

***Современные аспекты применения
сахароснижающих препаратов у больных с
сахарным диабетом и ишемической болезнью
сердца***

Ассистент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка
Могилевская К.Э.

Врач-кардиолог ЦКГБ №1 г. Донецка
Багрий В.А.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС, рис. 1) является одним из стандартных вариантов сердечно-сосудистых нарушений, развивающихся у лиц с сахарным диабетом (СД), преимущественно 2 типа.

СД и ИБС взаимно отягощают течение друг друга.

С одной стороны, развитие ИБС у больных с СД в сравнении с лицами без диабета обычно отличается более ранним началом и более быстрым темпом атеросклеротического поражения коронарных артерий, более диффузным и протяженным характером их стенозирования, ускоренным характером прогрессирования хронической ИБС, более высокой частотой развития острого коронарного синдрома (ОКС) / инфаркта миокарда (ИМ), более неблагоприятным прогнозом.

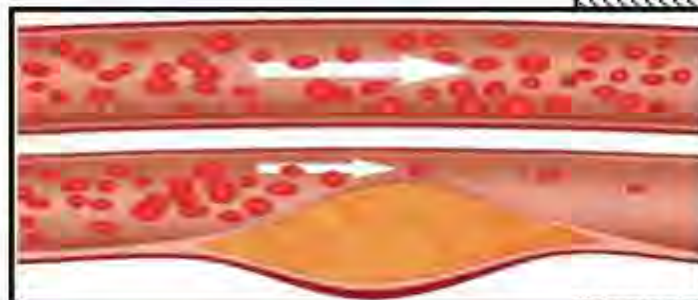
С другой стороны, течение СД у лиц с ИБС обычно более неблагоприятное в сравнении с лицами без ИБС; у таких больных нередко сложнее контролировать уровни гликемии, у них чаще и быстрее развиваются микрососудистые осложнения СД.

ИБС – состояние, при котором имеется дисбаланс между потреблением миокардом кислорода и питательных веществ, с одной стороны, и их доставкой по коронарным артериям (КА), с другой стороны

ИБС является причиной около 50% всех случаев сердечно-сосудистой смерти в развитых странах

У мужчин ИБС начинается раньше и протекает тяжелее

В основе развития ИБС – атеросклеротическое (А/С) поражение КА с формированием А/С бляшек; в последующем при травматизации бляшки может развиваться интракоронарный тромбоз (клинически обычно проявляется как острый коронарный синдром)



СД – классический фактор сердечно-сосудистого риска при ИБС. Другие факторы риска: мужской пол, возраст, семейный анамнез, АГ, курение, дислипидемия, психосоциальный стресс

У больных с СД (главным образом 2 типа) ИБС имеет более раннее начало, более распространенный и выраженный характер поражения КА, более неблагоприятный прогноз



Рис. 1. Определение ИБС, связь ИБС и СД.

КА – коронарная артерия; А/С – атеросклеротический

Вопросы патогенеза ИБС

СД 2 типа и ИБС имеют целый ряд общих патофизиологических механизмов (инсулинорезистентность, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, коагуляционные нарушения, хроническое воспаление и др. – рис. 2).

Взаимосвязь ИБС и диабета является настолько тесной, что это позволяет ряду специалистов даже ставить вопрос о неизбежности развития коронарных поражений при СД 2 типа.

В развитии поражений коронарных артерий при ИБС (в т.ч. у лиц с СД) ведущую роль отводят прогрессирующему процессу формирования и роста в их стенке атеросклеротических бляшек, а также их последующей дестабилизации (с увеличением и разрыхлением «липидного ядра», истончением «покрышки» бляшки, повышением вероятности разрыва, эрозирования / изъязвления этой «покрышки»).

Важным фактором развития и прогрессирования атеросклеротической бляшки является гипергликемия.



Рис. 2. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с СД 2 типа (адаптировано из Newman J.D. et al., 2017)

При нарушении целостности эндотелия, покрывающего бляшку, происходит быстрая каскадная активация коагуляционных факторов, в результате чего образуется интракоронарный пристеночный тромб.

Высокий темп его формирования может приводить к резкому значительному снижению (падению) объема коронарного кровотока в бассейне артерий, расположенных дистальнее этого участка (уменьшение диаметра сосуда в 2 раза приводит к 16-кратному снижению кровотока), что клинически реализуется развитием острого коронарного синдрома (ОКС).

