

# Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: взгляд кардиолога на ведение пациентов с сочетанной патологией

**Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смерти больных сахарным диабетом (СД), а диабет в свою очередь существенно повышает риск развития кардиоваскулярной патологии. Поэтому первичной и вторичной профилактике ССЗ у больных СД в последние годы уделяется большое внимание на всех тематических и междисциплинарных медицинских форумах. Не стал исключением и XVI Национальный конгресс кардиологов Украины, проходивший в конце сентября в Киеве. Руководитель отдела дислипидемий ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Елена Ивановна Митченко напомнила участникам конгресса о роли СД в развитии ССЗ, необходимости более ранней диагностики и своевременной адекватной терапии диабета. Отдельное внимание в этом докладе было уделено стресс-индуцированной гипергликемии и ее вкладу в кардиометаболический риск.**

Профессор подчеркнула, что уже давно установлена тесная и взаимоотягощающая связь между СД и ССЗ, в частности, ишемической болезнью сердца (ИБС).

Во-первых, СД и ССЗ имеют общие этиопатогенетические факторы, совокупность которых принято называть кардиометаболическим риском. У большинства пациентов СД 2 типа манифестирует в контексте метаболического синдрома, то есть на фоне абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, дислипидемии и др.

Во-вторых, сам диабет является мощным независимым фактором риска ССЗ. Доказано, что СД повышает частоту ССЗ в 4-9 раз, в то время как другие известные факторы кардиоваскулярного риска – в 2-3 раза. По данным исследования EPIC-Norfolk, каждое повышение уровня гликолизированного гемоглобина на 1% ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой смертности на 40% (!). Наличие только диабета сразу переводит пациента в категорию высокого сердечно-сосудистого риска. Поэтому клиницисты должны руководствоваться правилом: у больного СД всегда подозревать ИБС и, наоборот, у пациента с ИБС искать диабет.

Важно учитывать тот факт, что к повышению кардиоваскулярного риска приводит не только манифестный СД, но и нарушения углеводного обмена, предшествующие ему, а также стресс-индуцированная гипергликемия. Этим термином называют относительно краткосрочное и умеренное повышение уровня глюкозы крови (в пределах 6-11 ммоль/л) в ответ на острый стресс у пациентов без СД в анамнезе. Если показатель гликемии выше 11 ммоль/л или гипергликемия сохраняется более 2-3 недель, то речь уже идет не о стресс-индуцированной гипергликемии, а предиабете или манифестном СД. Так, например, уровень глюкозы крови 20-24 ммоль/л у больного с острым инфарктом миокарда не вписывается в критерии стресс-индуцированной гипергликемии и должен рассматриваться как манифестация СД.

Профессор отметила, что стресс не является болезнью, но способен индуцировать развитие многих заболеваний (сердечно-сосудистых, психических, эндокринных, иммунных и др.).

Согласно теории Ганса Селье, стресс имеет четыре стадии развития: тревога, адаптация, истощение и соматическое заболевание. К сожалению, чаще всего клиницисты встречаются с больными, находящимися уже в стадии истощения или формирования соматической патологии.

Острая реакция организма на стресс выражается в резком выбросе гормонов надпочечников (адреналина и норадреналина), что помимо прочих физиологических адаптационных реакций вызывает активацию гликолиза и глюконеогенеза при одновременном снижении секреции инсулина и повышении выработки глюкагона. Все это приводит к повышению уровня глюкозы крови, что необходимо в условиях острого стресса. Однако позже, при хроническом стрессе, развивается инсулинорезистентность, повышается уровень инсулина и кортизола в крови, повышается аппетит, усиливается липогенез, увеличивается масса тела и, в конце концов, может развиться СД.

Поскольку ССЗ являются лидирующими причинами заболеваемости и смертности во всем мире, а диабет признан их важным независимым фактором риска, с точки зрения первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярной патологии важно как можно раньше диагностировать нарушения углеводного обмена и корректировать их. В Украине, к сожалению, сложилось удручающее положение с распространенностью, своевременной диагностикой и контролем СД, в том числе у больных с ССЗ. Так, согласно данным недавнего исследования EUROASPIRE-4, в котором приняла участие Украина, примерно у 38-40% больных ИБС имеет место СД. При этом у значительной части больных он был впервые выявлен только в ходе исследования, а компенсация наблюдалась всего у 7% пациентов, что было наихудшим показателем в Европе.

