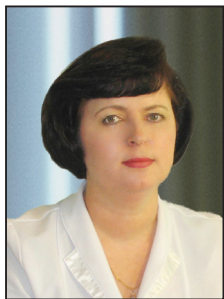


Серцево-судинний ризик у хворих із цукровим діабетом та гендерні особливості

17 квітня у м. Києві відбулася наукова конференція на тему «Серцево-судинний ризик у хворих із цукровим діабетом та гендерні особливості: сучасні європейські рекомендації». У роботі конференції взяли участь лікарі-терапевти, ендокринологи та акушери-гінекологи, які розглянули проблему серцево-судинних захворювань (ССЗ) з різних позицій. Пропонуємо читачам ознайомитися з найбільш цікавими доповідями наукового форуму.

Завідувач відділу дисліпідемій ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук, професор Олена Іванівна Мітченко розповіла про деякі аспекти діагностики та лікування серцево-судинних захворювань на тлі цукрового діабету (ЦД) у світлі сучасних європейських та національних рекомендацій.



— Сьогодні в Україні діє уніфікований клінічний протокол первинної спеціалізованої допомоги при ЦД, затверджений наказом МОЗ № 1118 у 2012 р. Відповідно до цього протоколу ЦД діагностується у випадку перевищення одного з трьох показників, а саме:

- глюкоза плазми натще (ГПН) ≥ 7 ммоль/л;
- тест толерантності до глюкози $\geq 11,1$ ммоль/л;
- глікозильований гемоглобін (ГлГ) $\geq 6,5$ ммоль/л.

Важливою особливістю указанного документа є положення щодо можливості врахування рівня ГлГ при постановці діагнозу. Цільове значення ГлГ (HbA_{1c}) $\leq 7\%$ визначено для більшості пацієнтів, але може бути встановлене індивідуально у хворих старших вікових груп. Цільове значення $\text{HbA}_{1c} \leq 6,5\%$ визначено для пацієнтів з високою очікуваною тривалістю життя без ризику гіпоглікемії, ССЗ тоді, коли це досяжно; значення $\leq 7,5\%$ — для пацієнтів з низькою очікуваною тривалістю життя, ризиком гіпоглікемії, ССЗ та інших ускладнень.

Також визначено, що цільовий рівень ГПН в популяції має бути нижчим 5,6 ммоль/л, а рівень постпрандіальної глікемії — меншим 7,8 ммоль/л.

Підбір лікування, відповідно до протоколу, здійснюється індивідуально. Рівень $\text{HbA}_{1c} > 7\%$ є показанням для медикаментозної корекції вуглеводного обміну, препаратом стартової терапії є метформін. Початок лікування препаратами сульфонілсечовини допускається у випадку непереносимості або наявності протипоказань до застосування метформіну.

Окрім того, неможливість досягнення протягом 3 міс монотерапією метформіном рівня $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ є підставою для призначення комбінації цукрознижувальних препаратів: метформін + похідне сульфонілсечовини або глілід (+ інсулін короткотривалої дії в осіб з невпорядкованим життям). Окрім комбінації з двох препаратів за показаннями можлива комбінація з трьох препаратів, яка може посилюватися призначенням базального інсуліну. Однак принциповим положенням цього клінічного протоколу є початок лікування саме з метформіну, а не з препаратів сульфонілсечовини.

2013 року вийшли рекомендації ESC/EASD з діагностики та лікування цукрового діабету, переддіабету і серцево-судинних захворювань, які регламентують ведення пацієнтів із судинними

захворюваннями на фоні ЦД і узагальнують широке коло положень, представлених у багатьох останніх європейських настановах.

Порівняно з рекомендаціями 2007 року нові настанови спростили алгоритм верифікації діагнозу ЦД. Ключовою відмінністю від національного протоколу є положення щодо основного діагностичного критерію ЦД, яким визначений ГлГ. Його показник, вищий за 6,5%, дозволяє встановлювати діагноз ЦД навіть без аналізу глюкози крові натще. Глюкозотолерантний тест призначається за необхідності. Також слід відмітити спрощення у визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів з ЦД: у разі відсутності у них ішемічної хвороби серця (ІХС) ризик оцінюється як високий, за наявності ІХС або іншого ССЗ — як дуже високий.