Последний может быть представлен при неполной острой окклюзии коронарной артерии либо как нестабильная стенокардия, либо как инфаркт миокарда (ИМ) без элевации сегмента ST на ЭКГ; при полной же острой окклюзии коронарной артерии развивается ИМ с элевацией сегмента ST на ЭКГ.

Общие подходы к лечению больных с СД и ИБС

В лечении больного с СД 2 типа и хронической ИБС наряду с соблюдением рекомендаций по изменению образа жизни и тщательным контролем гликемии (при регулярном ее определении с поддержанием HbA_{1c} на целевых значениях) необходимыми подходами также являются:

- контроль АД;
- применение гиполипидемических (чаще – статинов, возможно – + нестатиновых) и различных классов антитромботических препаратов;
- назначение ингибиторов АПФ или сартанов;
- по показаниям – использование антиангинальных средств;
- в ряде случаев применяют также реваскуляризационные методы (коронарное стентирование, аорто-коронарное шунтирование).

Данное сообщение посвящено обсуждению применения различных классов сахароснижающих препаратов у пациентов с ИБС и СД.

Целевые значения HbA_{1C} для лиц с СД, имеющих хроническую ИБС, не отличаются от таковых для больных с диабетом в целом.

Стандартной величиной HbA_{1C} , рекомендуемой международными и отечественными специалистами для большинства больных с СД 2 типа, является уровень **менее 7% (т.е. 6,5-7,0%)**.

Для некоторых больных, с недавним началом диабета, значительной ожидаемой продолжительностью жизни, при отсутствии существенных сердечно-сосудистых и иных сопутствующих заболеваний, может резервироваться более жесткая цель HbA_{1C} – **<6,5% (6-6,5%)**, если этой цели можно достичь без развития гипогликемии и иных побочных эффектов лечения.

Для другой части больных может быть приемлема и менее жесткая цель HbA_{1C} , а именно **7,0-8,0%**: это лица с наличием эпизодов тяжелой гипогликемии в анамнезе, ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, тяжелыми осложнениями и сопутствующими заболеваниями, а также те, кто несмотря на все усилия не достигает стандартных целевых величин HbA_{1C} .

Сахароснижающие препараты у больных с СД и ИБС

Метформин

Метформин у этой категории больных, как и в целом при СД 2 типа, занимает ведущую позицию среди сахароснижающих препаратов; при необходимости другие классы этих средств обычно присоединяются к метформину.

Использование метформина ассоциировано с улучшением сердечно-сосудистого прогноза (РКИ UKPDS), не сопровождается увеличением риска гипогликемии и повышением массы тела.

В настоящее время проводится РКИ с метформином пролонгированного высвобождения (VA-ИМПАСТ, 7868 больных с предиабетом и наличием атеросклеротических сердечно-сосудистых поражений), результаты ожидаются в 2024г.

В последние несколько лет после получения данных ряда РКИ о благоприятном воздействии на сердечно-сосудистый и почечный прогноз двух новых классов сахароснижающих препаратов, **арГПП-1 и иНГЛТ-2**, эти классы представляются экспертами как приоритетные (обычно в добавление к метформину) у больных с СД 2 типа в сочетании с хронической ИБС.

Для лиц с СД 2 типа в сочетании с хронической ИБС выбор представителей арГПП-1 (а при наличии сердечной недостаточности или диабетической нефропатии – иНГЛТ-2) в качестве сахароснижающих препаратов является весьма обоснованным, поскольку эти средства способны отчетливо снижать сердечно-сосудистую и общую смертность, уменьшать риск развития инфарктов миокарда и инсультов, улучшать почечный прогноз.

В части случаев может быть приемлемо использование комбинации **метформин + арГПП-1 + иНГЛТ-2**.

При отсутствии возможности назначения арГПП-1 и/или иНГЛТ-2, в добавление к метформину могут быть назначены другие классы сахароснижающих препаратов (не улучшающие прогноз, но более доступные).

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Благодаря впечатляющим положительным результатам целого ряда масштабных РКИ эти лекарственные средства сейчас рассматриваются как приоритетные сахароснижающие препараты (в добавление к метформину) у этой категории больных.

Даже у тех лиц с СД 2 типа и хронической ИБС, уровни HbA_{1c} у которых на фоне лечения иными препаратами находятся в целевых пределах, эксперты целого ряда авторитетных профессиональных эндокринологических и кардиологических сообществ считают необходимым назначение арГПП-1 (при возможности), возможным замещением ими иных классов сахароснижающих средств (кроме метформина) с целью стабилизации атеросклеротических сосудистых поражений и улучшения сердечно-сосудистого прогноза.

