ИБС в 1,20 (95% ДИ 1,09–1,32) раза, ИМ — в 1,14 (95% ДИ 1,04–1,91) раза, ишемического инсульта — в 1,51 (95% ДИ 1,28–1,79) раза в сравнении с комбинацией метформина с другими сахароснижающими препаратами, такими как ингибиторы дипептидилпептидаза-4 (идПП-4) или пиоглитазоном [42]. Аналогичные данные были получены в Национальном шведском регистре, в который было включено 40736 больных, леченных метформином в комбинации с препаратами сульфонилмочевины, и 12024 пациента, которые получали терапию метформином и идПП-4 [43]. Добавление к метформину препаратов сульфонилмочевины ассоциировалось не только с высоким риском тяжелых гипогликемий (ОР 2,07 95% ДИ 1,11–3,86), но и фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ОР 1,17 95% ДИ 1,01–1,37), общей смертности (ОР 1,25 95% ДИ 1,02–1,54).

Среди препаратов сульфонилмочевины максимальный риск неблагоприятных событий был зарегистрирован при использовании глибенкламида. Есть данные о том, что риск развития ХСН зависит от дозы препаратов сульфонилмочевины: чем выше доза, тем выше риск (ОР 1,38, 95% ДИ 1,20–1,60) [44].

Каковы патогенетические механизмы неблагоприятного влияния препаратов сульфонилмочевины на риск сердечно-сосудистых событий?

Предполагается, что препараты сульфонилмочевины способны подавлять феномен «ишемического прекондиционирования» во время метаболического стресса или ишемии, блокируя ток ионов калия в K⁺АТФ-зависимых каналах кардиомиоцитов [45, 46]. Этот негативный механизм кардиотоксичности препаратов сульфонилмочевины обсуждается после открытия гетерогенности рецепторов к препаратам сульфонилмочевины: рецептор SUR1 обеспечивает работу K⁺ АТФ каналов β-клеток поджелудочной железы, рецепторы SUR2A и SUR2B, которые располагаются в миокарде и гладкомышечных клетках сосудов, при взаимодействии с препаратами сульфонилмочевины блокируют ток ионов калия в соответствующих клетках этих бассейнов. Для сравнения препаратов сульфонилмочевины в плане риска развития кардио- и вазотоксичности имеет значение неоднородность их взаимодействия с рецепторами SUR2A и SUR2B в сердце

и сосудах. Теоретически предполагается, что глибенкламид, имея в своей химической структуре бензамидную группу, которая обеспечивает связывание с рецептором SUR2A, обладает максимальным негативным влиянием на кардиомиоциты. А препарат гликлазид, по-видимому, являясь селективным препаратом, обеспечивает преимущественно блокаду рецепторов SUR1 β -клеток и демонстрирует минимальную кардиотоксичность. Неблагоприятные кардиоваскулярные эффекты препаратов сульфонилмочевины могут быть обусловлены и такими эффектами этого класса, как увеличение массы тела, лекарственными взаимодействиями. Так, например, аспирин или неселективный β -адреноблокатор — карведилол в комбинации с гликлазидом увеличивают риск гипогликемий, а диуретики, используемые для лечения как АГ, так и ХСН, могут подавлять сахароснижающий эффект препарата [47].

Кроме того, высокий риск гипогликемий, зарегистрированный при использовании препаратов сульфонилмочевины, особенно при назначении глибенкламида, является независимым фактором риска развития кардиальной смерти, аритмий и других сердечно-сосудистых событий, как было определено по результатам ряда субанализов больших рандомизированных и эпидемиологических исследований [48, 49].

Оценка частоты развития тяжелых гипогликемий и взаимосвязи их с риском развития кардиоваскулярной и общей смертности также была проведена по данным одного из национальных регистров реальной клинической практики, в который было включено 1260 больных СД 2-го типа в течение 10,4 года наблюдения [50]. Было подтверждено, что тяжелая гипогликемия с поправкой на пол, возраст, длительность СД 2-го типа, наличие АГ и диабетической нефропатии, средний уровень HbA_{1c}, липидный профиль и использование инсулина, увеличивает риск общей смертности более чем в 2,5 раза, а сердечно-сосудистой смерти — более чем в 6 раз (таблица 4).

Таблица 4. ОР сердечно-сосудистой и общей смертности у больных СД 2-го типа при наличии тяжелых гипогликемий

Показатель	ОР с поправками (95% ДИ)	P
Сердечно-сосудистая смертность	6,34 (2,02–19,87)	0,002
Общая смертность	2,64 (1,39–5,02)	0,003

Одним из важнейших патогенетических механизмов взаимосвязи гипогликемии и смертельных исходов является активация симпатоадреналовой системы, высвобождение катехоламинов, которые увеличивают сократимость миокарда, преднагрузку на сердце и сердечный выброс, что потенциально может стать триггером ишемии миокарда, особенно у больных с ИБС. Гипогликемия также ассоциируется со значительным удлинением скорректированного интервала QT на ЭКГ, что обуславливает высокий риск развития желудочковой тахикардии и внезапной смерти [51]. Увеличение секреции катехоламинов во время гипогликемии может приводить к гипокалиемии, что способствует нарушению процессов реполяризации в миокарде [52]. Концентрация некоторых маркеров воспаления, таких как С-реактивный протеин, интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли α , эндотелин-1, увеличивается в крови и тканях при гипогликемии, что потенциально может быть причиной эндотелиальной дисфункции, нарушений системы гемостаза, гиперагрегации тромбоцитов и увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений [53].

Определенное негативное влияние на риск развития безболевого ишемии миокарда как предиктора внезапной смерти может быть обусловлено диабетической автономной нейропатией [54].

Вопрос частоты развития гипогликемий при использовании препаратов сульфонилмочевины в зависимости от выбора лекарственного средства этой группы до сих пор остается дискуссионным. В одном из наблюдательных исследований, выполненном с использованием большой базы данных общей практики Великобритании, в которое было включено 120803 больных СД 2-го типа, не принимавших ранее антидиабетические препараты, было обнаружено, что риск развития гипогликемий был значительно выше при приеме препаратов

сульфонилмочевины, чем метформина (ОР 2,50, 95%ДИ 2,23–2,82), и зависел от дозы [55]. Высокие дозы препаратов сульфонилмочевины увеличивали риск гипогликемий более чем в 3 раза. Среди препаратов сульфонилмочевины максимальный риск гипогликемий был зарегистрирован при приеме глибенкламида по сравнению с метформином (ОР 7,48, 95%ДИ 4,89–11,44). Гликлазид продемонстрировал одинаковый риск развития гипогликемий по сравнению с другими препаратами сульфонилмочевины (кроме глибенкламида).

В большом метаанализе 27 РКИ была изучена частота гипогликемий у 16260 больных СД 2-го типа при назначении различных средств из группы препаратов сульфонилмочевины дополнительно к метформину [56]. Риск гипогликемий при применении гликлазида был значительно ниже, чем при использовании глипизида, на 78% (95%ДИ 0,05–0,96), но достоверно не отличался в сравнении с приемом глимепирида (95%ДИ 0,13–1,27) и глибенкламида (95%ДИ 0,03–1,48).

Следовательно, данные выполненных метаанализов наблюдательных исследований указывают на то, что применение препаратов сульфонилмочевины у больных СД 2-го типа при наличии ССЗ не рекомендуется. Возможно применение гликлазида при наличии противопоказаний или развитии побочных эффектов на препараты с доказанной кардиоваскулярной безопасностью, как препарата сульфонилмочевины с меньшим риском развития сердечно-сосудистых событий среди других средств этого класса.

Метформин у больных СД 2-го типа и ССЗ

В литературе часто цитируются результаты известного крупного проспективного исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), а также его последующей десятилетней наблюдательной фазы, в которых было отмечено, что использование метформина у больных СД 2-го типа, особенно с ожирением, в большей степени обеспечивало снижение риска развития всех конечных точек, связанных с СД ($p = 0,0034$), общей смертности ($p = 0,021$) и инсульта ($p = 0,032$), чем применение хлорпропамида, глибенкламида или инсулина [57, 58]. Однако результаты этого исследования нельзя интерполировать на больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, так как в исследование не включались пациенты с уровнем сывороточного креатинина более 175 мкмоль/л, ИМ, развившем в течение года, с симптомами стенокардии и ХСН, более чем одним сосудистым событием в анамнезе, тяжелой АГ. По длительности СД 2-го типа были включены больные с вновь выявленным СД.

В многоцентровом РКИ, в которое было включено 304 больных СД 2-го типа и ИБС, длительность лечения 3 года, было найдено, что метформин по сравнению с препаратом сульфонилмочевины — глипизидом достоверно снижал риск комбинированной конечной точки (повторные сердечно-сосудистые события, сердечно-сосудистая смерть, общая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, реваскуляризации) на 46% (95% ДИ 0,30–0,90; $p = 0,026$) [59].

В проспективном когортном исследовании, в которое было включено 6185 больных СД 2-го типа и ХСН, длительность наблюдения 2 года, было продемонстрировано, что среди амбулаторных пациентов, получающих метформин, смертельные исходы были достоверно ниже на 24% (95% ДИ, 0,63 to 0,92; $p < 0,01$) по сравнению с теми, кто не использовал данный препарат [60].

Метаанализ 9 когортных нерандомизированных исследований, в который было включено 34000 больных СД 2-го типа и ХСН, показал, что применение метформина у данной категории больных обеспечивает достоверное снижение общей смертности на 20% (95%ДИ 0,74–0,87; $p < 0,001$) в сравнении с пациентами, получающими преимущественно препараты сульфонилмочевины [61]. У больных с ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка, а также с ХБП, метформин

не увеличивал риск смерти: ОР 0,91 (95%ДИ 0,72–1,14; $p = 0,34$) и ОР 0,81 (95%ДИ 0,64–1,02; $p = 0,08$) соответственно. Применение метформина ассоциировалось также с достоверным снижением риска всех госпитализаций на 7% (95% ДИ 0,89–0,98; $p = 0,01$) без увеличения риска лактацидоза.

В последние годы появляются данные о том, что использование метформина в лечении больных СД 2-го типа и острой сердечной недостаточности проявляет благоприятные эффекты, снижая риск смертельных исходов на 67% ($p < 0,001$), как показано в исследовании L. Facila и соавт. [62].

Накопленные данные о благоприятном кардиоваскулярном прогнозе при использовании метформина у больных СД 2-го типа при наличии ХСН и других коморбидных состояний были учтены FDA, что привело к изменению показаний для препарата, а в 2017 году в рекомендациях Американского колледжа врачей было регламентировано, что метформин может быть назначен при застойной сердечной недостаточности, в том числе с нарушением функции печени, при клиренсе креатинина до 30 мл/мин/1,73 м², что раньше являлось противопоказанием к назначению этого препарата [63, 64]. Снижение тканевой перфузии, гемодинамическая нестабильность, острая нестабильная застойная сердечная недостаточность, прогрессирующее заболевание печени остались противопоказаниями для назначения метформина.

Приоритет метформина, как препарата первого выбора у больных СД 2-го типа и ССЗ, был закреплен после завершения ряда больших РКИ, в которых было доказано статистически значимое благоприятное влияние некоторых «новых» сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистые события преимущественно в комбинации с метформином (таблица 5) [65–69].

Благоприятные плейотропные эффекты метформина на сердечно-сосудистую систему связывают с основным механизмом его действия: подавление гликонеогенеза в печени и увеличения чувствительности скелетных мышц к инсулину за счет активации аденозинмонофосфаткиназы, которая играет ключевую роль в энергетическом балансе клеток, в том числе кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Именно активация аденозинмонофосфаткиназы при использовании метформина обеспечивает регресс гипертрофии

Таблица 5. Доля больных СД 2-го типа, получавших метформин в РКИ

РКИ	Группа сахароснижающих препаратов	Препарат	% больных, получающих метформин
EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients)	Селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа	Эмпаглифлозин	73,8
CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)		Канаглифлозин	77,1
DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group)		Дапаглифлозин	81,8
SUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes)	Агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа	Семаглутид	73,2
LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results)		Лираглутид	75,8

кардиомиоцитов, подавление апоптоза клеток [70], профилактику фиброза миокарда [71], стимуляцию синтеза оксида азота. Имеются данные о том, что метформин улучшает эндотелиальную функцию, обладает противовоспалительным эффектом, препятствует негативному влиянию ангиотензина II [72]. В экспериментальных исследованиях лечение метформином ассоциировалось с улучшением функционального состояния сердца и торможением прогрессирования сердечной недостаточности ишемической и неишемической этиологии [73, 74].

Таким образом, проведенные метаанализы нерандомизированных исследований по оценке влияния метформина на риск сердечно-сосудистых событий и кардиальной смерти у больных СД 2-го типа и ССЗ аргументировали положение о том, что метформин следует считать препаратом первой линии не только для контроля углеводного обмена, а также с позиций профилактики кардиальных и ишемических событий у больных СД 2 и ССЗ, в том числе у больных с ХСН.

Меглитиниды у больных СД 2-го типа и ССЗ

В ряде обзоров было представлено, что меглитиниды имеют аналогичный препаратам сульфанилмочевины механизм действия и, соответственно, данная группа препаратов может негативно влиять на прогноз больных СД 2-го типа и ИБС или ХСН [75, 76]. Однако данные по этому вопросу крайне ограничены. Имеются единичные исследования, в которых определялось влияние репаглинида и натеглинида на риск сердечно-сосудистых событий в лечении больных СД 2-го типа или нарушением толерантности к глюкозе, еще меньше данных об использовании этих препаратов в лечении больных с ССЗ.

В одном из больших наблюдательных исследований с включением 123050 больных СД 2-го типа с наличием и без сердечно-сосудистых заболеваний, было проведено сравнение влияния различных классов сахароснижающих препаратов на риск развития кардиальных и ишемических событий [75]. Было определено, что меглитиниды, наряду с инсулинотерапией, в сравнении с иДПП-4 увеличивают риск сердечно-сосудистых событий на 30% (95% ДИ 0,20–1,43), в том числе инсульта, ИМ, ХСН и гипогликемий, независимо от наличия или отсутствия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний.

В одном из когортных исследованиях, которое цитировалось ранее, применение репаглинида у больных СД 2-го типа, госпитализированных по поводу ИБС, в сравнении с гликлазидом, не обеспечило достоверного снижения риска смерти в течение 30 дней после выписки из стационара (ОР 0,80; 95% ДИ 0,63–1,03) [77].

В проспективное наблюдательное исследование продолжительностью 2 года было включено 960 больных СД 2-го типа и систолической дисфункцией левого желудочка. Предикторами развития общей смертности или госпитализаций, связанных с любыми причинами, у данной категории больных были указаны не только пожилой возраст, патологические показатели липидного спектра, высокий HbA_{1c}, перемежающаяся хромота, но и терапия репаглинидом [76].

Натеглинид, как типичный представитель меглитинидов, изучался в большей степени у больных с нарушением толерантности к глюкозе, а не при СД 2-го типа. Так, в большом РКИ NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research), в которое было включено 9600 больных высокого сердечно-сосудистого риска с нарушением толерантности к глюкозе, в течение 5 лет лечения, натеглинид в сравнении с плацебо не привел ни к снижению риска развития СД, ни к снижению риска первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализации вследствие сердечной недостаточности) при значительном увеличении риска гипогликемий [78].

В одном из ретроспективных когортных исследований с оценкой национальной базы данных больных СД 2-го типа было выявлено, что при приеме меглитинидов риск госпитализаций из-за ХСН увеличивался на 53% (95% ДИ, 1,24–1,88) в сравнении с использованием препаратов ингибиторов α -глюкозидазы [79].

Хотя в некоторых исследованиях с участием больных с СД 2-го типа и ИБС натеглинид, по данным внутрисосудистого коронарного ультразвукового исследования, тормозил прогрессирование атеромы уже в течение года терапии при условии хорошего контроля углеводного обмена и улучшал эндотелиальную дисфункцию [80, 81].

Следовательно, данных для решения вопроса о кардиоваскулярной безопасности меглитинидов у больных СД 2-го типа и ССЗ недостаточно. Результаты проведенных исследований предъявляют больше сведений о негативном влиянии меглитинидов на частоту сердечно-сосудистых событий и гипогликемий, как при СД 2-го типа без сердечно-сосудистых заболеваний, так и у пациентов с кардиальной патологией.

Потенциальным негативным патогенетическим механизмом меглитинидов, в большей степени репаглинида, в отношении риска кардиальных событий может быть аналогичное препаратам сульфонилмочевины подавление тока ионов калия в АТФ-зависимых калиевых каналах за счет их блокады при связывании с рецепторами кардиомиоцитов [82].

Соответственно, данный класс препаратов не может быть рекомендован для лечения больных СД 2-го типа и ССЗ атеросклеротического генеза.

Ингибиторы α -глюкозидазы у больных сахарным диабетом 2-го типа и ССЗ

Ингибиторы α -глюкозидазы — это класс сахароснижающих препаратов, который изучался с позиций кардиоваскулярной безопасности преимущественно у больных с нарушением толерантности к глюкозе.

В международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) было включено 1429 больных с нарушением толерантности к глюкозе, которые в течение 3,3 года принимали ингибитор α -глюкозидазы — акарбозу в сравнении с плацебо [83]. Результаты исследования показали, что снижение постпрандиального уровня гипергликемии сопровождалось достоверным снижением риска сердечно-сосудистых событий (ИБС, сердечно-сосудистая смерть, ХСН, цереброваскулярные события, ишемические события, связанные с периферическим атеросклерозом) на 53% ($p = 0,02$), ИМ — на 91% ($p = 0,02$), новых случаев АГ — на 38% ($p = 0,004$). Ограничением данного РКИ является тот факт, что в исследование STOP-NIDDM было включено всего 4,8% больных с ССЗ, и лишь

51% с АГ. Поэтому результаты исследования нельзя интерполировать на когорту больных с нарушением толерантности к глюкозе и ССЗ.

Результаты РКИ ACE (The Acarbose Cardiovascular Evaluation) показали, что акарбоза у больных ИБС и нарушением толерантности к глюкозе не снижает риск больших сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет, но обеспечивает профилактику развития СД 2-го типа на 18% [84].

В одном из небольших рандомизированных открытых исследований было оценено влияние акарбозы на долгосрочный прогноз 135 больных острым коронарным синдромом (ОКС) с вновь выявленным нарушением толерантности к глюкозе [85]. Длительность наблюдения составила 2,3 года. Прием акарбозы обеспечил достоверное снижение больших сердечно-сосудистых событий в сравнении с группой контроля (не принимающие акарбозу): 26,67% против 46,88% ($p < 0,05$). Кроме этого, на фоне применения акарбозы было отмечено достоверное уменьшение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий.

Аналогичные данные влияния акарбозы на ТКИМ сонных артерий были получены в проспективном рандомизированном открытом исследовании, в которое были включены больные ИБС с нарушением толерантности к глюкозе и вновь выявленным нетяжелым СД 2-го типа [86].

В когортном наблюдательном исследовании было проведено сравнение влияния акарбозы и метформина на риск сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа с наличием сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и без них, как первой линии лечения [87]. В исследование было включено 17366 больных, которые для коррекции углеводного обмена получали акарбозу, и 230023 пациента, принимающие метформин. Результаты исследования показали, что применение акарбозы ассоциировалось с более высоким риском любого сердечно-сосудистого события (ОР 1,05; 95% ДИ, 1,01–1,09), сердечной недостаточности (ОР 1,08; 95% ДИ, 1,00–1,16), ишемического инсульта (ОР 1,05, 95% ДИ, 1,00–1,10) в сравнении с приемом метформина. Анализ по подгруппам больных, имеющих в анамнезе АГ, ИБС или цереброваскулярные заболевания, выявил аналогичные различия между группами. Авторы предполагают, что сердечно-сосудистый

неблагоприятный прогноз при использовании акарбозы больными СД 2-го типа связан с тем, что ингибитор α -глюкозидазы демонстрирует значительно меньшее влияние на снижение веса пациентов, уровень общего холестерина, триглицеридов, на увеличение адипонектина, чем метформин, как было найдено и в других исследованиях [88]. Кроме этого, имеются данные о том, что акарбоза, особенно у пожилых лиц, может вызывать постпрандиальную гипотензию с рефлекторной тахикардией, что аргументирует возможное отрицательное значение для прогноза больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [89]. Лекарственные взаимодействия акарбозы с дигоксином снижают эффективность последнего, что может играть важную роль в лечении больных ХСН на фоне фибрилляции предсердий [90]. С другой стороны, препараты, используемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как тиазидные диуретики, блокаторы кальциевых каналов, значительно снижают активность акарбозы, что может потенциально негативно влиять на контроль углеводного обмена у больных СД 2-го типа [91].

Таким образом, оценка влияния ингибиторов α -глюкозидазы на риск сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа и ССЗ в больших РКИ не проводилась, метаанализы ни наблюдательных, ни малых РКИ не выполнялись. Имеющиеся данные больше свидетельствуют о негативном эффекте ингибиторов α -глюкозидазы, прежде всего акарбозы, на риск сердечно-сосудистых событий у больных ИБС. Все это не позволяет определить место данной группы сахароснижающих препаратов в лечении больных СД 2-го типа и ССЗ.

Инсулинотерапия у больных СД 2-го типа и ССЗ

Согласно российским и международным рекомендациям, у больных СД 2-го типа при отсутствии в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний инсулин может быть использован в монотерапии и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами при исходном уровне HbA1c, превышающем целевой более чем на 2,5% [1, 92–94]. Тактика инициации инсулинотерапии у больных СД 2-го типа при наличии ССЗ значительно отличается.

В настоящее время имеется большое количество данных по результатам РКИ, наблюдательных исследований, их субанализов, метаанализов обсервационных исследований о том, что инсулинотерапия как самостоятельное лечение значительно ухудшает прогноз больных с ССЗ, особенно при ХСН, риск кардиальных событий сохраняется высоким даже при комбинации его с метформинем и другими классами сахароснижающих препаратов, обладающих кардиоваскулярной безопасностью [95–97].

Определяя тактику ведения больных СД 2-го типа и ССЗ и рассматривая возможность назначения инсулинотерапии, нельзя интерполировать результаты большого проспективного РКИ UKPDS на данную категорию пациентов [98]. В исследовании оценивался эффект интенсивной сахароснижающей терапии — препараты сульфонилмочевины или инсулин, на риск микро- и макрососудистых событий у больных с вновь выявленным СД 2-го типа. В РКИ не включались пациенты высокого сердечно-сосудистого риска, а именно с ХБП 3-й стадии и выше, ИМ, развившемся в течение года, с симптомами стенокардии и ХСН, более чем одним сосудистым событием в анамнезе, тяжелой АГ и другими. При этом риск гипогликемий при использовании инсулинотерапии был максимальный в сравнении с другими препаратами.

В большом РКИ ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) и его продленной фазе ORIGINALE (ORIGIN and Legacy Effects) оценивалось влияние определенного типа инсулина (инсулин гларгин) на риск сердечно-сосудистых событий у больных с кардиоваскулярными факторами риска в сравнении со стандартной сахароснижающей терапией [99–101]. Лечение в течение 6,2 лет

показало, что инсулин гларгин в сравнении со стандартной терапией не увеличивает риск сердечно-сосудистых событий, таких как нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть, реваскуляризации, госпитализации вследствие ХСН. При этом частота тяжелых гипогликемий и увеличения веса при использовании инсулина гларгина была в 3 раза выше, чем на стандартной терапии. В РКИ, в котором оценивалась новая форма инсулина гларгина 300 ед/мл, сохранялся высокий риск гипогликемий: 86% больных имели 1 и более эпизодов подтвержденной или тяжелой гипогликемии в течение года [102].

Значительными ограничениями для внедрения результатов исследования ORIGIN в практику, которые отражают кардиоваскулярную безопасность инсулина гларгина, является популяция включенных в исследование больных. Согласно критериям включения в исследование, были рандомизированы не только больные СД 2-го типа, но более 10% больных с гипергликемией натощак и нарушением толерантности к глюкозе. Кроме того, в исследовании не был учтен тот факт, что в 2 раза чаще в группе стандартной терапии больные получали препараты сульфонилмочевины, чем в группе инсулина гларгина, что могло повлиять на результаты исследования.

В 2017 году было завершено большое РКИ DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events), в котором сравнивался риск сердечно-сосудистых событий при использовании инсулина деглюдек и инсулина гларгина в лечении 7500 больных с СД 2-го типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [103]. В исследование было включено 63,3% больных с установленным ССЗ, 85,2% больных были старше 50 лет и имели ССЗ или ХБП. Анализ результатов РКИ показал, что инсулин деглюдек в сравнении с инсулином гларгином не увеличивал риск развития сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или инсульта (ОР 0.91; 95% ДИ, 0,78–1,06), но статистически значимо на 40% снижал риск тяжелых гипогликемий (95% ДИ 0.48–0.76, $P < 0.001$). Частота развития застойной ХСН между группами не отличалась, и к концу исследования составила в группе больных, получавших инсулин деглюдек, 3,5%, в группе пациентов, получавших инсулин гларгин, — 3,7%. Ограничениями РКИ DEVOTE, которые не позволяют более широко использовать инсулин деглюдек у больных с ССЗ, являются следующие: сравнение инсулина деглюдек

было проведено с инсулином гларгином, кардиоваскулярная безопасность которого еще требует доказательств, а не с препаратом, обеспечивающим улучшение прогноза; к концу исследования частота применения метформина в обеих группах увеличилась с 3,1% и 3,0% до 56,9% и 56,4% соответственно, что могло повлиять на снижение риска развития сердечно-сосудистых событий; в обеих группах за 24 месяца вес увеличился более чем на 4 килограмма, дальнейшее использование инсулинов может привести к еще большей прибавке массы тела и ухудшению прогноза.

В крупном РКИ ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), в которое был включен 10251 больной СД 2-го типа, 73% больных тоже получали инсулинотерапию. В субанализе этого исследования было найдено, что при интенсивном контроле углеводного обмена, который обеспечивался применением инсулинотерапии, через 3,5 года лечения на 33% увеличивается частота смертельных исходов (95% ДИ 1,02—1,74) по сравнению со стандартной терапией [96]. При этом включенных в исследование больных с ССЗ было лишь 35,2%, в анамнезе которых был эпизод какого-либо сердечно-сосудистого события, средний уровень АД и креатинина был в пределах нормальных значений.

Исследование VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), которое характеризовалось как многоцентровое открытое рандомизированное исследование с включением 1791 больного СД 2-го типа, продолжительностью 5,6 лет, показало, что, с одной стороны, интенсивный контроль глюкозы (52% пациентов получали инсулинотерапию) не привел к снижению частоты сердечно-сосудистых событий в сравнении со стандартной терапией, с другой стороны, выявлена тенденция увеличения риска внезапных смертей ($p = 0,08$), одышки ($p = 0,006$), числа больных как минимум с одним тяжелым серьезным побочным эффектом ($p = 0,05$) и тяжелой гипогликемией ($p < 0,001$) [97]. Включенные в исследование больные позиционировались как пациенты высокого сердечно-сосудистого риска, однако только 39,8% имели в анамнезе ССЗ атеросклеротического генеза, лишь 72% АГ с нормальными значениями АД в дебюте. В исследование не включались пациенты с застойной сердечной недостаточностью, тяжелой стенокардией и уровнем сывороточного креатинина более 141 мкмоль/л.

Продленная фаза исследования VADT длительностью 11,8 лет показала, что интенсивный контроль углеводного обмена снижает риск первичной конечной точки (эпизоды ОКС, инсульт, новые случаи или ухудшение ХСН, ампутации, сердечно-сосудистая смерть) на 30% ($p = 0,04$), но не влияет на общую и сердечно-сосудистую смертность [104].

Субанализ РКИ BARI-2D продемонстрировал, что инсулинотерапия в сравнении с другими сахароснижающими препаратами у 2368 пожилых больных СД 2-го типа 75 лет и старше в сочетании со стабильной ИБС в течение 5 лет лечения увеличивает риск общей смертности на 89% (95%ДИ 1.1–3.2, $p = 0,020$) [105].

Данные реальной клинической практики при оценке влияния инсулинотерапии на риск кардиоваскулярных событий у больных СД 2-го типа и ССЗ при наличии перенесенного ИМ, после коронарного шунтирования или чрескожных коронарных вмешательств, ХСН в большинстве своем указывают на рост числа неблагоприятных событий при введении инсулина, в том числе при комбинации его с другими сахароснижающими препаратами.

В анализе нескольких баз данных клинической практики (British Columbia, the Calgary Health Region), в который было включено 22499 пожилых больных, перенесших ИМ, с 1995 по 2002 годы, 5158 пациентов страдали СД 2-го типа, были получены данные о том, что риск развития повторного ИМ и ХСН был максимальный у лиц, получающий инсулинотерапию, и составил 65% (95%ДИ 1,48;1,84) в сравнении с приемом пероральных сахароснижающих препаратов (ОР 1,43 95%ДИ 1,31;1,56) [106].

Аналогичные результаты были представлены при анализе длительного проспективного исследования, в котором наблюдалось 936 больных ИБС, перенесших коронарное шунтирование, 23% которых страдали СД 2-го типа [107]. Длительность наблюдения составила 33 месяца. Общая смертность была значительно выше у больных, получающих инсулинотерапию, в сравнении с группой пациентов, принимающих пероральные препараты, и с группой лиц без СД ($p = 0,003$).

Систематический обзор и метаанализ наблюдательных исследований P. K. Bundhun и соавт. продемонстрировал кардиоваскулярные исходы у больных ИБС,

перенесших чрескожные коронарные вмешательства, в зависимости от выбора сахароснижающей терапии и длительности ее применения [108]. В анализ вошло 21 исследование, 21759 больных СД 2-го типа (6250 больных — на инсулинотерапии). Краткосрочный прогноз (длительность лечения менее 1 года) был значительно хуже у больных, получающих инсулинотерапию, в сравнении с пациентами, которые принимали пероральные сахароснижающие препараты: относительный риск смертельных исходов был выше на 69% (95% ДИ 1,40–2,04, $p < 0,00001$), ИМ — на 40% (95% ДИ 1,16–1,70, $p = 0,0005$), потребность в реваскуляризации — на 37% (95% ДИ 1,06–1,76, $p = 0,02$), больших атеросклеротических событий — на 46% (95% ДИ 1,22–1,76, $p < 0,0001$), тромбозов стента — на 66% (95% ДИ 1,16–2,38, $p = 0,005$). Долгосрочный неблагоприятный прогноз также ассоциировался с применением инсулинотерапии после чрескожных коронарных вмешательств.

В реальной клинической практике до сих пор нередко при поступлении больного с СД 2-го типа в стационар, например, с ИМ (пациенты нерезанимационного профиля), его переводят с пероральных сахароснижающих препаратов на базальный инсулин независимо от уровня глюкозы крови. Хотя в рекомендациях Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации клинических эндокринологов, на основании ряда проведенных исследований, инсулинотерапию, как предпочтительный метод коррекции углеводного обмена у госпитализированных больных, следует применять только при стойкой гипергликемии более 10 ммоль/л независимо от времени ее определения, при этом при ИМ следует избегать эпизодов гипогликемии $< 3,9$ ммоль/л или < 70 мг/дл (класс доказательности IIA, уровень C) [109–111]. Менее строгий контроль глюкозы следует осуществлять в острый период ИМ у больных с ССЗ в анамнезе, пожилых, с длительным стажем диабета, при наличии коморбидных состояний (класс доказательности IIA, уровень C).

Целевой уровень глюкозы плазмы у госпитализированных больных рекомендуется от 7,8 до 10 ммоль/л независимо от тяжести заболевания. Тем не менее уровень глюкозы плазмы от 6,1 до 7,8 ммоль/л может быть целесообразным для некоторых категорий госпитализированных пациентов, таких как больные кардиохирургического профиля, с ОКС или острыми цереброваскулярными событиями, при отсутствии гипогликемических состояний [112, 113]. И наоборот,

более высокие уровни глюкозы могут быть приемлемыми в некоторых популяциях пациентов, например, неизлечимо больных.

В проспективном регистре PREFER (European Prevention of thromboembolic events-European Registry in Atrial Fibrillation) было обнаружено, что у больных СД 2-го типа и ФП даже на фоне адекватной антикоагулянтной терапии при применении инсулинотерапии в течение года статистически значимо в 2,89 раза увеличивается риск инсульта и системных эмболий (95% ДИ 1.67–5.02; $p = 0.0002$) в сравнении с больными без СД, и в 2,96 раза (95% ДИ 1.49–5.87; $p = 0.0019$) в сравнении с больными СД 2-го типа, принимающими пероральные сахароснижающие препараты [114].

Одна из самых уязвимых групп больных СД 2-го типа по риску развития смертельных исходов — это больные с ХСН. Есть сведения о том, что низкий HbA1c у госпитализированных больных по поводу декомпенсации ХСН связан с высоким риском общей смерти. В клиническом проспективном исследовании, в которое было включено 835 больных с острой сердечной недостаточностью на фоне СД 2-го типа и средним уровнем HbA1c 7,2%, было выявлено, что снижение HbA1c на 1% с помощью инсулинотерапии ассоциируется с увеличением риска повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки из стационара на 45% (95% ДИ 1,13–1,86; $p = 0,003$), так же, как при его комбинации с препаратами сульфонилмочевины и меглитинидами (ОР 1,44; 95% ДИ 1,16–1,80; $p = 0,001$) [115]. Риск повторных госпитализаций был значительно ниже, если в структуре лечения СД 2-го типа больные не получали инсулин, препараты сульфонилмочевины и меглитиниды (ОР 1,12; 95% ДИ, 1,03–1,22; $p = 0,011$).

Метаанализ 91 РКИ, в который было включено 171253 больных СД 2-го типа, продемонстрировал, что при использовании селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2) риск ХСН был статистически значимо ниже на 25% (95% ДИ 0.62–0.91), чем на фоне инсулинотерапии [116].