Традиційно значна увага приділяється лікуванню ЦД, яке передбачає необхідність проводити модифікацію способу життя, здійснювати глікемічний контроль та перевіряти артеріальний тиск (АТ), проводити ліпідонормалізуючу та антиагрегантну терапію.

Цільовими рівнями АТ для осіб з ЦД є 140/85 мм рт. ст., за наявності нефропатії — 130/80 мм рт. ст., що практично наближає цільові значення АТ до загальної когорти пацієнтів, яким проводиться антигіпертензивна терапія. Наразі таке спрощення оцінюється неоднозначно, оскільки більш жорсткий контроль АТ достовірно запобігає розвитку макросудинних подій.

Для лікування АГ у пацієнтів з ЦД з метою блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи застосовуються препарати групи інгібіторів АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II. Наявність мікроальбумінурії за усіх типів ЦД є показанням для призначення антигіпертензивної терапії з блокадою ренін-ангіотензинової системи незалежно від рівня АТ.

Завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, доктор медичних наук, професор Володимир Іванович Паньків представив доповідь про багатофакторну стратегію ведення ЦД.



— На сьогодні доведено, що ЦД 2 типу потребує системного лікування на кожному з етапів. Ведення ЦД 2 типу не може обмежуватися лише нормалізацією вуглеводного гомеостазу, а передбачає мотивацію до певного способу життя і підвищення прихильності до лікування, чого не можливо досягнути без встановлення довірливих стосунків між пацієнтом та лікарем.

Стратегічною метою ведення діабету є зниження ризику ССЗ та смертності, чого можна досягнути контролюючи

три цільові параметри — ГлГ, холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та АТ.

В США лише у 18% пацієнтів вдається досягнути цільових рівнів усіх трьох показників. Мінімальний ризик розвитку першого серцево-судинного ускладнення починається при показниках ГлГ від 7 до 8,3%. Однак слід враховувати, що ризик зростає при значеннях ГлГ не лише вищих 8,3%, а й нижчих 7%, що пояснюється гіпоглікемією. Слід відзначити, що на останній конференції, яка відбулася в Панамі, окреслена проблема відсутності стандартизації визначення цього важливого показника. Аналогічної поміркованої тактики необхідно дотримуватись і у разі корекції АТ й рівня ЛПНЩ.

Стартова терапія ЦД, відповідно до настанов, починається з метформіну. Проте слід враховувати, що 20% пацієнтів мають хоча б одне протипоказання до його застосування, що дає право на призначення препаратів сульфонілсечовини (останнього покоління), незважаючи на критичні відгуки стосовно цієї групи, оскільки вони не мають належного рівня доказів. Препарати інсуліну показані у випадку низького рівня С-пептиду. С-пептид є маркером секреції власного інсуліну, вважається тривалим показником залишкової ендокринної функції β -клітин і не залежить від наявності антитіл до інсуліну при інсулінотерапії. Цей маркер використовується з метою контролю терапевтичної ефективності лікування. Крім того, його рівень бажано оцінювати перед початком стартової терапії ЦД. До речі, щорічне вимірювання С-пептиду натще (разом з HbA_{1c}) дозволяє виявити метаболічні зміни, які передують і попереджають про клінічний початок ЦД 2 типу.

Корекція ЦД 2 типу є дуже серйозною проблемою, особливо коли «стаж» хвороби перевищує 10 років. Власне, велика кількість комбінацій цукроноормалізуючих препаратів (близько 1600 комбінацій) є промовистим фактом, який вказує на проблему резистентності до терапії. За даними дослідження UKPDS, 50% пацієнтів через 3 роки і 75% через 9 років потребують призначення комбінованої терапії. При цьому слід враховувати, що поступова титрація препаратів в монотерапії до максимальних дозувань не дає особливих переваг.