Особого внимания заслуживает гендерный аспект проблемы. Профессор отметила, что у женщин с СД сердечно-сосудистый риск повышен в значительно большей степени, чем у мужчин, особенно в период постменопаузы. Сегодня многие эксперты рассматривают менопаузу как естественную модель инсулинорезистентности и объясняют существенное повышение кардиоваскулярного риска у этой категории пациенток прекращением ангиопротекторного, антиишемического, сахароснижающего, дезагрегантного действия

эстрогенов в организме женщины. У молодых женщин с синдромом поликистозных яичников также очень распространена инсулинорезистентность и, соответственно, повышен кардиоваскулярный риск.

Далее докладчик напомнила слушателям основные диагностические критерии СД. Помимо давно используемых в клинической практике показателей гликемии натощак и перорального глюкозотолерантного теста для диагностики СД можно использовать более удобный тест на уровень гликолизированного гемоглобина, что предусмотрено как международными, так и национальными рекомендациями. Этот показатель отражает динамику уровня глюкозы пациента в течение предшествующих 3 мес и, по мнению некоторых экспертов, может быть более точным и независимым показателем, чем гликемия натощак.

Итак, диагностировать СД можно на основании как минимум одного из нижеперечисленных критериев:

- уровень гликолизированного гемоглобина – более 6,5%,
- гликемия натощак – более 7 ммоль/л,
- уровень глюкозы крови после нагрузки глюкозой при проведении перорального глюкозотолерантного теста или при случайном определении в течение дня – более 11 ммоль/л.

В связи с тем, что в повышение заболеваемости и смертности больных диабетом значительный вклад вносит не только гипергликемия, но и другие факторы риска, его лечение должно быть многофакторным. Помимо сахароснижающих средств в схему лечения следует включать модификацию образа жизни, борьбу с избыточной массой тела, коррекцию нарушений липидного обмена, антиагрегантную терапию, контроль артериального давления. Не стоит недооценивать ни один из этих компонентов.

Целевые уровни клинических и метаболических параметров при лечении СД составляют:

- уровень артериального давления – не выше 140/85 мм рт. ст.;
- уровень гликолизированного гемоглобина – не выше 7%;
- холестерин липопротеидов низкой плотности – не больше 1,8 ммоль/л.

В то же время следует отметить, что, согласно современным рекомендациям по лечению СД 2 типа, целевой уровень гликолизированного гемоглобина необходимо подбирать индивидуально. Указанный выше показатель «не выше 7%» является примерным и может быть сдвинут как ниже, так и выше. У большинства пациентов следует стремиться к поддержанию уровня гликолизированного гемоглобина в пределах 6-7%. У лиц с недавно установленным диагнозом СД и минимальными факторами сердечно-сосудистого риска оправданным является более жесткий контроль гликемии (6-6,5%). В то же время для пациентов с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе, длительным течением заболевания и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями целевой уровень составляет 7,5-8%.

Сахароснижающая терапия при СД 2 типа является ступенчатой, с постепенным усилением по мере прогрессирования заболевания. Так, после установления диагноза назначается диета и сахароснижающая монотерапия, как правило, метформин. Если на фоне приема одного препарата не удается достичь или поддерживать контроль гликемии, добавляются другие сахароснижающие средства и, в конце концов, инсулин.

Современные рекомендации дают врачу достаточно большую свободу выбора при назначении терапии второй линии, а также при выборе препарата первой линии в случае непереносимости метформина или противопоказания к его назначению. Однако выбор обязательно должен быть обдуманным и учитывать целый ряд факторов: длительность и тяжесть заболевания, вероятную продолжительность жизни пациента, коморбидность, профиль безопасности препарата, удобство терапии, стоимость, приверженность лечению и др.

В дополнение к метформину или, в случае противопоказаний, вместо него наиболее часто врачи назначают производные сульфонилмочевины. Но клиницистам следует помнить, что внутри этого класса лекарственных средств имеются серьезные различия, в том числе по профилю безопасности и влиянию на исходы заболевания. Одним из предпочтительных вариантов является оригинальный препарат глимепирида (производное сульфонилмочевины 3 поколения) Амарил, который обладает рядом доказанных преимуществ.