Для более четкого определения позиции арГПП-1 среди сахароснижающих препаратов приведем данные масштабного мета-анализа (2019 г.), где суммированы результаты 7 наиболее крупных РКИ с применением арГПП-1 у лиц с СД 2 типа, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск.

Всего этот анализ охватил более 56 тысяч подобных больных.

Результаты: применение арГПП-1 у больных СД 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском ассоциировалось с:

- достоверным уменьшением риска развития ведущих сердечно-сосудистых осложнений на 12%, $p < 0,001$;
- достоверным снижением сердечно-сосудистой смертности на 12%, $p = 0,003$;
- достоверным уменьшением частоты смертельных и несмертельных инсультов на 16%, $p < 0,001$;

- достоверным снижением частоты смертельных и несмертельных инфарктов миокарда на 9%, $p=0,043$;
- достоверным уменьшением общей смертности на 12%, $p=0,001$;
- достоверным снижением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 9%, $p=0,028$;
- достоверным снижением риска развития почечных осложнений (преимущественно за счет уменьшения альбуминурии) на 17%, $p<0,01$;
- удовлетворительной переносимостью: не было отмечено существенного повышения риска развития тяжелой гипогликемии, панкреатита и рака поджелудочной железы.

Суммируя эти данные, авторы мета-анализа делают вывод о том, что у лиц с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском применение арГПП-1 сопровождается благоприятными эффектами на сердечно-сосудистый и почечный риск, а также приводит к уменьшению смертности.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-1

В настоящее время иНГЛТ-2 занимают позицию препаратов выбора в лечении больных с СД 2 типа и ИБС при наличии ХСН при низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ.

Более того, современные рекомендации предусматривают желательность замены у таких больных иных классов сахароснижающих препаратов (кроме метформина и арГПП-1) на иНГЛТ-2 с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза.

Масштабом и высоким уровнем анализа привлекает мета-анализ Zelniker TA et al., 2019 г., в который вошли РКИ с иНГЛТ-2 (суммарно 34 322 больных с СД 2 типа, среди которых у 60,6% был установлен диагноз атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний). Его авторы отметили весьма существенные благоприятные эффекты на развитие и прогрессирование ХСН, а также отчетливое ренопротекторное действие иНГЛТ-2.

Препараты этой группы обладают различными вариантами позитивного влияния на прогноз при ИБС и ХСН, включая увеличение диуреза и натрийуреза (как следствие – снижение АД), увеличение метаболизма энергии в миокарде, снижение массы тела, улучшение контроля гликемии, уменьшение ишемического повреждения и другие.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

идПП-4 не повышают риск гипогликемии, не увеличивают массу тела и имеют хорошую переносимость.

В представительных РКИ идПП-4 у больных с СД 2 типа продемонстрировали нейтральные эффекты на сердечно-сосудистый и почечный прогноз:

- 1) SAVOR TIMI-53 (16492 больных, саксаглиптин);
- 2) EXAMINE (5380 больных, алоглиптин);
- 3) TECOS (14671 больной, ситаглиптин);
- 4) CARMELINA (6979 больных, линаглиптин).

Препараты этого класса могут быть использованы в лечении больных с СД 2 типа в сочетании с хронической ИБС в добавление к метформину (при отсутствии возможности назначения арГПП-1 и иНГЛТ-2).

Препараты сульфонилмочевины

Их сердечно-сосудистая безопасность ранее вызывала опасения клиницистов.

Механизм сахароснижающего эффекта этих препаратов включает деполяризацию мембраны β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы с увеличением высвобождения ими инсулина.

Ассоциированные с применением препаратов сульфонилмочевины гиперинсулинемия, повышение риска гипогликемии и нарушение ишемического preconditionирования миокарда считались факторами, которые потенциально могут повышать сердечно-сосудистый риск.

Однако, хотя в нескольких ретроспективных эпидемиологических анализах применение этих лекарственных средств и сопровождалось некоторым увеличением такого риска, в большинстве крупных контролируемых исследований их использование (особенно препаратов второго поколения, например, глимепирида – в РКИ CAROLINA) оказалось в отношении сердечно-сосудистого прогноза вполне нейтральным.

В серьезном мета-анализе, включавшем РКИ с препаратами сульфонилмочевины 2 и 3 поколений (глипизид, глибурид, глимепирид), также не было показано ухудшения сердечно-сосудистого прогноза при их применении.

Назначение производных сульфонилмочевины в РКИ UKPDS демонстрировало уменьшение риска развития микрососудистых осложнений СД 2 типа (особенно ретинопатии и диабетической нефропатии).