На сьогодні не існує препаратів, які б сповільнили зниження функціонування β -клітин упродовж тривалого проміжку часу у хворих на ЦД 2 типу, а світова діабетологія знаходиться далеко від застосування індивідуальної патогенетичної терапії, яка б дозволяла повністю нормалізувати порушений вуглеводний обмін. Це примушує ошадливо використовувати резерви підшлункової залози шляхом призначення раціональних комбінацій цукрознижувальних препаратів і суворого дотримання режиму харчування. У зв'язку з цим згадуються слова G.T. McMahon (2013): «Парадигма епізодичного лікування пацієнтів з хронічними захворюваннями себе вичерпала... Новий шлях — перманентна робота лікаря та пацієнта... тоді алгоритм стає не нагромадженням нав'язаних фармпрепаратів, а пацієнторієнтованою терапією».

Завідувач Волинського обласного центру кардіоваскулярної патології та тромболізу, доктор медичних наук, професор кафедри сімейної медицини № 2 факультету післядипломної освіти Львівського медичного університету (Луцька філія) Андрій Володимирович Ягенський присвятив доповідь проблемам, пов'язаним з порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну у хворих після інфаркту та інсульту.



— Пацієнти, які перенесли інфаркт чи інсульт, відносяться до категорії надзвичайно високого ризику. Важливе значення для прогнозу таких пацієнтів мають показники ліпідного профілю та вуглеводного обміну. Працівниками нашої кафедри спільно з польськими колегами у містах Луцьку та Гдині було проведено дослідження, яке мало на меті оцінити катамнестичні дані та поширеність порушень вуглеводного та жирового обміну у хворих після перенесених кардіоваскулярних подій. У дослідженні взяли участь 2229 чоловіків та жінок, які протягом останніх 5 років перенесли інфаркт міокарда (ІМ) або ішемічний інсульт і були розділені на дві групи відповідно. Пацієнти з ІМ та ішемічним інсультом практично не відрізнялися за поширеністю факторів ризику (дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, абдомінального ожиріння, ЦД, куріння, гіподинамії).

Поширеність ЦД у хворих з ІМ, інсультом і поєднанням ІМ та інсульту становила 12,8, 14,9, 18,3% відповідно. Частота вперше виявленого ЦД була найвищою в групі «ІМ + інсульт». Примітно, що серед жінок, які перенесли ІМ або інсульт, поширеність ЦД та метаболічного синдрому була вищою. Аналіз результатів проспективного дослідження показав, що протягом п'яти років із загального числа пацієнтів, які взяли у ньому участь, померли 18% чоловіків та 16% жінок. При порівнянні клініко-лабораторних параметрів груп пацієнтів, які померли та вижили, було встановлено, що середні показники глюкози крові в групі померлих сягали значень 7,2 ммоль/л, тоді як у групі пацієнтів, що вижили, — 5,8 ммоль/л. Тобто, виживання пацієнтів з рівнем глюкози $> 5,6$ ммоль/л було гірше, ніж у пацієнтів з нормальним її рівнем. Порівняння лабораторних показників ліпідного обміну серед пацієнтів, хворих на ІМ та ішемічний інсульт, не показало достовірної різниці, що вказує на спільність етіопатогенезу цих захворювань.

У реальній клінічній практиці серед кардіологічних пацієнтів високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику є дуже розповсюдженими порушення вуглеводного та ліпідного обміну. Між тим, як продемонстрували результати нашого дослідження, корекція цих розладів не завжди є успішною. Наприклад, цільові рівні ЛПНЩ як у хворих ІМ, так і у хворих інсультом були досягнуті у 10% випадків.

Продовження на стор. 31.

застосовують протягом щонайбільше 72 год з частим (кожні три години) визначенням доплерівських параметрів функціонування протезованого клапана транскатетральним методом. Коли ж такі необхідні операції, то треба уникати глибокої гіпотермії, через те що вона пов'язана з втратою плода.

Іншою загрозою під час вагітності для пацієнтки з протезованим клапаном є виникнення і наростання проявів хронічної недостатності кровообігу, особливо у випадку вихідної зниженої скоротливої здатності серця, а також у випадку появи тахіаритмії. Крім того, через зміни умов гемодинаміки, пов'язаних з вагітністю, може проявитися себе невідповідність «пацієнт-протез» як мітрального, так і аортального клапана. Найчастішими ризиками для плода крім виникнення аномалій розвитку є недоношеність, мала вага і підвищена смертність.

У випадку біопротезів серцевих клапанів материнська смертність значно нижча через відсутність ризику їх тромбування, а також менші загрози для плода. Однак ризик наростання ХНК й аритмії такий самий, як і при механічних протезах. На мій погляд, навряд чи варто радити молодим жінкам проводити протезування клапанів за допомогою біопротезів з огляду на можливість майбутню вагітність, адже молода жінка з біопротезом клапана неминуче буде потребувати його заміни (до 10 років – 60-80%), а смертність у випадку повторних операцій досягає 4-9% – це перевищує ризики, які виникають у вагітної з механічними протезами, що функціонують без проблем багато десятиків років.

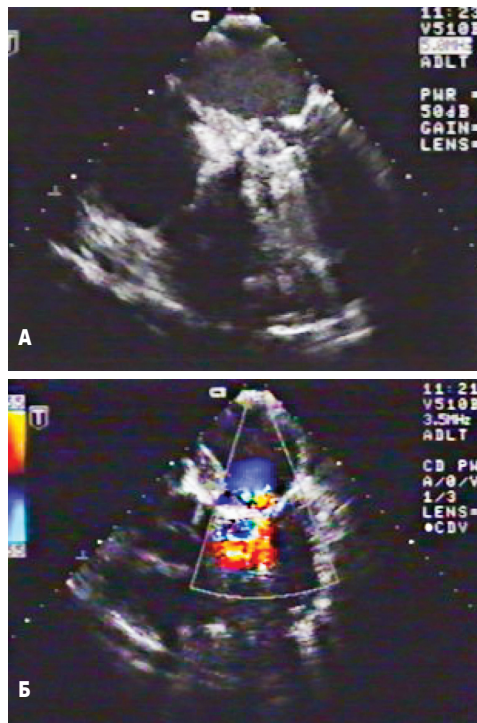


Рис. Черезстраховидна ехокардіографія у випадку тромбозу механічного двопелюсткового мітрального протеза

А. Відкриття пелюсток замикального елемента неповне. На отвір протеза наповнює тромб (вказано стрілкою).
Б. Кольорова доплерографія виявляє вузький ексцентричний діастолічний струмінь. Високий середній градієнт тиску на протезі – 29 мм рт. ст., мала ефективна площа отвору – 0,6 кв. см

Висновки

1. У дівчат і молодих жінок з клапанними вадами серця, які будуть у майбутньому планувати вагітність, треба докладати всіх зусиль, щоб зберегти власні клапани, у цих випадках рекомендується:

- балонна вальвулопластика;
- хірургічна пластика;
- операція Росса;
- не поспішати з заміною клапана у випадках регургітаційних уражень.

2. Пояснити жінці всі ризики вагітності у випадку механічного клапанного протеза.

3. Детально розповісти про особливості антикоагулянтної терапії під час вагітності.

4. Категорично не радити вагітність жінці з механічним протезом серцевого клапана.

5. Протягом вагітності мають тісно співпрацювати лікуючий кардіолог, кардіохірург і акушер-гінеколог.

6. Варто, щоб пологи відбувалися в умовах кардіохірургічної клініки.

Серцево-судинний ризик у хворих із цукровим діабетом та гендерні особливості

Продовження. Початок на стор. 26.

Член-кореспондент НАМН України, завідувач відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук розповіла про перехідний період у жінок перименопаузального віку як важливий етап профілактики кардіоваскулярної патології.



– Збільшення середньої тривалості життя наприкінці ХХ – початку ХХІ століття природно призвело до підвищення уваги до здоров'я жінок зрілого віку. Так склалося, що ця увага була спрямована на постменопаузальний період і ускладнення, які з ним пов'язані. Однак після проведення низки масштабних досліджень, у яких вивчали ефективність та безпечність медикаментозного супроводу клімактерію, стало зрозуміло, що процес згасання репродуктивної функції жінки є тривалим і відбувається в декілька етапів, надзвичайно важливим серед яких є перехідний період.

2012 року в журналі Climacteric (Siohan D. et al.) опубліковано статтю, присвячену вивченню етапів старіння репродуктивної системи у жінок. Її автори відповідно до класифікації STRAW розрізняють два варіанти переходу в менопаузу: пізній і ранній. Пізній період переходу в середньому триває 1-3 роки. Виходячи з того, що середній вік настання менопаузи становить 51 рік, починається вона приблизно в 48 років і має свої клініко-лабораторні ознаки: порушення менструального циклу та вазомоторні симптоми; підвищений рівень фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ), низький рівень антимюллерового гормону (АМГ) і низький рівень інгібіну В.

Ранній період переходу в менопаузу відрізняється не лише більш ранньою маніфестацією, а й значним діапазоном варіабельності щодо початку характерної симптоматики і її загальної тривалості. Маніфестними ознаками раннього періоду, як правило, є симптоми вегетосудинної дистонії – їх поява в 40-річному віці має зорієнтувати лікаря для проведення необхідних гормональних досліджень. Незначне підвищення рівня ФСГ, зниження інгібіну В та АМГ, збільшення кількості ановуляторних циклів та циклів з недостатністю лютеїнової фази свідчать про початок перехідного періоду. Ці клініко-лабораторні орієнтири підтверджуються власним дослідженням, яке показало, що жінки з кардіальною патологією мали знижений рівень АМГ та інгібіну В.

Таким чином, період клімактерію можна представити у вигляді сходинок, умовне сходження якими починається у середньому з 42-річного віку з нерегулярних менструацій та появи вегетосудинних порушень і триває майже до 60-річного віку. Порушення сну, безсоння, погіршення інтелектуальної діяльності проявляються із 45 років. Із 50 років на жінку чекають такі неприємні явища, як сухість шкіри та уrogenітальні розлади, до яких згодом (у віці 55-57 років) приєднуються серцево-судинні захворювання й остеопороз. Загальна тривалість усього періоду досягає 20 років, перебіг якого значною мірою

залежить від вибору жінки, оскільки клімакс – це специфічний природний стан, щодо лікування якого немає суворих регламентних норм та який не підлягає обов'язковій медикаментозній корекції загалом.

Згідно із сучасними уявленнями ведення клімактерію передбачає короткострокові й довгострокові цілі. До короткострокових належать зменшення або усунення приливів, пітливість, дратівливості та інших проявів клімактеричного синдрому; покращення стану шкіри, волосся і нігтів; зниження уrogenітальних розладів. Довгострокові цілі – нормалізація артеріального тиску, кардіоваскулярна профілактика, уповільнення прогресування остеопорозу, збереження інтелекту і пам'яті. Безпосередньо ведення менопаузи складається з таких напрямів: терапія основного захворювання, замісна гормональна терапія (ЗГТ), немедикаментозна терапія (спосіб життя, дієта, активність, спостереження).

На сьогодні у світі найбільшу увагу приділяють ЗГТ, що пояснюється, з одного боку, ефективністю, а з іншого – проблемами безпеки застосування гормональних препаратів. Одним із перших досліджень, яке продемонструвало ступінь вираження захисного впливу естрогенів у жінок з високим ризиком серцево-судинних захворювань, було дослідження NHS, проведене 1994 року.

Однак дослідження HERS, у якому вивчали безпеку та ефективність комбінованого застосування естрогенів і гестагенів з метою вторинної профілактики кардіоваскулярної патології у жінок старших вікових груп (середній вік – 67 років) з діагностованою ІХС, було призупинено 1998 р., через 4,1 року через відсутність ефектів лікування, а також збільшення кількості випадків ІХС протягом першого року терапії.

Також було достроково припинено дослідження WHI 2002 р. після 5,2 року спостережень у зв'язку з підвищенням ризику інвазивного раку грудної залози – РГЗ (відносний ризик 1,26) та отриманням даних, що свідчать про те, що загалом ризик, пов'язаний з лікуванням, перевищує користь від нього. Дослідження проводилося в 40 центрах США (середній вік – 70 років) з 1993 р. і, крім збільшення відносного ризику РГЗ, показало збільшення відносного ризику ІХС без летальних наслідків (1,29), інсульту (1,41) і тромбозу вен (2,11).

Публікації результатів цих досліджень суттєво позначилися на ставленні до застосування ЗГТ, яке стало досить обмеженим протягом декількох років. Змінити погляд на використання ЗГТ вдалося після проведення низки рандомізованих сліпих плацебо-контрольованих досліджень і метааналізу (Effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women, 2006), а також більш уважного вивчення результатів дослідження HERS. Ретроспективний аналіз останнього показав, що відсутність очікуваного позитивного впливу естрогенів на серцево-судинну систему було пов'язано з підбором учасниць, середній вік яких становив 67 років, а 2/3 жінок ЗГТ була призначена вперше. При цьому у 36% учасниць початково була наявна артеріальна гіпертензія, у 12,7% – гіперхолестеринемія. Тобто, рандомізовані клінічні дослідження, у яких ЗГТ не продемонструвала кардіопротекторного ефекту, були проведені у жінок у постменопаузі через більш ніж 10 років від моменту настання менопаузи

(середній вік 60 років і очікувана висока частота субклінічної ІХС на момент початку ЗГТ) (AACE Menopause Guidelines. Endocrin. Pract. 2011; Suppl. 6).

На сьогодні завдяки патоморфологічним дослідженням знайдені відповіді щодо контраверсійних моментів, які стосуються застосування естрогенів. З'ясувалося, що холестеринова бляшка формується у віці 45-50 років з фіброзуванням у віці 55 років та розвитком центрального некрозу у віці 60 років. Естрогени сприяють підвищенню рівня матричних металопротеїназ 9 типу, що порушує стабільність бляшки та призводить до кардіо- і цереброваскулярних подій.

Детальне вивчення питання про застосування ЗГТ дозволило дійти висновку, що при вже наявному клінічно вираженому атеросклеротичному ураженні судин у жінок вплив гормонів буде протилежним протекторному. У таких ситуаціях не слід очікувати позитивного впливу на маніфестуючий атеросклероз, більше того, збільшується ризик порушення цілісності атеросклеротичної бляшки. Тому ЗГТ не рекомендується для застосування у літніх жінок віком понад 60 років з ІХС (Climacteric, 2011). Зниження захворюваності та смертності від ІХС слід очікувати при призначенні ЗГТ у віці до 60 років, але не пізніше 10 років після останньої менструації.

Ці висновки були зроблені після низки досліджень, найбільшим з-поміж яких був метааналіз, проведений 2006 року (Salpeter S.R. et al.), до якого увійшли 23 рандомізованих дослідження.

Значний інтерес викликають дослідження, у яких вивчалася можливість застосування ЗГТ та різних груп препаратів для лікування кардіоваскулярної патології. Так, за даними досліджень, поєднання статинів та ЗГТ у жінок із серцево-судинними ризиками в пері- і постменопаузі забезпечує більш виражений вплив на рівень ліпопротеїнів високої щільності, однак статини мають більш виражену кардіопротекторну дію порівняно із ЗГТ. Поєднання ЗГТ і статинів підвищує ефективність профілактики ССЗ у жінок у постменопаузі (Heggy J., 2008). Дослідження WHI показало позитивний вплив естрогенів на зменшення захворюваності на цукровий діабет 2 типу.

На сьогодні сформовано такі вимоги до ЗГТ:

- ранній початок лікування;
- натуральні компоненти ЗГТ;
- прийом мінімально ефективних доз, застосування розпочинають з низьких доз естрадіолу (0,5-1 мг);
- неперервний прийом естрогенів;
- застосування гестагенів не менше 14 днів;
- використання метаболічно нейтральних гестагенів.

Таким чином, представлені дані пояснюють важливість такого поняття, як «перехідний період», і необхідність виділення його в окремий етап клімактерію, який відкриває вікно терапевтичних можливостей для профілактики багатьох соматичних захворювань. При цьому слід ураховувати, що реалізацію герпропротекторних програм у жінок слід починати орієнтовно з 30-річного віку зі своєчасного та грамотного лікування передменструального синдрому, аномальних маткових кровотеч, дисгормональних гіперпроліферативних захворювань і у разі необхідності – обґрунтованого хірургічного лікування.

Підготував **Анатолій Якименко**

31