Е.И. Митченко

В первую очередь следует отметить, что глимепириду (Амарил) свойственен двойной механизм действия. Он не только стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой, но и снижает инсулинорезистентность в тканях, что обеспечивает высокую эффективность и безопасность терапии. Благодаря уникальному механизму действия глимепирида характеризуется низким риском гипогликемии, а также нейтрален в отношении массы тела пациента, в то время как другие сахароснижающие препараты часто вызывают гипогликемии и способствуют повышению веса. По некоторым данным, глимепирида даже способствует снижению массы тела пациентов, что вероятно обусловлено его блокирующим действием на дифференцировку адипоцитов.

В контексте связи СД и ССЗ обязательно следует отметить тот факт, что Амарил, в отличие от глибенкламида, не блокирует АТФ-чувствительные калиевые каналы кардиомиоцитов, что позволяет миокарду сохранять способность адаптироваться к ишемии. Наименьшее влияние на преишемическое preconditionирование среди производных сульфонилмочевины делает Амарил наиболее безопасным в применении у больных с СД и ИБС (G. Muller et al., 1994).

Установлено также, что Амарил способствует увеличению синтеза оксида азота (NO) клетками эндотелия, что проявляется выраженным антиишемическим эффектом в сравнении с глибенкламидом (H. Ueba et al., 2005).

Глимепирида обладает антиагрегантным эффектом, а также повышает уровень адипонектина и замедляет рост атеросклеротической бляшки в сравнении с глибенкламидом и гликлазидом (S. Shakuto et al., 2002).

Но самое главное, что глимепирида имеет преимущества перед другими производными сульфонилмочевины в отношении влияния на жесткие конечные точки, в частности смертность пациентов. Monami и соавт. (2006) проанализировали результаты комбинированной терапии метформин и разными инсулиновыми секретагогами и установили, что смертность при сочетании метформина с глибенкламидом составила 8,7%, с репаглинидом – 3,1%, с гликлазидом – 2,1%, с глимепиридом – всего 0,4%.

Как уже было отмечено, одним из критериев выбора препарата является удобство терапии, что непосредственно оказывает влияние на комплаенс. Удобство лечения обеспечивают препараты с однократным приемом, а также фиксированные комбинации в случае необходимости комбинированной терапии. Недавно на фармацевтическом рынке Украины появился новый комбинированный препарат Амарил М СР, содержащий микронизированную форму глимепирида и метформин замедленного высвобождения, что позволяет принимать препарат всего один раз в сутки. Кроме того, Амарил М СР характеризуется высоким профилем гастроинтестинальной безопасности благодаря уникальной запатентованной лекарственной форме, хотя известно, что желудочно-кишечные побочные эффекты очень часто становятся препятствием к применению традиционных лекарственных форм метформина.

Эффективность комбинированного препарата метформина и глимепирида подтверждена в клинических исследованиях. Так, у пациентов, принимавших Амарил М в течение 24 нед, в среднем было достигнуто достоверное снижение уровня гликолизированного гемоглобина на 1,1%. Приверженность лечению была очень высокой: 87% пациентов продолжали принимать препарат через 6 мес после начала терапии (И.В. Глинкина и соавт., 2012).

Таким образом, сегодня в арсенале врачей есть комбинированный препарат Амарил М СР, способный снизить уровень гликолизированного гемоглобина на 1,1% за 24 нед, безопасный и удобный в применении (однократно в сутки) и при этом ассоциирующийся с наименьшим риском смерти среди других комбинаций секретагогов и метформина.

Подготовила Наталья Мищенко





- ✓ **Посилений глікемічний контроль<sup>1-3</sup>**
- ✓ **Добра переносимість<sup>2</sup>**
- ✓ **Лише 1 раз на добу 1—2 таблетки<sup>4</sup>**

**Коротка інформація про препарат Амарил® М СР.**  
Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/9859/02/01 (Амарил® М СР), наказ МОЗ України № 700 від 26.10.2011.

**Склад\*.** Активні речовини: гліметірид мікронізований та метформіну гідрохлорид; 1 таблетка містить гліметіриду мікронізованого — 2 мг та метформіну гідрохлориду — 500 мг, допоміжні речовини: ядро: гіпромелоза, полівідон К-30, лактози моногідрат, магнію стеарат; проміжна інертна оболонка: гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000; зовнішня оболонка швидкого вивільнення: гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, титану діоксид (Е 171), натрію лаурилсульфат.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії.