Препараты инсулина

По тем же причинам, что и производные сульфонилмочевины, рассматривались ранее как неоднозначные в отношении сердечно-сосудистой безопасности.

В эпидемиологических исследованиях при их использовании было отмечено повышение сердечно-сосудистого риска; в то же время подчеркивается необходимость осторожности при интерпретации этих результатов, поскольку препараты инсулина обычно резервируются для более тяжелой категории больных.

В РКИ применение препаратов инсулина сопровождалось снижением риска микрососудистых осложнений диабета; их влияние на сердечно-сосудистый прогноз оказывалось нейтральным.

В нескольких РКИ также показаны нейтральные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз таких аналогов инсулина, как инсулин гларгин и ультрадлительного действия инсулин деглудек.

Тиазолидиндионы

Благодаря способности повышать инсулиночувствительность («инсулин-сенситайзеры»), исходно рассматривались как перспективные препараты у лиц с СД 2 типа и ИБС.

В последующем ряд неоднозначных данных, касающихся влияния представителя этого класса (розиглитазона) на сердечно-сосудистый прогноз, послужил основанием для тревожных предварительных выводов и ограничений к их применению. И хотя результаты представительных РКИ (PROACTIVE, 5238 больных, и IRIS, 3876 больных – с пиоглитазоном и RECORD, 4447 больных – с розиглитазоном) у лиц с СД 2 типа и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми поражениями продемонстрировали благоприятные или нейтральные эффекты, некоторое недоверие к ним у практикующих врачей сохраняется.

Эти препараты могут вызывать задержку натрия и воды и тем самым ухудшать клинические проявления сердечной недостаточности.

Они противопоказаны у лиц с ХСН, а у больных с хронической ИБС без сердечной недостаточности должны применяться с осторожностью.

**Оценка взаимосвязи фракции выброса ЛЖ у
больных со стабильной ИБС и СД 2 типа
(согласно результатам собственного исследования)**

**Под
проспективным
наблюдением
находилось 138
больных с
хронической
ИБС и СД 2 типа**



**У 66 (47,8%) больных
ФВЛЖ > 50 %**



**У 31 (22,5%) больного
ФВЛЖ ≤ 50 % > 40 %**



**У 41 (29,7%) больного
ФВЛЖ ≤ 40 %**

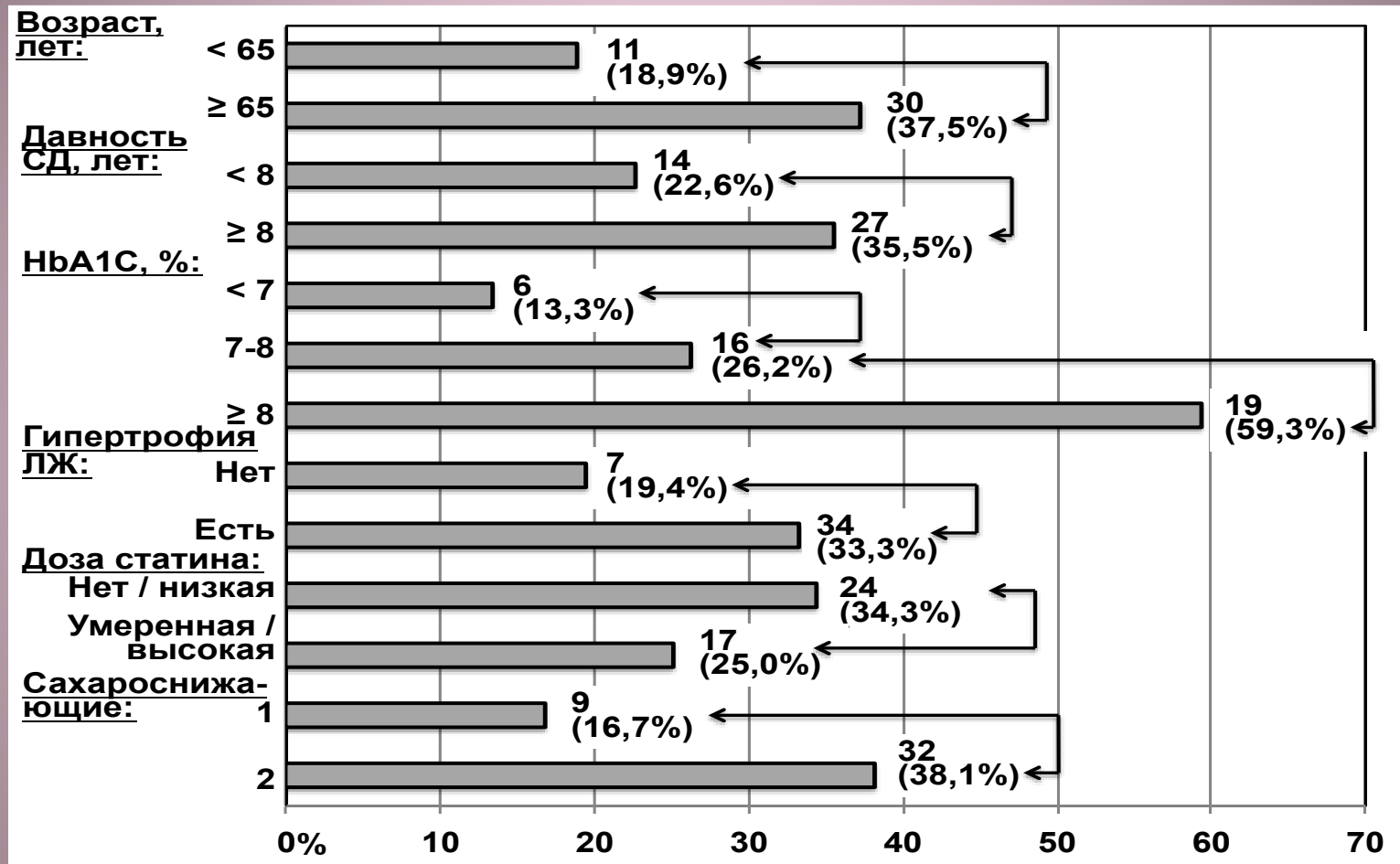
Оценка взаимосвязи фракции выброса ЛЖ у больных со стабильной ИБС и СД 2 типа

Частота сниженной ФВ ЛЖ существенно не различалась:

- в группах больных разного пола ($p > 0,05$);
- с наличием или отсутствием артериальной гипертонии ($p > 0,05$);
- с наличием или отсутствием диабетических микроангиопатий ($p > 0,05$);
- функционального класса стенокардии ($p > 0,05$).

Однако частота выявления систолической дисфункции ЛЖ, наряду с перенесенным инфарктом миокарда, продемонстрировала связь и с другими особенностями больных, представленными на следующем рисунке.

Оценка взаимосвязи фракции выброса ЛЖ у больных со стабильной ИБС и СД 2 типа



Примечания: HbA1C – гликированный гемоглобин; среди сахароснижающих средств: 1 – не получали инсулины и препараты сульфонилмочевины; 2 – получали эти классы препаратов; стрелками указаны достоверные различия между группами при $p < 0,05$.

Оценка взаимосвязи фракции выброса ЛЖ у больных со стабильной ИБС и СД 2 типа

Так, сниженная ФВ ЛЖ отмечалась статистически значимо:

- в возрасте ≥ 65 лет (37,5%) в сравнении с более молодыми больными (18,9%);
- при давности СД 2 типа ≥ 8 лет (35,5%) в сравнении с его меньшей длительностью (22,6%);
- при неудовлетворительном контроле гликемии (26,2–59,3%) в сравнении с компенсацией диабета (13,3%);
- при наличии гипертрофии ЛЖ (33,3%) в сравнении с ее отсутствием (19,4%);
- среди лиц, получавших умеренные или высокие дозы статинов: 25,0% в сравнении с теми, кто эти препараты либо не принимал, либо использовал их низкие дозы (34,3%);
- у лиц, которые среди сахароснижающих средств не получали инсулины и препараты сульфонилмочевины (16,7%), чем у тех больных, которые эти классы лекарственных средств получали (38,1%);
- все $p < 0,05$.

Некоторые использованные источники литературы:

1. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021; 384: 117-28.
2. Boer de L, Caramori M, Chan J, Heerspink H et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes management in CKD Guideline: Evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int.* 2020; 98 (4): 839-848.
3. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic effects of SGLT2 Inhibitors: A review of the evidence. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2020;13: 161-174.
4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I 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: 31-39.
5. Täger T, Atar D, Agewall S, Katus HA et al. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Failure Reviews.* 2021; 26 (6): 1421-1435.
6. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meler JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Molecular Metabolism.* 2021; 46: 1-26.
7. Liu D, Jin B, Chen W, Yun P. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019; 20 (1):15.
8. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. и др. Сахарный диабет: руководство для врачей. Донецк, 2022, 640 с.

*Благодарим
за
внимание!*