В литературе описаны многоплановые патогенетические механизмы экзогенного инсулина, которые могут увеличивать частоту кардиоваскулярных событий и рака [117].

Кроме известных негативных клинических симптомов инсулина, таких как высокий риск тяжелых гипогликемий, в плане неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, значительное нарастание веса при инсулинотерапии рассматривается как дополнительный фактор риска. Есть данные о том, что при снижении HbA1c на 1% на фоне инсулинотерапии вес увеличивается на 2 кг. Инсулин, также являясь антагонистом гормона роста, проявляет атеросклеротические эффекты, что увеличивает риск развития ИБС и другие клинические проявления атеросклероза других локализаций [118]. Известны некоторые гемодинамические эффекты инсулина [119]. В частности, инсулин обеспечивает вазодилатацию сосудов за счет стимуляции синтеза оксида азота. Эти изменения приводят к увеличению пульсового АД, снижению индекса пульсовой волны, обеспечивая повышение жесткости артерий, нарушению микроциркуляции на уровне органов-мишеней [120]. Кроме того, большие дозы инсулина могут привести к чрезмерной продукции оксида азота, что, в свою очередь, увеличивает риск развития тяжелого окислительного стресса [121].

В одной из работ представлен механизм инсулинотерапии с позиций возможного развития на фоне ее применения ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [122]. В исследование было включено 18 больных СД 2-го типа, 10 из которых была назначена инсулинотерапия при неадекватном контроле углеводного обмена комбинацией сахароснижающими препаратами, 8 пациентов инсулин не получали. Всем больным через 10 дней была выполнена магниторезонансная спектроскопия, которая показала, что уже за такой короткий период лечения интрамиокардиальное отложение липидов выросло на 80% ($p = 0,008$), масса миокарда — на 13% ($p = 0,004$), толщина стенок в диастолу — на 13% ($p = 0,030$), индекс концентрического ремоделирования сердца — на 28% ($p = 0,026$). Эти процессы в миокарде запускают, в свою очередь, коллагенообразование и фиброз, что является субстратом сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, которая нередко регистрируется у больных СД 2-го типа.

Более того, в последнее время появились данные о том, что не только уровень HbA1c, но и концентрация в плазме крови инсулина натощак у больных СД 2-го типа и высокого риска сосудистых осложнений является предиктором больших сердечно-сосудистых событий [123]. Так, в субанализе РКИ ACCELERATE

(Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High Risk for Vascular Outcomes) было найдено, что среди 2042 больных СД 2-го типа при наблюдении в течение 28 месяцев увеличение инсулина плазмы натощак увеличивало риск больших сердечно-сосудистых событий на 36% (95% ДИ 11.09–1.69, $p = 0.007$).

Следовательно, на основании метаанализов наблюдательных и РКИ, данных реальной клинической практики, инсулинотерапия у больных СД 2-го типа и ССЗ может быть только терапией резерва и назначаться при неэффективности двух- или трехкомпонентной пероральной сахароснижающей терапии преимущественно в комбинации с метформином или антидиабетическими препаратами, обладающими доказанной кардиоваскулярной безопасностью, улучшающей прогноз, после консультации эндокринолога. Препаратом выбора среди инсулинов может быть инсулин деглюдек.

Тиазолидиндионы у больных СД 2-го типа и ССЗ

История изучения кардиоваскулярной безопасности тиазолидиндионов достаточно драматична. Еще в 2003 году, на основании ряда преимущественно наблюдательных исследований, Американская ассоциация сердца и Американская ассоциация диабета представили Консенсус о месте тиазолидиндионов при ХСН [124]. В документе было сказано, что, несмотря на положительные плеiotропные эффекты пиоглитазона и розиглитазона, такие как улучшение липидного профиля, фибринолитического статуса, коррекция дисфункции эндотелия, снижение АД, подавление активности маркеров воспаления [125], прием этих препаратов может вызывать задержку жидкости в организме и периферические отеки [126]. Частота отеков нижних конечностей при использовании монотерапии тиазолидиндионов варьирует от 3 до 5% и увеличивается при их комбинации с другими сахароснижающими препаратами в 5 и более раз [127]. Причины задержки жидкости при приеме глитазонов полностью не ясны, и предполагается, что несколько факторов могут включаться в этот патологический процесс. Увеличение объема плазмы, связанное с этими препаратами, обеспечивает снижение почечной экскреции натрия и воды, что приведет к отечному синдрому.

Тиазолидиндионы могут взаимодействовать синергически с инсулином, вызывать артериальную вазодилатацию, что приводит к реабсорбции натрия с последующим увеличением объема внеклеточной жидкости и отеку. Повышение активности симпатической нервной системы, изменение интерстициального транспорта ионов и эндотелиальной проницаемости пролифераторами пероксисом-активирующих рецепторов γ , к которым относятся тиазолидиндионы, опосредованно выражается в росте сосудистой проницаемости и, соответственно, задержке жидкости в тканях [128].

Синдром задержки жидкости на фоне приема тиазолидиндионов, с одной стороны, может маскировать развитие или прогрессирование ХСН, с другой стороны, частота возникновения данной патологии может увеличиваться на фоне применения этих препаратов по данным реальной клинической практики [129]. Данные наблюдательных исследований позволили выделить факторы риска развития ХСН при использовании тиазолидиндионов: ХСН в анамнезе, ИБС, в том числе перенесенный ИМ, АГ, гипертрофия левого желудочка, выраженные стенозы аортального и митрального клапанов, возраст старше 70 лет, длительность СД 2-го типа более 10 лет, периферические отеки в анамнезе или лечение в настоящее время петлевыми диуретиками, развитие периферических отеков или увеличение веса на фоне терапии тиазолидиндионами, дополнительное назначение инсулинотерапии, ХБП (сывороточный креатинин более 200 мкмоль/л).

Что касается тяжелой сердечной недостаточности, то в РКИ, в которых изучались тиазолидиндионы, больные с признаками недостаточности кровообращения III–IV функционального класса (ФК) не включались. Поэтому тяжелая ХСН, как было представлено в Консенсусе, является противопоказанием для назначения глитазонов.

У больных СД 2-го типа и ХСН I и II ФК тиазолидиндионы могут быть использованы с инициацией в низких дозах (розиглитазон 2 мг в сутки, пиоглитазон 15 мг в сутки) и последующим их увеличением с учетом контроля веса, появления отеков или декомпенсации ХСН.

Больным СД 2-го типа без сердечно-сосудистых заболеваний, но имеющим один и более факторов риска развития ХСН приема тиазолидиндионов, следует

использовать ту же стратегию, как и при ХСН I–II ФК, но иницирующая доза розиглитазона может быть увеличена до 4 мг в сутки.

В случаях, когда симптомы и признаки ХСН отсутствуют, но при эхокардиографическом исследовании зарегистрировано снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%, тиазолидиндионы могут быть использованы в низких дозах. Увеличение дозы глитазонов может быть произведено только через несколько месяцев для оптимизации углеводного обмена под контролем появления отеков, симптомов и признаков ХСН.

Более аргументированные рекомендации, как указано в консенсусе, могут быть даны только после завершения больших РКИ.

В 2005 году завершилось большое РКИ PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events), в котором проводилась оценка влияния пиоглитазона, назначенного дополнительно к неэффективной пероральной сахароснижающей терапии, в сравнении с плацебо на частоту макроваскулярных осложнений у 5238 больных СД 2-го типа, перенесших в анамнезе какое-либо сердечно-сосудистое событие [130]. Первичная комбинированная конечная точка в исследовании включала частоту общей смертности, нефатальных ИМ, инсульта, ОКС, эндоваскулярных и хирургических коронарных вмешательств, ампутаций. Средняя длительность наблюдения составила 34,5 месяца. Частота первичной комбинированной конечной точки достоверно между группами не отличалась, но тенденция меньшего количества событий была зафиксирована при приеме пиоглитазона ($p = 0,095$). Частота вторичной конечной точки, включающей частоту общей смертности, нефатальных ИМ и инсульта, была ниже на 16% в группе больных, получающих пиоглитазон, в сравнении с группой плацебо ($p = 0,0270$). В дальнейшем ретроспективно был оценен очень важный показатель, касающийся ХСН: частота госпитализаций и смертельных исходов, связанных с ХСН, при использовании пиоглитазона не отличалась от группы плацебо.

Положительные результаты были получены в большом РКИ IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke), в котором также изучалась эффективность пиоглитазона в сравнении с плацебо у больных с инсулинорезистентностью без СД, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку [131]. В исследование было

включено 3876 больных, длительность лечения составила в среднем 4,8 лет. Пиоглитазон продемонстрировал профилактический эффект, как с позиций профилактики СД, так и с позиций профилактики больших кардиоваскулярных событий.

Метаанализ РКИ, посвященный проблеме кардиоваскулярной безопасности пиоглитазона в сравнении с плацебо или группой контроля, показал неоднозначный эффект препарата на риск развития сердечно-сосудистых событий [132]. В метаанализ было включено 19 исследований и 16390 больных СД 2-го типа. Длительность лечения составила от 4 месяцев до 3,5 лет. На фоне приема пиоглитазона, как в монотерапии, так и в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами, было получено снижение относительного риска смерти, ИМ и инсульта на 28% (95%ДИ 0,72–0,94; $p = 0,005$) с достоверным расхождением кривых уже через 1 год приема препарата. Также снижался риск отдельных компонентов комбинированной конечной точки. Однако риск тяжелой ХСН был значительно выше при использовании пиоглитазона и составил 41% (95%ДИ, 1,14–1,76; $p = 0,002$) независимо от длительности СД, сахароснижающих препаратов сравнения, наличия или отсутствия в анамнезе сердечно-сосудистых событий.

Результаты ряда нерандомизированных исследований и регистров показали, что применение розиглитазона у больных СД 2-го типа увеличивает риск не только ХСН, но ИМ и кардиоваскулярной смерти [133].

С целью более аргументированной оценки влияния розиглитазона на риск ИМ, сердечно-сосудистой смерти и ХСН был проведен незапланированный промежуточный анализ рандомизированного многоцентрового открытого клинического исследования RECORD (The Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes), в которое было включено 4447 больных СД 2-го типа с неадекватным контролем углеводного обмена, получающих метформин или препараты сульфанилмочевины [134]. Розиглитазон был добавлен как второй препарат. Группой контроля были больные, которые принимали комбинацию метформина и препаратов сульфанилмочевины. Следует отметить, что в исследование больных очень высокого сердечно-сосудистого риска с ИБС было включено всего 32%, из них с перенесенным ИМ в анамнезе лишь 4,6%, с цереброваскулярными заболеваниями — 9%, лишь 2,4% в прошлом перенесли

инсульт. Кроме этого, в исследование не включались больные, госпитализированные по поводу больших сердечно-сосудистых событий в предшествующие 3 месяца, с планируемым кардиоваскулярным хирургическим вмешательством, ХСН и неконтролируемой АГ. Средняя длительность наблюдения до проведения промежуточного анализа составила 3,75 лет. Результаты анализа показали, что розиглитазон в сравнении с группой контроля достоверно не увеличивал риск первичной комбинированной конечной точки (госпитализации и смертельные исходы, связанные с сердечно-сосудистыми событиями), относительный риск составил 11%(95% ДИ, 0,93–1,32). Не было найдено статистически значимых различий между группами по частоте развития ИМ, кардиоваскулярной и общей смертности. Тем не менее риск ХСН на фоне приема розиглитазона был увеличен более чем в 2 раза (ОШ 2,15; 95% ДИ, 1,30–3,57).

Оценивая кардиоваскулярную безопасность розиглитазона, последующий метаанализ РКИ по влиянию розиглитазона на долгосрочный прогноз в плане развития сердечно-сосудистых событий предьявил отрицательные эффекты этого препарата в сравнении с другими сахароснижающими средствами, как у больных с нарушением толерантности к глюкозе, так и у больных СД 2-го типа [135]. В метаанализ было выбрано из 140 всего 4 исследования, и включен 14291 больной. Длительность лечения составила от 1 до 4 лет. Розиглитазон вновь продемонстрировал увеличение риска ИМ на 42% (95% ДИ 1,06–1,91; $p = 0,02$), ХСН — более чем в 2 раза (ОР 2,09; 95%ДИ, 1,52–2,88; $p < 0,001$) без увеличения частоты сердечно-сосудистой смертности.

Накопившиеся данные негативного влияния тиазолидиндионов, особенно розиглитазона, на риск развития сердечно-сосудистых событий, в первую очередь, ХСН, привели к тому, что 2 марта 2011 года FDA потребовала от фармкомпаний, производящих розиглитазон и его дженерики, в инструкции к препаратам указывать информацию о рисках сердечно-сосудистых событий, что, безусловно, ограничило его использование у некоторых групп пациентов сердечно-сосудистого риска [136].

Но последующие субанализы и анализы больших РКИ, в которых изучалось влияние розиглитазона на риск развития сердечно-сосудистых событий, опровергли ранее полученные данные.

Так, субанализ исследования BARI-2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes), в котором оценивалась взаимосвязь розиглитазона и частоты кардиоваскулярных событий у 2368 больных СД 2-го типа и ИБС, перенесших коронарное шунтирование, продемонстрировал, что данный препарат по сравнению с другой сахароснижающей терапией не увеличивал риск общей смертности, инфаркта миокарда, ХСН [137]. Более того, на фоне приема розиглитазона было зарегистрировано достоверное снижение частоты комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт) на 28% (95% ЛВ, 0,55–0,93), инсульта — на 64% (95% ДИ, 0,16–0,86).

В 2013 году была проведена переоценка результатов исследования RECORD с использованием нового определения первичной конечной точки по критериям FDA [138]. При использовании розиглитазона как дополнительного препарата, в сравнении с комбинацией метформина и препаратов сульфаниламидов, не было найдено увеличения риска сердечно-сосудистой смерти (или смерти из-за неизвестной причины), ИМ и инсульта (ОР 0,95, 95% ДИ 0,78–1,17), а также отдельного компонента — ИМ (ОР 1,13, 95% ДИ 0,80–1,59) или общей смертности (ОР 0,86, 95% ДИ 0,68–1,08).

Полученные результаты исследования RECORD с новыми критериями FDA конечной точки привели к тому, что 25 ноября 2013 года FDA сняла ограничения по кардиоваскулярным рискам при назначении розиглитазона и его дженериков [139].

Тем не менее в РКИ RECORD ОР смерти или госпитализаций, связанных с ХСН, на фоне приема розиглитазона в сравнении с метформином и препаратами сульфаниламидов был выше более чем в 2 раза (95% ДИ 1,35–3,27) [140].

Метаанализ 14 РКИ, в который было включено 1350 больных СД 2-го типа и ИБС после ЧКВ, выявил кардиопротективный эффект тиазодидиндионов в плане профилактики рестенозов стента и потребности в реваскуляризации [141]. Применение пиоглитазона от 6 до 18 месяцев обеспечило снижение риска рестеноза стента на 55% (95% ДИ 0,30–0,67), розиглитазона — на 32% (95% ДИ 0,46–1,00). Кроме этого, использование пиоглитазона было связано со статистически значимым снижением риска потребности в реваскуляризации на 53% (95% ДИ 0,27–0,81), больших сердечно-сосудистых событий на 56% (95% ДИ 0,30–0,64).

Розиглитазон негативно не влиял на частоту потребности в реваскуляризации и больших сердечно-сосудистых событий.

Метаанализ 3 РКИ и 4 наблюдательных исследований продемонстрировал, что применение тиазолидиндионов у больных СД 2-го типа на 27% снижает риск развития ФП (95%ДИ 0.62–0.87, $p = 0.0003$), причем вновь выявленных пароксизмов ФП — 23% ($p = 0.002$), повторных пароксизмов — на 59% ($p = 0.002$) [142].

Анализ большой базы данных реальной клинической практики Великобритании, в который было включено 469688 больных СД 2-го типа, наблюдаемых с 2007 по 2015 годы, продемонстрировал, что монотерапия тиазолидиндионами в сравнении с больными, не получающими сахароснижающую терапию, ассоциировалась со снижением риска ХСН на 50%, комбинация тиазолидиндионов с метформином обеспечила снижения риска ХСН также на 50%, сердечно-сосудистых событий — на 54%, общей смертности — на 45%, комбинация тиазолидиндионов в комбинации с препаратами сульфонилмочевины привела к снижению риска ХСН на 35%, сердечно-сосудистых событий — на 25%, тройная комбинация метформина, тиазолидиндионов и препаратов сульфонилмочевины снизила риск всех трех исходов на 46%, 41% и 56% соответственно [143].

Десятилетнее наблюдение за больными, которые были включены в исследование PROactive и продолжали принимать пиоглитазон, не показало увеличение риска каких-либо сердечно-сосудистых событий, в том числе ХСН, онкологических заболеваний, включая риск рака мочевого пузыря и рак простаты [144].

Более того, в экспериментальном исследовании было найдено, что пиоглитазон при индуцировании ИМ может уменьшать зону некроза за счет подавления апоптоза клеток в ишемической зоне, блокируя каспазу 3, а также уменьшать гипертрофию левого желудочка за счет блокады ряда протеинкиназ [145, 146].

Несмотря на нейтральные или даже положительные данные о кардиоваскулярной безопасности глитазонов, полученные в последних больших РКИ и их метаанализах, исследованиях реальной клинической практики, данную группу сахароснижающих препаратов, согласно российским и международным рекомендациям, не следует использовать для лечения СД 2-го типа при наличии ХСН [147–149].

Кроме того, в инструкции к оригинальному препарату розиглитазона ХСН от I до IV ФК является противопоказанием к его применению [150]. А в инструкции к оригинальному препарату пиоглитазона противопоказанием для его назначения является ХСН III–IV ФК [151].

Таким образом, в настоящее время тиазолидиндионы не могут быть использованы в лечении больных СД 2-го типа и ССЗ, особенно при наличии признаков ХСН или высокого риска ее развития.

Ингибиторы дипептидил-пептидазы 4 (идПП-4) у больных СД 2-го типа и ССЗ

идПП-4, известные как глиптины, начали использоваться в клинической практике для лечения СД 2-го типа с 2006 года. При прямом сравнении с пиоглитазоном и препаратами сульфонилмочевины данная группа препаратов в равной степени снижала уровень HbA1c [152], но не вызывала увеличения веса. Глиптины обладают нейтральным эффектом в отношении ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, но могут снижать уровень триглицеридов, липопротеидов А, в ряде исследований — даже АД [153, 154].

До завершения больших РКИ по кардиоваскулярной безопасности глиптинов у больных с ССЗ или высоким сердечно-сосудистым риском ранние метаанализы 2В-3 фазы показали, что данная группа препаратов может снижать риск сердечно-сосудистых событий [155].

В РКИ EXAMINE (the Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care), в который было включено 5380 больных СД 2-го типа, перенесших ОКС, алоглиптин в сравнении с плацебо в комбинированной терапии в течение 18 месяцев наблюдения проявил нейтральный эффект на частоту первичной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт [156]. Субанализ по подгруппам больных показал, что алоглиптин имеет тенденцию большего снижения риска сердечно-сосудистых событий у курильщиков, при длительности СД 2-го типа менее 10 лет, при нормальной функции почек, при комбинации его с метформином, но не с инсулинотерапией. В дальнейшем posthoc анализ исследования EXAMINE

не показал увеличения риска госпитализаций из-за ХСН на фоне приема алоглиптина [157].

В другом большом РКИ SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction), в который было включено 16492 больных СД 2-го типа с установленным сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротического генеза или множественными факторами сердечно-сосудистого риска, такими как возраст старше 55 лет для мужчин и 60 лет для женщин, дислипидемия, АГ, курение, сравнивалось влияние саксаглиптина с плацебо на риск сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта [158]. В среднем через 2,1 года наблюдения на фоне приема саксаглиптина был получен нейтральный эффект препарата в отношении риска первичной конечной точки. Однако в исследовании было найдено, что применение саксаглиптина увеличивает риск госпитализаций из-за декомпенсации ХСН на 27% (95% ДИ 1,07–1,51], $p = 0,007$) уже через 6 месяцев приема препарата. Важно отметить, что 26,5% госпитализированных больных по поводу ХСН были госпитализированы повторно, а 26,1% этих пациентов умерли при дальнейшем наблюдении [159]. Больные с установленным диагнозом ХСН при сниженной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² или повышении уровня натрийуретических пептидов имели выше риск госпитализаций из-за ХСН. Также в исследовании SAVOR-TIMI 53 был обнаружен неблагоприятный тренд увеличения некардиоваскулярной смертности на фоне приема саксаглиптина (ОР 1,27, 95% ДИ 1,00–1,62, $p = 0,051$).

В третьем большом РКИ TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin), в которое был включен 14671 больной СД 2-го типа с установленным сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротического генеза, изучалась кардиоваскулярная безопасность ситаглиптина в сравнении с плацебо [160]. Средняя длительность наблюдения составила 3 года. Ситаглиптин в исследовании проявил нейтральный эффект в отношении первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализации из-за нестабильной стенокардии). На фоне приема препарата не было найдено увеличения риска госпитализаций, связанных с ХСН. Хотя ранее в наблюдательных исследованиях прием ситаглиптина ассоциировался с увеличением риска госпитализаций из-за ХСН [161].

В дальнейшем был проведен метаанализ РКИ, в котором оценивалась взаимосвязь применения глиптинов и риска развития острой сердечной недостаточности или декомпенсации ХСН [162]. В анализ было включено 84 исследования длительностью более 24 недель. Было найдено, что риск острой сердечной недостаточности был выше у больных, получающих глиптины, в сравнении с плацебо или другими сахароснижающими препаратами (ОР 1.19 95% ДИ 1,03–1,37, $p = 0,015$).

В метаанализе L. Li и соавт. по данным 43 РКИ было определено, что риск госпитализаций, связанных с ХСН, при приеме иДПП-4 возрастал статистически значимо на 13% (95% ДИ 1.00–1.26), а по результатам 12 наблюдательных исследований — на 41% (95% ДИ 0.95–2.09) [163].

В европейских рекомендациях по ХСН в 2016 году иДПП-4 также отмечены как группа препаратов, которые могут увеличивать риск госпитализаций из-за ХСН [148].

Предполагается, что увеличение риска развития острой сердечной недостаточности на фоне приема иДПП-4 связано с тем, что они могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, которые являются основной группой препаратов, как для лечения АГ, так и ХСН [164]. Кроме этого, глиптины также инактивируют несколько вазоактивных пептидов, включая нейропептид Y, субстанцию P, мозговой натрийуретический пептид и пептид YY, что может иметь отрицательное влияние на сердце [165].

FDA предполагает, что риск развития ХСН и госпитализаций, связанных с ней, возможно, является класс-эффектом группы иДПП-4. Так, 5 апреля 2016 года на сайте FDA был представлен обзор по влиянию саксаглиптина и алоглиптина на риск развития или прогрессирования ХСН, особенно у лиц с заболеваниями сердца и ХБП по двум проведенным большим РКИ. И в результате FDA потребовала внести в инструкции к этим препаратам новое предупреждение о риске развития сердечной недостаточности [166]. А медицинским работникам FDA рекомендует рассмотреть возможность прекращения приема лекарств, содержащих саксаглиптин и алоглиптин, у больных СД 2-го типа и диагностированной ХСН.

Кроме этого, FDA протестировало возможную связь между приемом иДПП-4 и возникновением ХСН путем оценки публично доступных FDA неблагоприятных событий системы отчетности (FAERS) в США [167]. Всего с 2006 года было репортировано 390 событий ХСН, связанных с приемом иДПП-4, что составило 4,4% от общего числа событий. Статистический анализ показал, что иДПП-4 продемонстрировали класс-эффект с позиций риска развития ХСН, который возрастал на 17% (95%ДИ 1,05–1,29), причем он был максимальный при использовании вилдаглиптина (ОР 2,39; 95%ДИ 1,38–4,14). Применение сопутствующих препаратов при приеме иДПП-4 репортировалось более чем в 50% случаев. Анализ с поправкой на сопутствующее лечение показал, что риск ХСН на фоне приема саксаглиптина возрастал более чем в 2 раза (ОР 2,30; 95% ДИ 1,70–3,10), вилдаглиптина — более чем в 3 раза (ОР 3,15; 95%ДИ 1,76–5,63), ситаглиптина — почти в 1,5 раза (ОР 1,48; 95%ДИ 1,28–1,71).

В дальнейшем S. Verma и соавт. представили более подробный метаанализ 100 РКИ, в котором был оценен риск госпитализаций из-за ХСН при приеме иДПП-4, как по данным 3 больших РКИ с включением больных высокого сердечно-сосудистого риска, так и по результатам РКИ с включением небольшого количества пациентов с СД 2-го типа [168]. Метаанализ 3 больших РКИ (SAVOR TIMI 53, EXAMINE, TECOS) не показал статистически значимого увеличения риска госпитализаций из-за ХСН, ОР составил 14% (95% ДИ 0,97–1,32, $p = 0,10$). При включении в анализ еще 29 РКИ, в которых хотя бы 1 больной имел симптомы ХСН, риск госпитализаций, связанный с ХСН, при приеме иДПП-4 увеличивался статистически значимо на 13% (95% ДИ 1,01–1,26, $p = 0,03$). Анализ 68 небольших РКИ, в которые не включались пациенты с ХСН, также продемонстрировал статистически значимое увеличение риска госпитализаций из-за ХСН при применении иДПП-4 (ОР 1,12, 95% ДИ 1,01–1,25, $p = 0,03$). Авторы метаанализа предприняли попытку показать, что увеличение риска госпитализаций, связанных с ХСН, возможно и не является класс-эффектом препаратов иДПП-4. Было продемонстрировано, что среди иДПП-4 только при использовании саксаглиптина (ОР 1,22, 95% ДИ 1,03–1,44, $p = 0,02$) статистически значимо увеличивается риск госпитализации из-за ХСН, при приеме алоглиптина (ОР 1,15, 95% ДИ 0,88–1,51), ситаглиптина (ОР 1,01, 95% ДИ 0,85–1,21), вилдаглиптина (ОР 1,17, 95% ДИ 0,57–2,43), линаглиптина (ОР 1,53, 95% ДИ 0,46–5,06) и анаглиптина (ОР 0,20, 95% ДИ 0,01–4,75) риск не возрастал. В post hoc анализе РКИ SAVOR TIMI- 53 и EXAMINE было обнаружено,

что при использовании иДПП-4 риск госпитализаций, связанных с ХСН, возрастал только в группе больных СД 2-го типа без признаков ХСН (ОР 1.42, 95% ДИ 1.15–1.74). У больных СД 2-го типа с установленным диагнозом ХСН прием иДПП-4 не приводил к статистически значимому увеличению риска госпитализаций из-за ХСН (ОР 1.08, 95% ДИ 0.89–1.31). Представленный систематический анализ включает самое большое количество РКИ, в которых оценивался риск ХСН при приеме иДПП-4. Однако этот вопрос остался нерешенным. До завершения новых РКИ авторы метаанализа рекомендуют следовать инструкциям FDA при использовании иДПП-4.

В 2018 году завершилось следующее РКИ CARMELINA (CArdiovascular safety and Renal Microvascular outcomE study with LINAglipitin), в котором оценивалась кардиоваскулярная безопасность иДДП-4 линаглиптина в дозе 5 мг однократно в сутки в сравнении с плацебо дополнительно к стандартной сахароснижающей терапии у 6991 больного СД 2-го типа с анамнезом сосудистого заболевания и высоким риском ренальной дисфункции при наличии отношения альбумина к креатинину мочи более 200 мг/г [169]. У 57% больных в РКИ было установлено ССЗ, 74% имели ХБП, у 33% пациентов были зарегистрированы ССЗ и ХБП. Длительность лечения составила 2,2 года. Линаглиптин в ходе РКИ проявил кардиоваскулярную безопасность: в сравнении с плацебо риск больших сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) не увеличивался (ОР 1.02; 95% ДИ 0.89–1.17), риск общей смертности не нарастал (ОР 0.98; 95% ДИ 0.84–1.13). Частота госпитализаций из-за ХСН в обеих группах была сопоставимой (ОР 0.90; 95% ДИ 0.74–1.08). Линаглиптин также не увеличивал риск комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть и госпитализации из-за ХСН (ОР 0.94; 95% ДИ 0.82–1.08), и повторные госпитализации, связанные с ухудшением ХСН (ОР 0.94; 95% ДИ 0.75–1.20) [170].

Последний метаанализ 4 больших РКИ (SAVOR TIMI 53, EXAMINE, TECOS, CARMELINA), в который было включено 43522 больных СД 2-го типа высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе с симптомами ХСН, показал, что ОР госпитализаций, связанных с ХСН, при использовании иДПП-4, не увеличивался и составил 1.06 (95% ДИ 0.96–1.17; $p = 0.25$) [171]. Авторы в дополнительный анализ включили еще 3 РКИ длительностью 52 недели и более, в которых

оценивались иДПП-4 ($n = 48199$). Результаты метаанализа 7 РКИ также не выявили увеличение риска госпитализаций, связанных с ХСН (ОР 1.05; 95% ДИ 0.95–1.15, $P = 0.36$). Таким образом, в данном анализе не подтверждается класс-эффект препаратов иДПП-4, связанный с увеличением риска госпитализаций из-за ХСН. Однако до сих пор не ясен механизм увеличения риска ХСН на фоне приема саксаглиптина.

Аналогичный нейтральный эффект иДПП-4 на риск развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта и госпитализаций из-за ХСН был получен в метаанализе 5 РКИ В. Sinha и соавт. [172].

Возможно, после завершения РКИ MEASURE-HF (Mechanistic Evaluation of Glucose-lowering Strategies in Patients with Heart Failure), в котором напрямую будет сравниваться эффективность саксаглиптина и ситаглиптина, в том числе по влиянию на параметры левого желудочка по данным магнитно-резонансной томографии, у больных СД 2-го типа и ХСН, можно получить окончательные ответы на вопросы о иДПП-4 и риске ХСН [173].

Таким образом, имеющиеся данные РКИ и их метаанализов, консенсусы и рекомендации сообществ в настоящее время пока не позволяют использовать иДПП-4 у больных СД 2-го типа при наличии ХСН или факторов риска ее развития, и прежде всего — у лиц с ИБС, перенесенным ИМ. Более того, у врача должна быть настороженность в том, что при применении глиптинов надо мониторировать симптомы и признаки сердечной недостаточности, даже если больной не относится к группе риска ее развития.

Агонисты рецепторов глюкагонподобного пептида 1-го типа (ГПП) у больных СД 2-го типа и ССЗ

Одним из основных инкретиннов человека является ГПП 1-го типа, который немедленно выделяется в кровь из клеток кишечника при приеме пищи, оказывая мощное глюкозозависимое действие на секрецию инсулина и ингибирующее — на секрецию глюкагона.

Рецепторы к ГПП 1-го типа достаточно широко представлены не только в α - и β -клетках поджелудочной железы, но и в различных отделах желудочно-кишечного тракта, центральной и периферической нервной системах, в сердечной мышце, почках, печени. Поэтому в дополнение к глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина активация рецепторов ГПП 1-го типа ведет и к подавлению секреции глюкагона, замедлению опорожнения желудка, снижению аппетита/повышению чувства сытости, а также к положительным эффектам на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему [174].

Поэтому сахароснижающие препараты — агонисты рецепторов ГПП 1-го типа, независимо от их фармакодинамических и фармакокинетических особенностей, в клинической практике обеспечивают значительное снижение массы тела и низкий риск гипогликемий [175].

Оценка кардиоваскулярной безопасности агонистов рецепторов ГПП 1-го типа, как в ретроспективных, так и больших РКИ, а также в метаанализах РКИ, показала кардиопротективный эффект, как с позиций влияния на суррогатные маркеры, так и на сердечно-сосудистые исходы.

Первое большое РКИ ELIXA (Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome) было завершено в 2015 году. В нем оценивалось влияние парентерального агониста рецепторов ГПП 1-го типа — ликсисенатида на частоту сердечно-сосудистых событий у 6068 больных СД 2-го типа, перенесших в течение 6 мес до включения в исследование ИМ или нестабильную стенокардию, в сравнении с плацебо [176]. Средняя продолжительность лечения составила 25 месяцев. Было найдено, что ликсисенатид не увеличивает риск первичной конечной точки

(сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, госпитализации вследствие нестабильной стенокардии) (ОР 1,02; 95% ДИ, 0,89–1,17), ХСН (ОР 0,96; 95% ДИ, 0,75–1,23), в том числе госпитализаций, связанных с ХСН, и частоту смертельных исходов (ОР 0,94; 95% ДИ, 0,78–1,13) в сравнении с плацебо. Отсутствие превосходства ликсисенатида исследователи объясняют коротким сроком наблюдения и, возможно, очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений среди включенных в исследование больных.

В другом завершеном РКИ LEADER (Long-term, Multi-centre, International, Randomised Double-blind, Placebo-controlled Trial to Determine Liraglutide Effects on Cardiovascular Events) изучался агонист рецепторов ГПП 1-го типа — лираглутид, вводимый подкожно 1 раз в день, у 9340 больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска в сравнении с плацебо [69]. Длительность наблюдения составила от 3,5 до 5 лет. Лираглутид привел к снижению риска любых сердечно-сосудистых событий на 12% (95% ДИ 0,81–0,96, $p = 0,005$), сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и инсульта, коронарной реваскуляризации, госпитализаций из-за нестабильной стенокардии или ХСН на 12% (95% ДИ 0,78–0,97; $p < 0,001$), сердечно-сосудистой смерти — на 22% (95% ДИ, 0,66–0,93; $p = 0,007$), общей смерти — на 15% (95% ДИ 0,74–0,97; $p = 0,02$). Частота нефатальных ИМ, нефатальных инсультов, госпитализаций вследствие ХСН, панкреатитов была незначительно ниже при использовании лираглутида в сравнении с плацебо. Наиболее частым побочным эффектом, требующим прекращения лечения, были желудочно-кишечные проявления.

В РКИ SUSTAIN6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) определялась кардиоваскулярная безопасность еще одного агониста рецепторов ГПП 1-го типа — семаглутида, назначаемого подкожно 0,5–1 мг 1 раз в неделю в сравнении с плацебо дополнительно к стандартной сахароснижающей терапии, у 3297 больных с СД 2-го типа, 83% из которых имели установленное ССЗ, в том числе ХБП III стадии и выше, у 58,8% пациентов в анамнезе были ССЗ атеросклеротического генеза, цереброваскулярная болезнь без поражения почек [68]. Средняя продолжительность исследования составила 2,1 года. Было выявлено, что применение семаглутида обеспечивает статистически значимое снижение ОР первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ,

нефатальный инсульт) на 26% (95% ДИ 0.58–0.95; $P = 0.02$), нефатального инсульта — на 39% (95% ДИ 0.38–0.99; $P = 0.04$), потребности в реваскуляризации — на 35% (95% ДИ 0.50–0.86; $P = 0.003$). Статистически значимых различий между группами по частоте нефатального ИМ (ОР 0.74; 95% ДИ 0.51–1.08; $P = 0.12$), сердечно-сосудистой смерти (ОР 0.98; 95% ДИ 0.65–1.48; $P = 0.92$), госпитализаций, связанных с ХСН (ОР 1.11; 95% ДИ 0.77–1.61; $P = 0.57$), не выявлено. Негативным результатом в РКИ SUSTAIN6 стало увеличение ОР ретинопатий, в том числе требующих более агрессивного лечения, на фоне приема семаглутида на 76% (95% ДИ 1.11–2.78; $P = 0,02$).

В РКИ EXSCEL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering) были оценены кардиоваскулярные эффекты агониста рецепторов ГПП 1-го типа — эксенатида, применяемого парентерально 1 раз в неделю, в сравнении с плацебо дополнительно к стандартной терапии СД 2-го типа, у 14752 больных, 73,1% из которых имели в анамнезе ССЗ [177]. Длительность терапии составила 3,2 года. Применение эксенатида не привело к увеличению риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта (ОР 0,91 95%ДИ 0.83–1.00), госпитализаций, связанных с ХСН или ОКС, острого панкреатита или рака поджелудочной железы, медулярного рака щитовидной железы.

По результатам 4 РКИ (ELIXA, LEADER, SUSTAIN- 6, EXSCEL) был выполнен метаанализ, в котором был продемонстрирован кардиопротективный эффект агонистов рецепторов ГПП 1-го типа у больных с ССЗ или высоким сердечно-сосудистым риском [178]. В метаанализ было включено 33457 больных СД 2-го типа. Было обнаружено, что агонисты рецепторов ГПП 1-го типа статистически значимо снижают ОР общей смертности на 11% (95% ДИ 0.82–0.96), сердечно-сосудистой смертности — на 12% (95% ДИ 0.80–0.97).

В одном из последних завершенных РКИ GARMONY Outcomes (Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease) была представлена кардиоваскулярная безопасность агониста рецепторов ГПП 1-го типа — албиглутида в дозе 30–50 мг при подкожном введении 1 раз в неделю дополнительно к стандартной сахароснижающей терапии в сравнении с плацебо у 9463 больных СД 2-го типа старше 40 лет с ССЗ [179]. Длительность терапии составила 1,6 года. На фоне приема албиглутида было зарегистрировано

снижение ОР первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) на 22% (95% ДИ 0.68–0.90; $P = 0.0006$), нефатального ИМ — на 25% (95% ДИ 0.61–0.90; $P < 0.001$). Статистически значимого снижения ОР сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,93 95% ДИ 0.73–1.19) на фоне применений албиглутида не было отмечено. Безопасность албиглутида была сопоставима с плацебо. Увеличения риска острого панкреатита, рака поджелудочной железы, медулярной карциномы щитовидной железы и других серьезных нежелательных последствий не было выявлено. В публикациях, посвященных результатам РКИ HARMONY Outcome, пока не представлено данных по влиянию албиглутида на частоту госпитализаций, связанных с ХСН.

Обобщенные данные кардиоваскулярной безопасности агонистов рецепторов ГПП 1-го типа у больных с ССЗ или высоким сердечно-сосудистым риском представлены в [таблице 6](#).

Учитывая, что проблемой препаратов идПП-4, механизм которых также связан с высвобождением инкретина — ГПП 1-го типа, явилось увеличение риска развития ХСН, то при изучении агонистов рецепторов ГПП 1-го типа этому вопросу уделялось особое внимание. В рамках больших РКИ не было найдено негативного влияния агонистов рецепторов ГПП 1-го типа на риск ХСН и госпитализаций, связанных с ней.

Таблица 6. Кардиоваскулярная безопасность агонистов ГПП 1-го типа у больных СД 2-го типа и ССЗ

	Первичная комбинированная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт)	
	ОР (95% ДИ)	P
ELIXA (ликсисенатид)	1,02 (0,89–1,17)	0,81
LEADER (лираглутид)	0,87 (0,78–0,97) *	0,005
SUSTAIN- 6 (семаглутид)	0,74 (0,58–0,95) *	0,02
EXSCEL (эксенатид)	0,91 (0,83–1,00)	0,06
HARMONY (албиглутид)	0,78 (0,68–0,90) *	0,0006

Так, в метаанализе L. Li и соавт., в который были включены рандомизированные и наблюдательные исследования, также была оценена взаимосвязь агонистов рецепторов и аналогов ГПП 1-го типа с риском развития ХСН [180]. В анализ было включено 25 исследований, из них 21 рандомизированное и 4 наблюдательных, и 111029 больных СД 2-го типа. Анализ не показал увеличения риска развития ХСН или госпитализаций, связанных с ней, как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с другими сахароснижающими препаратами. Аналогичные данные были получены в метаанализе РКИ D. Giugliano и соавт. [181].

Исследователи считают, что кардиопротективный эффект агонистов рецепторов ГПП 1-го типа может быть обусловлен такими механизмами действия препаратов, как экспрессия рецепторов ГПП 1-го типа в миокарде и коронарных артериях, что увеличивает сердечный выброс без влияния на ЧСС и обеспечивает вазодилатирующее действие [182, 183].

В экспериментальных исследованиях были получены данные, что агонисты рецепторов ГПП 1-го типа обеспечивают вазодилатирующий эффект, как за счет механизмов, связанных со стимуляцией выработки оксида азота, так и независимых от него [184]. Известны также антигипертензивный и антипротеинурический эффекты агонистов рецепторов ГПП 1-го типа [185, 186]. Применение агонистов рецепторов ГПП 1-го типа ассоциируется с умеренным снижением ХС ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов [187].

Сердечно-сосудистая смерть		Нефатальный ИМ		Нефатальный инсульт	
ОР (95% ДИ)	Р	ОР (95% ДИ)	Р	ОР (95% ДИ)	Р
0,98 (0,78–1,22)	0,85	1,03 (0,78–1,22)	0,71	1,12 (0,79–1,58)	0,54
0,78 (0,66–0,93) *	< 0,01	0,88 (0,75–1,03)	0,11	0,89 (0,72–1,11)	0,30
0,98 (0,65–1,48)	0,92	0,74 (0,51–1,08)	0,2	0,61 (0,38–0,99) *	0,04
0,88 (0,76–1,02)	–	0,97 (0,85–1,10)	–	0,85 (0,70–1,03)	–
0,93 (0,73–1,19)	–	0,75 (0,61–0,90)*	–	0,86 (0,66–1,14)	–

Таким образом, на основании больших РКИ, метаанализов РКИ агонисты рецепторов ГПП 1-го типа, в частности лексисенатид, лираглутид, эксенатид, семаглутид и албиглутид, которые обладают кардиоваскулярной безопасностью, а использование лираглутида, семаглутида и албиглутида улучшает прогноз больных с заболеваниями сердца и сосудов, могут быть использованы для лечения СД 2-го типа и ССЗ как альтернатива метформину при невозможности его применения, так и в комбинации с ним. Препараты данной группы (информация о албиглутиде отсутствует) не увеличивают также риск развития и прогрессирования ХСН.

Селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ингибиторы SGLT-2) в лечении больных СД 2-го типа и ССЗ

Ингибиторы SGLT-2 — это особый класс сахароснижающих препаратов, действие которых не зависит от продукции инсулина и уровня инсулинорезистентности. Данная группа препаратов обеспечивает контроль углеводного обмена за счет блокады обратного всасывания глюкозы в канальцах почек, что приводит к ее увеличению экскреции с мочой. Известно, что у здоровых людей почки фильтруют до 180 г глюкозы каждый день, которая почти полностью реабсорбируется (до 80–90%) в кровь при участии натрий-глюкозных котранспортеров 1-го и 2-го типа. Ингибирование котранспортеров демонстрирует не только снижение уровня глюкозы крови, но и дополнительное снижение веса за счет снижения калорий, увеличение осмотического диуреза, снижение АД [188, 189]. Некоторые авторы предполагают, что диуретический (гемодинамический) эффект ингибиторов SGLT-2 преобладает над антиатеросклеротическим в плане влияния на кардиоваскулярную безопасность [190].

Все эти благоприятные механизмы позволили предположить, что ингибиторы SGLT-2 могут быть полезны в лечении больных СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В исследовании J. Dziuba и соавт. были смоделированы эффекты ингибиторов SGLT-2 дапаглифлозина в сравнении со стандартной терапией СД 2-го типа на

сердечно-сосудистый и микроваскулярные исходы [191]. Модель 20-летнего приема дапаглифлозина в дозе 10 мг в сутки в монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами продемонстрировала возможность снижения риска ИМ на 13,8%, инсульта — на 9,1%, сердечно-сосудистой смерти — на 9,6%, общей смертности — на 5%.

Первое большое РКИ EMPA-REGOUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes events in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) завершилось в 2015 году, в котором была дана оценка влияния ингибитора SGLT-2 — эмпаглифлозина в сравнении с плацебо на риск кардиоваскулярных событий у больных высокого сердечно-сосудистого риска [65]. В исследование было включено 7020 больных. Длительность наблюдения составила 3,1 года. Терапия, основанная на эмпаглифлозине, привела к снижению риска первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) на 26% (95% ДИ 0,74–0,99; $p = 0,04$), сердечно-сосудистой смерти — на 38% (95% ДИ 0,49–0,77), госпитализаций вследствие ХСН — на 38% (95% ДИ 0,50–0,85), общей смертности — на 32% (95% ДИ 0,57–0,82). Между группами не было достоверных различий по частоте ИМ и инсульта. У больных с исходной ХСН эмпаглифлозин не увеличивал риск госпитализаций, завершившихся сердечно-сосудистой смертью или связанных с нефатальной декомпенсацией ХСН. Из побочных эффектов применение эмпаглифлозина сопровождалось повышением риска генитальных инфекций.

В метаанализе G. Savarese и соавт., в который было включено 33 РКИ и 33370 больных СД 2-го типа, применение ингибиторов SGLT-2 также привело к снижению риска общей смертности на 28% (95% ДИ 0,613–0,840), сердечно-сосудистой смерти — на 33% (95% ДИ 0,544–0,821), ИМ — на 20% (95% ДИ 0,668–0,965), ХСН — на 35% (95% ДИ 0,517–0,823) без увеличения риска инсульта (ОР 1,158; 95% ДИ 0,912–1,469) [192].

Отдельный субанализ исследования EMPA-REG OUTCOME был выполнен с целью оценки риска ХСН при использовании эмпаглифлозина у больных СД 2-го типа с исходной ХСН и без нее [193]. Среди 7020 больных СД 2-го типа 10,1% (706) больных имели исходную недостаточность кровообращения. Госпитализации, связанные с ХСН, и сердечно-сосудистая смерть на фоне приема эмпаглифлозина в сравнении с плацебо встречались значительно реже (ОР 0,66, 95% ДИ

0,55–0,79, $p < 0,001$] в течение 3 лет наблюдения. Аналогичный эффект эмпаглифлозина наблюдался в подгруппах без исходной ХСН, независимо от приема препаратов для ее лечения или лечения СД 2-го типа. Эмпаглифлозин улучшал и другие исходы, связанные с ХСН: достоверно снижался риск госпитализаций, связанных со смертельными исходами из-за недостаточности кровообращения, на 39% (95% ДИ 0,47–0,79, $p < 0,001$), и общее количество госпитализаций на 11% (95% ДИ 0,82–0,96, $p = 0,003$).

В последние годы завершилось еще 2 РКИ, в которых оценивалась кардиоваскулярная безопасность канаглифлозина и дапаглифлозина у больных СД 2-го типа и ССЗ или высокого сердечно-сосудистого риска.

Так, в РКИ CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) изучалась эффективность ингибитора SGLT-2 канаглифлозина в дозе 300 и 100 мг в сутки в сравнении с плацебо дополнительно к стандартной сахароснижающей терапии у 10142 больных СД 2-го типа, 65,6% пациентов из которых в анамнезе имели ССЗ [194]. Длительность лечения составила 188,2 недели. В итоге канаглифлозин обеспечил статистически значимое снижение ОР первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) на 14% (95% ДИ 0,75–0,97; $P = 0,02$), госпитализаций, связанных с ХСН, — на 33% (95% ДИ 0,52–0,87), сердечно-сосудистой смерти в сочетании с госпитализациями из-за ХСН — на 22% (95% ДИ 0,67–0,91). Частота развития отдельных компонентов первичной конечной точки статистически значимо не

отличалась между группами. Негативными результатами РКИ CANVAS стало увеличение ОР при использовании канаглифлозина необходимости ампутаций на 97% (95% ДИ 1,41–2,75) и частоты переломов — на 26% (95% ДИ 1,04–1,52). В настоящее время не найдено объяснений увеличения риска ампутаций при использовании канаглифлозина. Однако увеличение частоты переломов при приеме данного препарата было описано и ранее [195]. N. B. Watts и соавт. предположили, что увеличение риска переломов может быть связано не с препаратом, а наличием таких коморбидных состояний, как пожилой возраст, ХБП и использование диуретической терапии в больших дозах. Тем не менее в РКИ CANVAS-R, в котором оценивались ренопротективные эффекты канаглифлозина, увеличение риска переломов не было зарегистрировано [196].

В РКИ DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) изучалась эффективность ингибитора SGLT-2 дапаглифлозина в дозе 10 мг в сравнении с плацебо дополнительно к стандартной сахароснижающей терапии у 17160 больных СД 2-го типа, у 40,6% которых в анамнезе было установленное ССЗ атеросклеротического генеза, у 59,4% — множественные факторы риска ССЗ [67]. Результаты РКИ показали, что дапаглифлозин статистически значимо не влиял на большие сердечно-сосудистые события, такие как сердечно-сосудистая смерть, ИМ, ишемический инсульт (ОР 0,93 95% ДИ 0,84–1,03; $P = 0,17$), общую смертность (ОР 0,93 95% ДИ 0,82–1,04), но снижал ОР комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализации, связанные с ХСН) на 17% (95% ДИ 0,73–0,95; $P = 0,005$) и госпитализаций из-за ХСН на 27% (95% ДИ 0,61–0,88). Причем, как у больных с ССЗ атеросклеротического генеза, так и с факторами сердечно-сосудистого риска, при использовании дапаглифлозина ОР сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций, связанных с ХСН, статистически значимо снизился на 17% и 16% соответственно (95% ДИ 0,71–0,98 и 95% ДИ 0,67–1,04, P inter 0,99). Снижение ОР госпитализаций из-за ХСН не было взаимосвязано с наличием ХСН: у больных с симптомами недостаточности кровообращения ОР госпитализаций снижался на 21% (95% ДИ 0,63–0,99), у пациентов без ХСН — на 16% (95% ДИ 0,72–0,99). ОР больших сердечно-сосудистых событий статистически значимо не изменялся у больных с ССЗ или только при наличии факторов сердечно-сосудистого риска, в зависимости от наличия или отсутствия симптомов ХСН. Дапаглифлозин не увеличивал риск возникновения ампутаций, переломов, рака различных локализаций. Статистически значимо возрастал ОР кетоацидоза, но частота его возникновения была очень низкой: 0,3% в РКИ в группе дапаглифлозина, 0,1% в группе плацебо.

В последующем метаанализе 7 РКИ, в который было включено 4 исследования с кардиоваскулярными исходами и 3 больших РКИ 3 фазы, было определено, что ингибиторы SGLT-2 в РКИ с кардиоваскулярными исходами статистически значимо снижают ОР больших сердечно-сосудистых событий на 11% (95% ДИ 0,83–0,96, $P = 0,002$), нефатального ИМ — на 13% (95% ДИ 0,78–0,97, $P = 0,01$), комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализации из-за ХСН) — на 24% (95% ДИ 0,67–0,87, $P < 0,001$) и госпитализаций из-за ХСН — на 31% (95% ДИ 0,61–0,79, $P < 0,001$), но не влияют на частоту нефатальных

инсультов (ОР 1.01, 95% ДИ 0.89–1.16, $P = 0.83$) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0.82, 95% ДИ 0.64–1.05, $P = 0.11$) [197]. В 3 больших РКИ 3 фазы было найдено, что ингибиторы SGLT-2 статистически значимо снижают ОР ИМ на 34% (95% ДИ 0.48–0.91, $P = 0.01$), сердечно-сосудистой смерти — на 36% (95% ДИ 0.41–0.97, $P = 0.04$), госпитализаций вследствие ХСН — на 64% (95% ДИ 0.18–0.69, $P < 0.01$), но не влияют на частоту больших сердечно-сосудистых событий (ОР 0.83, 95% ДИ 0.66–1.03, $P = 0.10$) и инсульта (ОР 1.17, 95% ДИ 0.80–1.70, $P = 0.40$). Следовательно, ингибиторы SGLT-2 в большей степени снижают риск госпитализаций из-за ХСН, чем оказывают влияние на сердечно-сосудистые события атеросклеротического генеза, в том числе сердечно-сосудистую смерть.

Интересный метаанализ выполнен Т. А. Zelniker и соавт., в котором был определен вклад ингибиторов SGLT-2 в первичную и вторичную профилактику сердечно-сосудистых событий [198]. В анализ было включено 3 больших РКИ ($n = 34322$), 60,2% больных в которых имели в анамнезе ССЗ атеросклеротического генеза. Ингибиторы SGLT-2 в первичной и вторичной профилактике у больных СД 2-го типа с ССЗ и без них снижали риск сердечной-сосудистой смерти или госпитализаций, связанных с ХСН, на 23% (95% ДИ 0.71–0.84, $p < 0.0001$) независимо от наличия или отсутствия симптомов недостаточности кровообращения. Снижение ОР больших сердечно-сосудистых событий наблюдалось только в группе больных с ССЗ и составило 11% (95% ДИ 0.83–0.96; $P = 0.0014$). Таким образом, ингибиторы SGLT-2 обладают умеренным влиянием на большие сердечно-сосудистые события атеросклеротического генеза у больных с установленными ССЗ. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций из-за ХСН можно представить, как класс-эффект ингибиторов SGLT-2, который реализуется как у больных с ССЗ атеросклеротического генеза, так и с факторами риска их развития независимо от наличия или отсутствия симптомов ХСН.

В метаанализе 13 РКИ оценивается влияние всех «новых» классов сахароснижающих препаратов (идПП-4, агонисты рецепторов ГПП 1-го типа, ингибиторы SGLT-2) на сердечно-сосудистую смерть, ИМ, инсульт и госпитализации из-за ХСН в исследованиях с кардиоваскулярными исходами [199]. В 5 РКИ идПП-4 продемонстрировали нейтральное влияние на частоту развития ИМ, инсульта, комбинированной конечной точки включением сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта, госпитализаций, связанных с ХСН. Агонисты рецепторов ГПП 1-го

типа в 5 РКИ показали статистически значимое снижение ОП сердечно-сосудистой смерти на 12% ($P = 0.01$), инсульта — на 13% ($P = 0.02$), комбинированной конечной точки, включающей ИМ и инсульта, — на 11% ($P = 0.001$) с нейтральным влиянием на частоту госпитализаций из-за ХСН. Ингибиторы SGLT-2 в 3 РКИ продемонстрировали нейтральный эффект по влиянию на частоту ИМ, инсульта и комбинированной конечной точки, включающей ИМ, инсульт и сердечно-сосудистую смерть, но статистически значимо снижали ОП госпитализаций из-за ХСН на 28%. Авторы метаанализа делают вывод о том, что иДПП-4 не влияют на прогноз больных с ССЗ или факторами риска их развития, агонисты рецепторов ГПП 1-го типа снижают преимущественно ОП больших сердечно-сосудистых событий за счет снижения ОП ИМ и инсульта, ингибиторы SGLT-2 влияют преимущественно на частоту госпитализаций, связанных с ХСН.

Следовательно, учитывая убедительные аргументы благоприятного влияния на сердечно-сосудистые события, и прежде всего, частоту госпитализаций из-за ХСН, ингибиторов SGLT-2, следует рассматривать эту группу сахароснижающих препаратов как первую линию, наряду с метформином, в лечении больных СД 2-го типа и ССЗ, в том числе при наличии ХСН.

Доказательная база сахароснижающих препаратов по влиянию на риск развития неблагоприятных смертельных исходов и сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа и ССЗ может быть суммирована на основании данных последних РКИ и обсервационных исследований, а также с позиций Американской диабетологической ассоциации, Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской коллегии эндокринологов, Европейской ассоциации по изучению СД и Ассоциации специалистов по ХСН Европейского общества кардиологов, Российской ассоциации эндокринологов, Российского кардиологического общества и представлена в [таблице 7 \[1, 92–94, 200, 201\]](#).

Таким образом, анализ кардиоваскулярной безопасности всех групп сахароснижающих препаратов у больных СД 2-го типа и ССЗ позволяет предложить алгоритм стратификации выбора иницирующей терапии при сохранении общих принципов ведения пациентов ([рис. 2–3](#)).

У больных СД 2-го типа и ССЗ не следует назначать препараты сульфанилмочевины, меглитиниды, ингибиторы α -глюкозидазы, инсулинотерапию (кроме инсулина гларгина и инсулина деглюдека).

У больных СД 2-го типа и ССЗ при наличии ХСН не следует назначать препараты сульфанилмочевины, меглитиниды, ингибиторы α -глюкозидазы, инсулинотерапию (кроме инсулина гларгина и инсулина деглюдека), тиазолидиндионы, иДПП-4 (саксаглиптин).

Таблица 7. Влияние сахароснижающих препаратов на риск развития смертельных исходов и сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа и ССЗ

Класс препаратов	Доказательная база
Метформин	По данным небольших РКИ, наблюдательных исследований и метаанализов наблюдательных исследований, метформин у больных ССЗ и ХСН в сравнении с препаратами сульфанилмочевины и инсулинотерапией снижает ОР смертельных исходов и сердечно-сосудистых событий [59–61]. Соотношение польза/риск неизвестно
Препараты сульфанилмочевины	РКИ с включением больных с ССЗ и ХСН не проводились. По данным наблюдательных исследований и их метаанализов, у больных ССЗ и ХСН показано увеличение ОР смертельных исходов и сердечно-сосудистых событий в сравнении с метформином и другой сахароснижающей терапией (в том числе при использовании гликлазида) [31–35, 40] Соотношение польза/риск неизвестно

Меглитиниды РКИ с включением больных с ССЗ и ХСН не проводились.

По данным наблюдательных исследований, у больных ССЗ и систолической дисфункцией показано увеличение ОР сердечно-сосудистых событий в сравнении с иДПП-4 и ингибиторами α -глюкозидазы [75, 76, 79].

Соотношение польза/риск неизвестно

Ингибиторы α -глюкозидазы РКИ с включением больных с ССЗ и ХСН не проводились.

По данным наблюдательных исследований, у больных ССЗ показано увеличение ОР сердечно-сосудистых событий, ХСН и ишемического инсульта в сравнении с метформином [87].

Соотношение польза/риск неизвестно

Инсулинотерапия По данным 2 больших РКИ, у больных ССЗ инсулин гларгин в сравнении со стандартной терапией и инсулин деглюдек в сравнении с инсулином гларгином обладают нейтральными эффектами в отношении риска сердечно-сосудистых событий, госпитализаций, связанных с ХСН [99–101].

По данным субанализов РКИ, наблюдательных исследований и их метаанализов, инсулинотерапия у больных ССЗ и ХСН связана с увеличением ОР смертельных исходов и сердечно-сосудистых событий в сравнении с метформином и стандартной терапией СД 2-го типа [103, 106–108]

Таблица 7. Влияние сахароснижающих препаратов на риск развития смертельных исходов и сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа и ССЗ (продолжение)

Класс препаратов	Доказательная база
Тиазолидиндионы	<p>По данным 1 большого РКИ, с пиоглитазоном в сравнении со стандартной терапией СД 2-го типа у больных ССЗ выявлен нейтральный эффект в отношении риска ССЗ и госпитализаций, связанных с ХСН. По данным метаанализов наблюдательных исследований, прием пиоглитазона в сравнении со стандартной терапией связан с увеличением ОР ХСН [130, 132, 144].</p> <p>По данным 1 большого РКИ, розиглитазон в сравнении с метформином и препаратами сульфонилмочевины у больных ССЗ проявлял нейтральные эффекты в отношении риска смертельных исходов и сердечно-сосудистых событий, но увеличивал ОР госпитализаций и смерти, связанных с ХСН [134, 138, 140].</p> <p>По данным наблюдательных исследований, у больных ССЗ розиглитазон связан с увеличением ОР ХСН [133, 135]</p>
иДПП-4	<p>По данным 4 больших РКИ, у больных с ССЗ иДПП-4 в сравнении с плацебо обладают нейтральными эффектами в отношении риска смертельных исходов, сердечно-сосудистых событий и госпитализаций, связанных с ХСН, за исключением саксаглиптина (саксаглиптин увеличивает риск госпитализаций, связанных с ХСН) [157-160, 169, 170]. В метаанализах 4 больших РКИ и 5 больших РКИ класс-эффект иДПП-4 в отношении увеличения риска госпитализаций, связанных с ХСН, не подтвердился [171, 172].</p>

**Агонисты
рецепторов
ГПП 1-го типа**

По данным 2 больших РКИ, агонисты рецепторов ГПП 1-го типа у больных ССЗ в сравнении с плацебо продемонстрировали нейтральный эффект в отношении риска смертельных исходов, сердечно-сосудистых событий [176, 177].

По данным 3 больших РКИ, агонисты рецепторов ГПП 1-го типа у больных ССЗ в сравнении с плацебо связаны со снижением ОР комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт), в 1 РКИ — со снижением ОР сердечно-сосудистой смерти, в 1 РКИ — со снижением ОР инсульта [68, 69, 179].

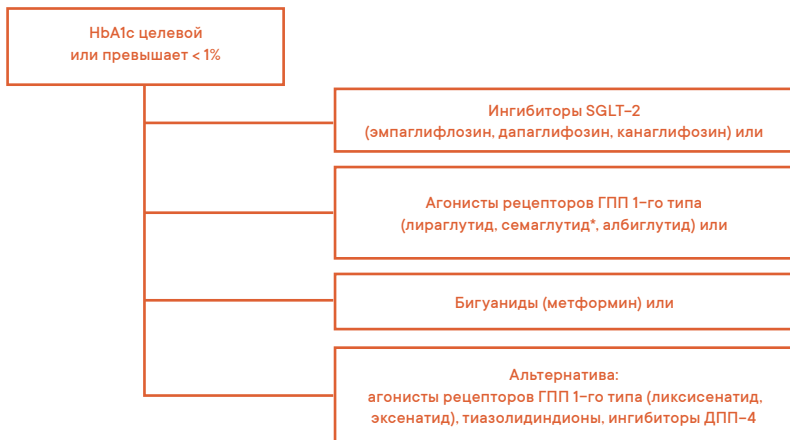
В 4 РКИ агонисты рецепторов ГПП 1-го типа проявили нейтральный эффект в отношении риска госпитализаций, связанных с ХСН (по 1 РКИ нет данных) [68, 69, 176, 177].

**Ингибиторы
SGLT-2**

По данным 2 больших РКИ, у больных ССЗ ингибиторы SGLT-2 в сравнении с плацебо взаимосвязаны со снижением ОР комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) [65, 66].

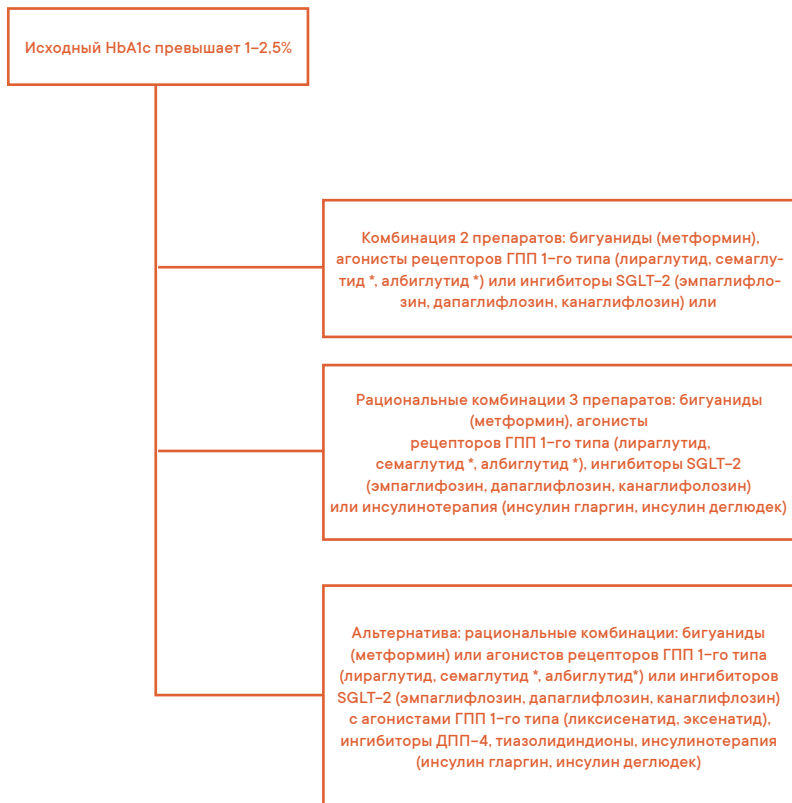
В 1 РКИ ингибиторы SGLT-2 обеспечили снижение ОР сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций, связанных с ХСН [67], в другом РКИ — снижение сердечно-сосудистой и общей смертности [65]. Во всех РКИ ингибиторы SGLT-2 взаимосвязаны со снижением ОР госпитализаций, связанных с ХСН [65–67].

Рисунок 2. Алгоритм стратификации выбора сахароснижающей терапии у больных СД 2-го типа и ССЗ (без ХСН) при исходном целевом уровне HbA1c или превышающий его < 1%



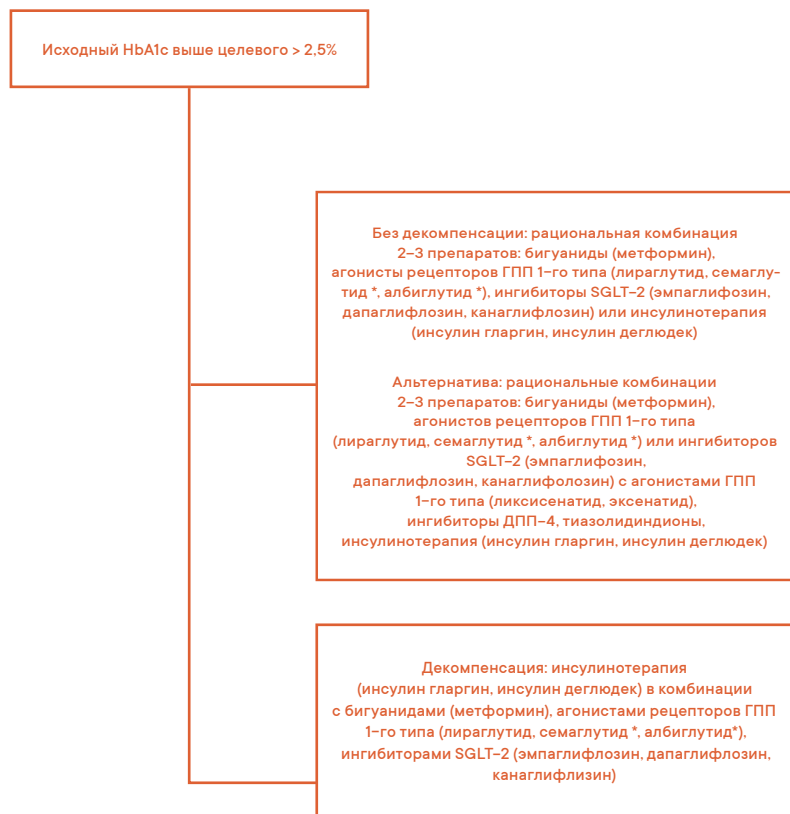
Примечание: * семаглутид, албиглутид не зарегистрированы в России.

Рисунок 3. Алгоритм стратификации выбора сахароснижающей терапии у больных СД 2-го типа и ССЗ (без ХСН) при исходном уровне HbA1c выше целевого на 1–2,5%.



Примечание: * семаглутид, албиглутид не зарегистрированы в России.

Рисунок 4. Алгоритм стратификации выбора сахароснижающей терапии у больных СД 2-го типа и ССЗ (без ХСН) при исходном уровне HbA1c выше целевого > 2,5%.



Примечание: * семаглутид, албиглутид не зарегистрированы в России.

Заключение

СД 2-го типа в терапевтической практике — частая коморбидная патология многих заболеваний. Риск сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности значительно увеличивается при развитии и прогрессировании СД 2-го типа. Рост числа больных с СД 2-го типа создает ситуацию необходимости гликемического контроля не только эндокринологами, но и участковыми терапевтами и врачами общей практики. При диспансеризации и выборе тактики ведения больного терапевтического профиля с впервые выявленным СД 2-го типа необходимо определить индивидуальный целевой уровень HbA_{1c} в зависимости от его исходного уровня, возраста больного, наличия старческой астении, ожидаемой продолжительности жизни, наличия осложнений СД и ССЗ, и соблюдать общие принципы наблюдения больного. При наличии ССЗ, особенно ХСН, выбор сахароснижающих препаратов у больных СД 2-го типа определяется, в первую очередь, данными больших длительных РКИ и/или метаанализов РКИ, в которых доказано улучшение кардиоваскулярного прогноза или, по крайней мере, отсутствие негативного влияния на прогноз. Препаратами первой линии для лечения СД 2-го типа и ССЗ, которые улучшают кардиоваскулярный прогноз, являются ингибиторы SGLT-2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин), агонисты рецепторов ГПП 1-го типа (лираглутид, семаглутид, албиглутид), бигуаниды (метформин). Кардиоваскулярная безопасность доказана для агонистов рецепторов ГПП пептида 1-го типа (ликсисенатид, эксенатид), иДПП-4 (алоглиптин, ситаглиптин, линаглиптин), инсулина гларгина и инсулина деглудека. При использовании саксаглиптина в РКИ выявлено увеличение ОР сердечной недостаточности. Препараты сульфонилмочевины, меглитиниды, ингибиторы α -глюкозидазы, тиазолидиндионы не рекомендуются для лечения больных СД 2-го типа и ССЗ, особенно при наличии ХСН, из-за наличия доказательств негативного влияния на прогноз, либо из-за отсутствия достаточных аргументов кардиоваскулярной безопасности препаратов, либо результаты исследований данных препаратов противоречивы.

Литература

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., Викулова О. Г., Кураева Т. Л. [и др.]. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. Сахарный диабет. 2019;22(S1):1–212. doi:10.14341/DM221S1
2. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M [et al.]. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur. Heart J* 2004;25:1880–90. doi:10.1016/j.ehj.2004.07.027
3. Liu L, Simon B, Shi J, Mallhi AK, Eisen HJ. Impact of diabetes mellitus on risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Evidence on health outcomes and antidiabetic treatment in United States adults. *World J Diabetes*. 2016;7(18):449–461. doi:10.4239/wjd.v7.i18.449
4. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S [et al.]. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132(10):923–931. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796
5. Andersson J, Wennberg P, Lundblad D, Escher SA, Jansson JH. Diabetes mellitus, high BMI and low education level predict sudden cardiac death within 24 hours of incident myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol*. 2016. pii: 2047487316659574. doi:10.1177/2047487316659574
6. Li W, Li M, Gao C, Wang X, Qi D, Liu J, Jin Q. Impact of type 2 diabetes mellitus on recurrent myocardial infarction in China. *Diab Vasc Dis Res*. 2016. pii: 1479164116653606. doi:10.1177/1479164116653606

7. Jing J, Pan Y, Zhao X, Zheng H, Jia Q, Li H [et al.]. Prognosis of Ischemic Stroke With Newly Diagnosed Diabetes Mellitus According to Hemoglobin A1c Criteria in Chinese Population. *Stroke*. 2016;47(8):2038–2044. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013606
8. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E [et al.]. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375(9733):2215–2222. doi:10.1016/S0140–6736(10)60484–9
9. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T [et al.]. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Hypertension; and Council on Quality and Outcomes Research. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23): e535 – e578.
10. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P [et al.]; for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial [published correction appears in *Circulation*. 2015;132: e198]. *Circulation*. 2014;130: 1579–1588. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389
11. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, Verlato G, Zoppini G, Bonora E, Targher G. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1597–1605. doi:10.2337/dc17–0697

12. van Melle JP, Bot M, de Jonge P, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Whooley MA. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Diabetes Care*. 2010;33: 2084–2089. doi:10.2337/dc10–0286
13. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassā B [et al.]. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *The BMJ*. 2011;343: d4169. doi:10.1136/bmj.d4169
14. Elder DH, Singh JS, Levin D, Donnelly LA, Choy AM, George J, [et al.]. Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):94–102. doi:10.1002/ejhf.455
15. Pazin-Filho A, Kottgen A, Bertoni AG, Russell SD, Selvin E, Rosamond WD, Coresh J. HbA 1c as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia*. 2008;51: 2197–2204. doi:10.1007/s00125–008–1164-z
16. Skrtic S, Cabrera C, Olsson M, Schneck V, Lind M. Contemporary risk estimates of three HbA1c variables in relation to heart failure following diagnosis of type 2 diabetes. *Heart*. 2017;103:353–358. doi:10.1136/heartjnl-2016–309806
17. Blecker S, Park H, Katz SD. Association of HbA1c with hospitalization and mortality among patients with heart failure and diabetes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:99. doi:10.1186/s12872–016–0275–6
18. Kishimoto I, Makino H, Ohata Y, Tamanaha T, Tochiya M, Kada A [et al.]. Hemoglobin A1c predicts heart failure hospitalization independent of baseline cardiac function or B-type natriuretic peptide level. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104:257–265. doi:10.1016/j.diabres.2014.02.009

19. Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Wang Y, Johnson J, Hu G. HbA1c and heart failure risk among diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99: E263–E267. doi:10.1210/jc.2013–3325–104
20. Parry HM, Deshmukh H, Levin D, Van Zuydam N, Elder DH, Morris AD [et al.]. Both high and low HbA1c predict incident heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circ Heart Fail.* 2015;8: 236–242. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000920105
21. Elder DH, Singh JS, Levin D, Donnelly LA, Choy AM, George J [et al.]. Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2016;18: 94–102. doi:10.1002/ehfj.455.06
22. Selvin E, Rawlings AM, Lutsey PL, Maruthur N, Pankow JS, Steffes M, Coresh J. Fructosamine and glycated albumin and the risk of cardiovascular outcomes and death. *Circulation.* 2015;132: 269–277. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015415
23. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS [et al.]. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Heart Failure Society of America. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2019: CIR00000000000000691. doi:10.1161/CIR.00000000000000691
24. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, No rat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications.* 2018;32(5):501–511. doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004

25. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ [et al.]. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events — European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16(1):6–14. doi:10.1093/europace/eut263
26. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A [et al.]. ADVANCE Collaborative Group. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1128–1135. doi:10.1093/eurheartj/ehp055
27. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J5, Bigger T [et al.]. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol*. 2014;114(8):1217–1222. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.045
28. Fangel MV, Nielsen PB, Kristensen JK, Larsen TB, Overvad TF, Lip GYH [et al.]. Glycemic Status and Thromboembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation and Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(5): e007030. doi:10.1161/CIRCEP.118.007030
29. Transcript for FDA's Media Briefing: Guidance Document — Diabetes Mellitus, Evaluating Cardiovascular Risk and New Anti-diabetic Therapies to Treat Type II Diabetes. Moderator: Karen Riley. December 17, 2008. Available at: www.fda.gov/downloads/NewsEvents/Newsroom/MediaTranscripts/ucm121231.pdf
30. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Available at www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf

31. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfützner A, Haupt A. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10(4):302–314. doi:10.1177/1479164112465442
32. Hung YC, Lin CC, Wang TY, Chang MP, Sung FC, Chen CC. Oral hypoglycaemic agents and the development of non-fatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29(8):673–679. doi:10.1002/dmrr.2444
33. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A [et al.]. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(9):803–809. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01604.x
34. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML [et al.]. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32:1900–1908. doi:10.1093/eurheartj/ehr077
35. Jørgensen CH, Gislason GH, Andersson C, Ahlehoff O, Charlot M, Schramm TK [et al.]. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention — a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2010;9: 54. doi:10.1186/1475-2840-9-54
36. Roumie CL, Min JY, D'Agostino McGowan L, Presley C, Grijalva CG, Hackstadt AJ [et al.]. Comparative Safety of Sulfonylurea and Metformin Monotherapy on the Risk of Heart Failure: A Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(4). pii: e005379. doi:10.1161/JAHA.116.005379

37. Inoue T, Maeda Y, Sonoda N, Sasaki S, Kabemura T, Kobayashi K, Inoguchi T. Hyperinsulinemia and sulfonylurea use are independently associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus with suboptimal blood glucose control. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2016;4(1): e000223. doi:10.1136/bmjdr — 2016–000223
38. Landman GW, de Bock GH, van Hateren KJ, van Dijk PR, Groenier KH, Gans RO [et al.]. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2014;9(2): e82880. doi:10.1371/journal.pone.0082880
39. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Woodward M, Billot L, Harrap S [et al.]. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829–840. doi:10.1016/S0140–6736(07)61303–8
40. Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P, Qiu W, Simpson SH. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):196–202. doi:10.1016/j.jdiacomp.2014.11.012
41. Li Y, Hu Y, Ley SH, Rajpathak S, Hu FB. Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: prospective cohort study among women. *Diabetes Care*. 2014. pii: DC_141306. doi:10.2337/dc14–1306
42. Seong JM, Choi NK, Shin JY, Chang Y, Kim YJ, Lee J [et al.]. Differential cardiovascular outcomes after dipeptidyl peptidase — 4 inhibitor, sulfonylurea, and pioglitazone therapy, all in combination with metformin, for type 2 diabetes: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2015;10(5): e0124287. doi:10.1371/journal.pone.0124287

43. Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Nyström T, Norhammar A. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;117:39–47. doi:10.1016/j.diabres.2016.04.055
44. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(7):703–708. doi:10.1016/j.ejheart.2008.05.013
45. Викулова О. К., Шестакова М. В. Терапия глибенкламидом: за или против? *Сахарный диабет.* 2011;3:92–6.
46. Kottenberg E, Thielmann M, Kleinbongard P, Frey UH, Heine T, Jakob H [et al.]. Myocardial protection by remote ischaemic pre-conditioning is abolished in sulphonylurea-treated diabetics undergoing coronary revascularisation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014; 58(4):453–462. doi:10.1111/aas.12278
47. www.vidal.ru/drugs/molecule/468.
48. ORIGIN Trial Investigators. Mellbin LG, Ryden L, Riddle MC, Probstfield J, Rosenstock J, Díaz R, [et al.]. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J.* 2013;34:3137–3144. doi:10.1093/eurheartj/eh332
49. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA [et al.]. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010;340: b4909. doi:10.1136/bmj.b4909
50. Cha SA, Yun JS, Lim TS, Hwang S, Yim EJ, Song KH [et al.]. Severe Hypoglycemia and Cardiovascular or All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab J.* 2016;40(3):202–210. doi:10.4093/dmj.2016.40.3.202

51. Cox AJ, Azeem A, Yeboah J, Li T, Bao X, Liu Q [et al.]. Lower free testosterone level is correlated with left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic middle-aged men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37:1454–1461. doi:10.1111/ijcp.12481
52. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, Teige M, Koehler C, Bornstein S [et al.]. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias. *Diabetes Care*. 2014;37: 516–520. doi:10.2337/dc13–0600
53. Bedenis R, Price AH, Robertson CM, Morling JR, Frier BM, Strachan MW [et al.]. Association between severe hypoglycemia, adverse macrovascular events, and inflammation in the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2014;37: 3301–3308. doi:10.2337/dc14–0908
54. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes*. 2009;58: 360–366. doi:10.2337/db08–1153
55. van Dalem J, Brouwers MC, Stehouwer CD, Krings A, Leufkens HG, Driessen JH [et al.]. Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. *BMJ*. 2016;354: i3625. doi:10.1136/bmj.i3625
56. Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabout A [et al.]. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabet Med*. 2015;32(12):1530–1540. doi:10.1111/dme.12837
57. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854–865. PMID:9742977

58. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577–1589. doi:10.1056/NEJMoa0806470
59. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y [et al.]. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1304–1311. doi:10.2337/dc12-0719
60. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4(1):53–58. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.952556
61. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L [et al.]. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):395–402. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162
62. Fácila L, Fabregat-Andrés Ó, Bertomeu V, Navarro JP, Miñana G, García-Blas S [et al.]. Metformin and risk of long-term mortality following and admission for acute heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017;18(2):69–73. doi:10.2459/JCM.0000000000000420
63. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, Cameron CB, Stanifer JW, Mock CK [et al.]. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2017;166(3):191–200. doi:10.7326/M16-1901
64. Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(4):279–290. doi:10.7326/M16-1860

65. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S [et al.]. EMPAREGOUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
66. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N [et al.]. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation.* 2018;137(4):323–334. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038
67. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, [et al.]. DECLARETIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–357. doi:10.1056/NEJMoa1812389
68. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA [et al.]. SUSTAIN — 6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–1844.
69. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA [et al.]. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
70. Xie Z, Lau K, Eby B, Lozano P, He C, Pennington B [et al.]. Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice. *Diabetes.* 2011;60:1770–1778. doi:10.2337/db10–0351
71. Xiao H, Ma X, Feng W, Fu Y, Lu Z, Xu M [et al.]. Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGFbeta1—Smad3 signalling pathway. *Cardiovasc Res.* 2010;87: 504–513. doi:10.1093/cvr/cvq066

72. Nesti L, Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(8):657–669. doi:10.1016/j.numecd.2017.04.009
73. Yin M, van der Horst IC, van Melle JP, Qian C, van Gilst WH, Silljé HH [et al.]. Metformin improves cardiac function in a nondiabetic rat model of post-MI heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301: H459–68. doi:10.1152/ajpheart.00054.2011
74. Cittadini A, Napoli R, Monti MG, Rea D, Longobardi S, Netti PA, [et al.]. Metformin prevents the development of chronic heart failure in the SHHF rat model. *Diabetes.* 2012;61: 944–953. doi:10.2337/db11-1132
75. Ou HT, Chang KC, Li CY, Wu JS. Risks of cardiovascular diseases associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and other antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: a nation-wide longitudinal study. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15: 41. doi:10.1186/s12933-016-0350-4
76. Cioffi G, Faggiano P, Lucci D, Maggioni AP, Manicardi V, Travaglini A [et al.]. Left ventricular dysfunction and outcome at two-year follow-up in patients with type 2 diabetes: The DYDA study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;101(2):236–242. doi:10.1016/j.diabres.2013.05.010
77. Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P, Qiu W, Simpson SH. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study. *J Diabetes Complications.* 2015;29(2):196–202. doi:10.1016/j.jdiacomp.2014.11.012
78. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA [et al.]. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2010;362(16):1463–1476. doi:10.1056/NEJMoa1001122

79. Lee YC, Chang CH, Dong YH, Lin JW, Wu LC, Hwang JS, Chuang LM. Comparing the risks of hospitalized heart failure associated with glinide, sulfonylurea, and acarbose use in type 2 diabetes: A nationwide study. *Int J Cardiol.* 2017;228: 1007–1014. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.022
80. Kataoka Y, Yasuda S, Miyamoto Y, Sase K, Kosuge M, Kimura K [et al.]. Effects of voglibose and nateglinide on glycemic status and coronary atherosclerosis in early-stage diabetic patients. *Circ J.* 2012;76(3):712–720. PMID: 22240597.
81. Sawada T, Shiotani H, Terashita D, Nagasawa Y, Kim SS, Koide M [et al.]. Comparison of effects of α -Glucosidase inhibitors and glinide drugs on endothelial dysfunction in diabetic patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2014;78(1):248–255. PMID:24225338.
82. Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P, Qiu W, Simpson SH. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study. *J Diabetes Complications.* 2015; 29(2):196–202. doi:10.1016/j.jdiacomp.2014.11.012
83. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003;290(4):486–494. doi:10.1001/jama.290.4.486
84. Wei Y, Xu W. Effect of acarbose on cardiovascular events and new-onset diabetes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance. *Future Cardiol.* 2019;15(2):127–133. doi:10.2217/fca- 2018–0062
85. Yun P, Du AM, Chen XJ, Liu JC, Xiao H. Effect of Acarbose on Long-Term Prognosis in Acute Coronary Syndromes Patients with Newly Diagnosed Impaired Glucose Tolerance. *J Diabetes Res.* 2016;2016: 1602083. doi:10.1155/2016/1602083

86. Koyasu M, Ishii H, Watarai M, Takemoto K, Inden Y, Takeshita K [et al.]. Impact of acarbose on carotid intima-media thickness in patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance or mild type 2 diabetes mellitus: A one-year, prospective, randomized, open-label, parallel-group study in Japanese adults with established coronary artery disease. *Clin Ther.* 2010;32(9):1610–1617. doi:10.1016/j.clinthera.2010.07.015
87. Chang CH, Chang YC, Lin JW, Chen ST, Chuang LM, Lai MS. Cardiovascular risk associated with acarbose versus metformin as the first-line treatment in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1121–1129. doi:10.1210/jc.2014–2443
88. Wang H, Ni Y, Yang S, Li H, Li X, Feng B. The effects of gliclazide, metformin, and acarbose on body composition in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2013;75: 88–92. doi:10.1016/j.curtheres.2013.10.002
89. Gentilcore D, Vanis L, Wishart JM, Rayner CK, Horowitz M, Jones KL. The alpha (α)-glucosidase inhibitor, acarbose, attenuates the blood pressure and splanchnic blood flow responses to intraduodenal sucrose in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011;66(8):917–924. doi:10.1093/gerona/glr086
90. Digoxin: serious drug interactions. *Prescrire Int.* 2010;19(106):68–70. PMID:20568489
91. www.vidal.ru/drugs/molecule/2
92. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1): S86–S104. doi:10.2337/dc18-S009

93. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA [et al.]. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive type 2 diabetes management algorithm 2019: executive summary. *Endocr Pract.* 2019;25(1):69–100. doi:10.4158/CS-2018-0535. Erratum | *Endocr Pract.* 2019 Feb;25(2):204. PMID:30742570
94. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G [et al.]. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669–2701. doi:10.2337/dci18-0033
95. www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM330923.pdf last accessed 27.05. 2013
96. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC [et al.]. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1721–1728. doi:10.2337/dc13-2334
97. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD [et al.]. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360: 129–139. doi:10.1056/NEJMoa0808431UK 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 (UKPDS33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet.* 1998;352(9131):837–853. PMID: 9742976
98. 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). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet.* 1998;352(9131):837–853. PMID: 9742976.

99. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP [et al.]. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012; 367(4):319–328. doi:10.1056/NEJMoa1203858
100. ORIGIN Trial Investigators. Cardiovascular and Other Outcomes Postintervention With Insulin Glargine and Omega-3 Fatty Acids (ORIGINALE). *Diabetes Care.* 2016;39(5):709–716. doi:10.2337/dc15-1676
101. Gerstein HC, Jung H, Rydén L, Diaz R, Gilbert RE, Yusuf S; ORIGIN Investigators. Effect of Basal Insulin Glargine on First and Recurrent Episodes of Heart Failure Hospitalization: The ORIGIN Trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention). *Circulation.* 2018;137(1):88–90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030924
102. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Cissokho S [et al.]. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(9):835–842. doi:10.1111/dom.12472
103. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR [et al.]. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(8):723–732. doi:10.1056/NEJMoa1615692
104. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L [et al.]. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;372(23):2197–2206. doi:10.1056/NEJMoa1414266
105. Damlujji AA, Cohen ER, Moscucci M, Myerburg RJ, Cohen MG, Brooks MM [et al.]. Insulin provision therapy and mortality in older adults with diabetes mellitus and stable ischemic heart disease: Insights from BARI- 2D trial. *Int J Cardiol.* 2017;241: 35–40. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.048

106. Nijjar AP, Wang H, Quan H, Khan NA. Antihyperglycemic therapy and cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction in elderly patients with diabetes. *Can J Diabetes*. 2014;38(6):396–400. doi:10.1016/j.jcjd.2014.03.004
107. Wit MA, de Mulder M, Jansen EK, Umans VA. Diabetes mellitus and its impact on long-term outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Acta Diabetol*. 2013;50(2):123–128. doi:10.1007/s00592–010–0223–3
108. Bundhun PK, Li N, Chen MH. Adverse cardiovascular outcomes between insulin-treated and non-insulin treated diabetic patients after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14: 135. doi:10.1186/s12933–015–0300–6
109. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB [et al.]. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32: 1119–1131. doi:10.2337/dc09–9029
110. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, [et al.]. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320
111. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, [et al.]. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119–177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393

112. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyincx F, Schetz M [et al.]. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345: 359–1367. doi:10.1056/NEJMoa011300
113. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V [et al.]. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360: 1283–1297. doi:10.1056/NEJMoa0810625
114. Patti G, Lucerna M, Cavallari I, Ricottini E, Renda G, Pecan L [et al.]. Insulin- Requiring Versus No ninsulin- Requiring Diabetes and Thromboembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation: PREFER in AF. *Am Coll Cardiol.* 2017;69(4):409–419. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.069
115. Núñez J, Bonanad C, Navarro JP, Bondanza L, Artero A, Ventura S [et al.]. Differential Effect of Glycosylated Hemoglobin Value and Antidiabetic Treatment on the Risk of 30 – day Readmission Following a Hospitalization for Acute Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(10):852–860. doi:10.1016/j.rec.2014.10.019
116. Yang DY, He X, Liang HW, Zhang SZ, Zhong XB, Luo CF [et al.]. Comparative outcomes of heart failure among existent classes of anti-diabetic agents: a network meta-analysis of 171,253 participants from 91 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):47. doi:10.1186/s12933-019-0853-x
117. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009; 52(9):1766–1777. doi:10.1007/s00125-009-1440-6
118. Defronzo RA. Is insulin resistance atherogenic? Possible mechanisms. *Atheroscler Suppl.* 2006; 7(4):11–15. doi:10.1016/j.atherosclerosisup.2006.05.002

119. Nkondi Mbadi AN, Longo-Mbenza B, Mvitu Muaka M, Mbungu FS, Lemogoum D. Relationship between pulse pressure, visual impairment and severity of diabetic retinopathy in sub-Saharan Africa]. *Mali Med.* 2009;24: 17–21. PMID:20093220.
120. Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension.* 2011;58: 839–846. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177469
121. Vadde Ramakrishna V, Jaikhan R. Oxidative stress in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients. *Acta Diabetologica.* 2008;45: 41–46. doi:10.1007/s00592-007-0018-3
122. Jankovic D, Winhofer Y, Promintzer-Schifferl M, Wohlschläger-Krenn E, Anderwald CH, Wolf P [et al.]. Effects of insulin therapy on myocardial lipid content and cardiac geometry in patients with type-2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2012;7(12): e50077. doi:10.1371/journal.pone.0050077
123. Kumar A, Patel DR, Wolski KE, Lincoff AM, Kashyap SR, Ruotolo G [et al.]. Baseline fasting plasma insulin levels predict risk for major adverse cardiovascular events among patients with diabetes and high-risk vascular disease: Insights from the ACCELERATE trial. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(2):171–177. doi:10.1177/1479164119827604
124. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES [et al.]. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. October 7, 2003. *Circulation.* 2003;108(23):2941–2948. doi:10.1161/01.CIR.0000103683.99399.7E
125. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. No hypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 61–71. PMID:11187421.

126. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care*. 2003;25: 708–711. PMID:11919129
127. Horita S, Nakamura M, Satoh N, Suzuki M, Seki G. Thiazolidinediones and Edema: Recent Advances in the Pathogenesis of Thiazolidinediones-Induced Renal Sodium Retention. *PPAR Res*. 2015;2015: 646423. doi:10.1155/2015/646423
128. Rudnicki M, Tripodi GL, Ferrer R, Boscá L, Pitta MG, Pitta IR [et al.]. New thiazolidinediones affect endothelial cell activation and angiogenesis. *Eur J Pharmacol*. 2016;782: 98–106. doi:10.1016/j.ejphar.2016.04.038
129. Roughead EE, Chan EW, Choi NK, Kimura M, Kimura T, Kubota K [et al.]. Variation in Association Between Thiazolidinediones and Heart Failure Across Ethnic Groups: Retrospective analysis of Large Healthcare Claims Databases in Six Countries. *Drug Saf*. 2015;38(9):823–831. doi:10.1007/s40264-015-0318-4
130. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK [et al.]. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279–1289. doi:10.1016/S0140-6736(05)67528-9
131. Inzucchi SE, Viscoli CM, Young LH, Inzucchi SE, Viscoli CM, Young LH [et al.]. Pioglitazone Prevents Diabetes in Insulin-Resistant Patients With Cerebrovascular Disease. *Diabetes Care*. 2016. pii: dc160798. doi:10.2337/dc16-0798
132. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298(10):1180–1188. doi:10.1001/jama.298.10.1180

133. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457–2471. doi:10.1056/NEJMoa072761
134. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP [et al.]. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes — an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007;357(1):28–38. doi:10.1056/NEJMoa073394
135. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(10):1189–1195. doi:10.1001/jama.298.10.1189
136. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm242588.htm>
137. Bach RG, Brooks MM, Lombardero M, Genuth S, Donner TW, Garber A [et al.]. Rosiglitazone and outcomes for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation*. 2013;128(8):785–794. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000678
138. Mahaffey KW, Hafley G, Dickerson S, Burns S, Tourt-Uhlig S, White J [et al.]. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J*. 2013;166(2):240–249.e1. doi:10.1016/j.ahj.2013.05.004
139. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm376389.htm>.
140. Hanefeld M, Pocock SJ, Curtis PS, Jones NP, Home PD. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(7):824–831. doi:10.1093/eurheartj/ehp604
141. Zhou X, Chen S, Zhu M, Hua J, Dai J, Xu X [et al.]. Different Effects of Thiazolidinediones on In-Stent Restenosis and Target Lesion Revascularization after PCI: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep*. 2017;7(1):14464. doi:10.1038/s41598-017-14873-0

142. Zhang Z, Zhang X, Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, Gong M [et al.]. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):96. doi:10.1186/s12872-017-0531-4
143. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *BMJ.* 2016;354: i3477. doi:10.1136/bmj.i3477
144. Erdmann E, Harding S, Lam H, Perez A. Ten-year observational follow-up of PROactive: a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(3):266-273. doi:10.1111/dom.12608
145. Khodeer DM, Zaitone SA, Farag NE, Moustafa YM. Cardioprotective effect of pioglitazone in diabetic and non-diabetic rats subjected to acute myocardial infarction involves suppression of AGE-RAGE axis and inhibition of apoptosis. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016;94(5):463-476. doi:10.1139/cjpp — 2015-0135
146. Wei WY, Ma ZG, Xu SC, Zhang N, Tang QZ. Pioglitazone Protected against Cardiac Hypertrophy via Inhibiting AKT/GSK3 β and MAPK Signaling Pathways. *PPAR Res.* 2016;2016:9174190. doi:10.1155/2016/9174190
147. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А. [и др.]. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: Хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58 (S6):8-158
148. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ [et al.]. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128

149. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM [et al.]. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: an Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2016. pii: S0735-1097(16)33024-8. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.011.128-130
150. www.vidal.ru/drugs/avandia__3575
151. www.vidal.kz/poisk_preparatov/actos.htm
152. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase — 4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012; 344(): e1369. doi:10.1136/bmj.e1369
153. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R [et al.]. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011; 154(9):602-613. doi:10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00336
154. Hattori S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2011; 58(1):69-73. PMID: 21206136
155. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglund N, Harris S [et al.]. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2010; 122(3):16-27. doi:10.3810/pgm.2010.05.2138
156. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL [et al.]. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369(14):1327-1335. doi:10.1056/NEJMoal305889

157. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT [et al.]. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015; 385(9982):2067–2076. doi:10.1016/S0140-6736(14)62225-X
158. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B [et al.]. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369(14):1317–1326. doi:10.1056/NEJMoal307684
159. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P [et al.]. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014; 130(18):1579–1588. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389
160. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J [et al.]. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(3):232–242. doi:10.1056/NEJMoal501352
161. Weir DL, McAlister FA, Senthilselvan A, Minhas-Sandhu JK, Eurich DT. Sitagliptin use in patients with diabetes and heart failure: a population-based retrospective cohort study. *JACC Heart Fail*. 2014; 2(6):573–582. doi:10.1016/j.jchf.2014.04.005
162. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase — 4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(7):689–697. doi:10.1016/j.numecd.2014.01.017
163. Li L, Li S, Deng K [et al.]. Dipeptidyl peptidase — 4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ*. 2016;352: i610. doi:10.1136/bmj.i610
164. Marney A, Kunchakarra S, Byrne L, Brown N. Interactive hemodynamic effects of dipeptidyl peptidase-IV inhibition and angiotensin-converting enzyme inhibition in humans. *J Hypertension*. 2010; 56(4):728–733. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156554

165. Desouza CV, Gupta N, Patel A. Cardiometabolic Effects of a New Class of Antidiabetic Agents. *Clin Ther.* 2015; 37(6):1178–1194. doi:10.1016/j.clinthera.2015.02.016
166. www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm494252.htm
167. Raschi E, Poluzzi E, Koci A, Antonazzo IC, Marchesini G, De Ponti F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: Analysis of spontaneous reports submitted to the FDA Adverse Event Reporting System. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26(5):380–386. doi:10.1016/j.numecd.2016.02.006
168. Verma S, Goldenberg RM, Bhatt DL, Farkouh ME, Quan A, Teoh H [et al.]. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open.* 2017;5(1): E152–E177. doi:10.9778/cmajo.20160058
169. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N [et al.]. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(1):69–79. doi:10.1001/jama.2018.182698
170. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosenstock J, Cooper ME [et al.]; CARMELINA Investigators. Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA. *Circulation.* 2019;139(3):351–361. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352
171. Singh AK, Singh R. Heart Failure Hospitalization with DPP-4 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(1):128–133. doi:10.4103/ijem.IJEM_613_18

172. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;150: 8–16. doi:10.1016/j.diabres.2019.02.014
173. Mechanistic Evaluation of Glucose-lowering Strategies in Patients With Heart Failure (MEASURE-HF). [Online] [Last accessed on 2018 Oct 25]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02917031>
174. Fava S. Glucagon-like peptide 1 and the cardiovascular system. *Curr Diabetes Rev.* 2014;10: 302–310. PMID:25360712
175. Katout M, Zhu H, Rutsky J, Shah P, Shah P, Brook RD, Zhong J [et al.]. Effect of GLP- 1 mimetics on blood pressure and relationship to weight loss and glycemia lowering: results of a systematic meta-analysis and meta-regression. *Am J Hypertens.* 2014;27: 130–139. doi:10.1093/ajh/hpt196
176. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV [et al.]. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015; 373(23):2247–2257. doi:10.1056/NEJMoa1509225
177. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB [et al.]. EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228–1239. doi:10.1056/NEJMoa1612917
178. Jia X, Alam M, Ye Y, Bajaj M, Birnbaum Y. GLP- 1 Receptor Agonists and Cardiovascular Disease: a Meta-Analysis of Recent Cardiac Outcome Trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018;32(1):65–72. doi:10.1007/s10557-018-6773-2
179. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP [et al.]. Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519–1529. doi:10.1016/S0140–6736(18)32261-X

180. Li L, Li S, Liu J, Deng K, Busse JW, Vandvik PO [et al.]. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:91. doi:10.1186/s12872-016-0260-0
181. Giugliano D, Maiorino MI, Longo M, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Type 2 diabetes and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis from cardiovascular outcome trials. *Endocrine.* 2019;65(1):15–24 doi:10.1007/s12020-019-01931-y
182. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Zourelis L [et al.]. Recombinant glucagon-like peptide- 1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2004; 110(8):955–961. doi:10.1161/01.CIR.0000139339.85840.DD
183. Ravassa S, Zudaire A, Díez J. GLP- 1 and cardioprotection: from bench to bedside. *Cardiovasc Res.* 2012; 94(2):316–323. doi:10.1093/cvr/cvs123
184. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation.* 2008; 117(18):2340–2350. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739938.
185. Yu M, Moreno C, Hoagland KM, Dahly A, Dahly A, Ditter K, Mistry M [et al.]. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens.* 2003; 21(6):1125–1135. doi:10.1097/01.hjh.0000059046.65882.49
186. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L [et al.]. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110(1):26–37. doi:10.1016/j.diabres.2015.07.015

187. Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z [et al.]. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: asystematic review and network meta-analysis. *Clin Ther.* 2015;37(1):225–241.e8. doi:10.1016/j.clinthera.2014.11.008.167
188. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ [et al.]. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(7):1815–1823. doi:10.2337/dc13–3055
189. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC [et al.]. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care.* 2015;38(3):420–428. doi:10.2337/dc14–1096
190. Scheen AJ. Reappraisal of the diuretic effect of empagliflozin in the EMPAREG OUTCOME trial: Comparison with classic diuretics. *Diabetes Metab.* 2016. pii: S1262–3636(16)30409–8. doi:10.1016/j.diabet.2016.05.006
191. Dziuba J, Alperin P, Racketa J, Iloeje U, Goswami D, Hardy E [et al.]. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(7):628–635. doi:10.1111/dom.12261
192. Savarese G, D'Amore C, Federici M3, De Martino F, Dellegrottaglie S, Marciano C [et al.]. Effects of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and Sodium-Glucose Linked coTransporter- 2 Inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;220: 595–601. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.208
193. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A [et al.]. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1526–1534. doi:10.1093/eurheartj/ehv728

194. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N [et al.]. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657. doi:10.1056/NEJMoa1611925
195. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):157–166. doi:10.1210/jc.2015–3167
196. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G [et al.]. CANVAS-R Trial Collaborative Group. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(3):387–393. doi:10.1111/dom.12829
197. Sinha B, Ghosal S. Sodium-Glucose Cotransporter- 2 Inhibitors (SGLT-2i) Reduce Hospitalization for Heart Failure Only and Have No Effect on Atherosclerotic Cardiovascular Events: A Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2019;10(3):891–899. doi:10.1007/s13300-019-0597-3
198. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP [et al.]. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393(10166):31–39. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590—X
199. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;150: 8–16. doi:10.1016/j.diabres.2019.02.014

200. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J [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):853–872. doi:10.1002/ejhf.1170

201. Шляхто Е. В., Шестакова М. В., Арутюнов Г. П., Бабенко А. Ю., Барбараш О. Л., Бойцов С. А. [и др.]. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российский кардиологический журнал.* 2018;9(23):58–64

Терапевтические аспекты кардиологической практики
Сборник лекций. Том 2

Под редакцией Г. П. Арутюнова, Е. В. Тарловской

Корректор О. В. Афанасьева

Дизайн, верстка М. В. Калинин

Издательство «Российское кардиологическое общество», 2020

e-mail: partners@scardio.ru