**Фармакотерапевтична група.** Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТС А10В D02.

**Фармакологічні властивості\*.** Гліметірид — гіпоглікемічний (цукрознижувальний) препарат для перорального застосування — похідне сульфонілсечовини. Гліметірид діє переважно шляхом стимуляції вивільнення інсуліну із бета-клітин підшлункової залози. Крім того, гліметірид чинить виражену позапанкреатичну дію. Метформін є бігуанідом з гіпоглікемічною дією, яка проявляється у зниженні як базального рівня глюкози в плазмі, так і її рівня після прийому їжі.

**Показання.** Як доповнення до дієти та фізичних вправ для хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет (2-го типу); якщо монотерапія препаратами сульфонілсечовини або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю; при заміні комбінованої терапії препаратами сульфонілсечовини та метформіном.

**Протипоказання.** Інсулінзалежний цукровий діабет 1-го типу (наприклад, діабет з кетонемією в анамнезі), діабетична кетонемія, діабетична кома та прекома, гострий або хронічний метаболічний ацидоз; — підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу цього препарату, сульфонілсечовини, сульфоніламідів або бігуаніду; — пацієнти з тяжкими порушеннями функції печінки або пацієнти, які перебувають на

гемодіалізі (поки що немає досвіду застосування препарату). У випадку тяжких розладів функції печінки та нирок для досягнення належного контролю над рівнем цукру в крові пацієнта необхідно перевести на інсулін; — вагітні жінки, жінки репродуктивного віку, жінки, які годують груддю; — хворі, схильні до розвитку молочнокислого ацидозу, випадки молочнокислого ацидозу в анамнезі, хвороба нирок або порушення ниркової функції (про що свідчить, наприклад, зростання рівня креатиніну в плазмі  $\geq 1,5$  мг/дл у чоловіків та  $\geq 1,4$  мг/дл у жінок або зниження кліренсу креатиніну), що також може бути спричинено такими станами, як серцево-судинний колапс (шок), гострий інфаркт міокарда та септицемія; — пацієнти, яким внутрішньовенно вводяться рентгеноконтрастні засоби, що містять йод, оскільки такі препарати можуть викликати гостре порушення функції нирок (прийом препарату Амарил® М СР слід тимчасово припинити) (див. розділ «Особливості застосування\*»); — тяжкі інфекції, стани до та після хірургічних втручань, тяжка травма; — недоїдання, голодування або виснаження пацієнта, або також пацієнти з гіпофункцією гіпофіза чи надниркових залоз; — порушення функції печінки, тяжке порушення легеневої функції та інші стани, які, ймовірно, можуть супроводжуватися виникненням гіпокемії, надмірне вживання алкоголю, дегідратація, шлунково-кишкові розлади, зокрема пронос і блювання; — застійна серцева недостатність, що потребує медикаментозного лікування; хворі, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, хворі з тяжким порушенням кровообігу або хворі, які мають утруднене дихання; — порушення функції нирок; — дитячий вік.

**Спосіб застосування та дози\*.** Препарат слід застосовувати 1 раз перед або під час сніданку чи під час першого основного прийому їжі. Звичайна стартова доза — 1 таблетка на добу (2 мг/500 мг). У разі потреби доза може бути збільшена до 2 або 3 таблеток на добу.

**Побічні реакції\*.** Молочнокислий ацидоз. Гіпоглікемія. Транзиторні порушення органів зору. Симптоми з боку ШКТ, зокрема діарея, нудота, блювання, здуття шлунка, метеоризм та анорексія.

**Упаковка.** № 30 (10 × 3): по 10 таблеток у блистері, по 3 блистери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

1. Hwang YC. et al. Int J Clin Pract. 2013 Mar; 67 (3): 236—43. 2. Charpentier G. et al. Diabet Med. 2001 Oct; 18 (10): 828—34. 3. Gonzalez-Ortiz M. et al. J Diabetes Complications. 2009 Nov-Dec; 23 (6): 376—9. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Амарил® М СР, затверджена наказом МОЗ України № 700 від 26.10.2011. 5. Полозова Л. Г. МЭЖ. 2013; 4 (52): 36—41. 6. Muller G. et al. Diabetes Res Clin Pract. 1995 Aug; 28 Suppl: S115—37.

\* Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату, затвердженій Наказом МОЗ України № 700 від 26.10.2011.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату. UA.GLI.14.12.07.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua

