

Таблица 4

Рекомендации по физической активности/физическим упражнениям у пациентов с СД 2 типа и ССЗ или без них

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Рекомендуется увеличить любую физическую активность (например, добавить 10-минутную ежедневную ходьбу) всем пациентам с СД 2 типа с ССЗ и без них. Оптимальной является еженедельная активность продолжительностью 150 минут умеренной интенсивности или 75 минут высокой интенсивности, включающая упражнения на выносливость	I	A
Рекомендуется адаптировать физические упражнения к сопутствующим заболеваниям, связанным с СД 2 типа, например, старческой астении, нейропатии или ретинопатии	I	B
Рекомендуется вводить структурированные физические упражнения пациентам с СД 2 типа и установленными ССЗ (например, ИБС, СН с сохраненной фракцией выброса — СНсФВ, СН с умеренно сниженной фракцией выброса — СНунФВ), СН со сниженной фракцией выброса — СНнФВ, ФП) с целью улучшения метаболического контроля, толерантности к физической нагрузке, качества жизни и снижения риска сердечно-сосудистых событий	I	B
Рекомендуется выполнять упражнения с сопротивлением в дополнение к упражнениям на выносливость не реже 2-х раз в неделю	I	B
Для поощрения физической активности следует рассмотреть возможность использования техник, основанных на поведенческой терапии, таких как постановка целей, их переоценка, самоконтроль и обратная связь	IIa	B
Следует рассмотреть возможность проведения стресс-теста с максимальной переносимой физической нагрузкой у пациентов с СД 2 типа и установленными ССЗ перед началом структурированной программы физических упражнений	IIa	C
Можно рассмотреть возможность использования фитнес-трекеров для повышения физической активности	IIb	B

Примечание.

- ^а — класс рекомендаций
^б — уровень доказанности

Таблица 5

Рекомендации по отказу от курения у пациентов с СД 2 типа и ССЗ или без них

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Рекомендуется отказаться от курения для снижения сердечно-сосудистого риска	I	A
Для более успешного прекращения курения следует рассмотреть возможность использования никотинзамещающей терапии, варениклина, бупропиона, а также личное или телефонное консультирование.	IIa	B

Примечание.

- ^а — класс рекомендаций
^б — уровень доказанности

ливость и/или упражнения с отягощением ≥ 2 занятий в неделю (табл. 4).

Отказ от курения

Отказ от курения является ключевым изменением образа жизни у пациентов с СД 2 типа с ССЗ или без них: прекращение курения ассоциировано со

снижением смертности на 36 % у пациентов с ССЗ (табл. 5) [54].

Если мотивации недостаточно, следует как можно раньше рассмотреть возможность назначения медикаментозного лечения, включая никотинзаместительную терапию (жевательная резинка, трансдермальные никотиновые пластыри, назальный спрей, ингалятор, сублингвальные таблетки).

Гликемические цели

Подчеркивается важность гликемического контроля не только с целью снижения риска микрососудистых осложнений СД. Экспертами ЕОК обращается

внимание на метаанализы исследований UKPDS, ADVANCE, ACCORD и VADT, в которых приняли участие 27 049 человек, продемонстрировавшие, что сниже-



Рис. 4. Простое руководство по целевым показателям гликемии у пациентов с СД 2 типа и ССЗ: а) корректируйте целевой показатель при наличии симптомов гипергликемии (полиурия и полидипсия); б) гипогликемия обычно вызывает беспокойство только у тех, кто принимает препараты сульфонилмочевины и/или инсулин

ние уровня HbA1c уменьшает риск микрососудистых осложнений и больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE), обусловленный снижением частоты ИМ (СН и риск инсульта остались неизменными). Обязательное условие сахароснижающей терапии — безопасность в отношении гипогликемии, особенно у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. Результаты исследования показали, что гипогликемия связана с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и смертности [55]. Во временном выражении гипогликемия должна быть ограничена до <1% (то есть <15 минут в день) в группе пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Возможным потенциальным сосудистым фактором риска может служить вариабельность гликемии. В целом, контроль гликемии у пациентов с ССЗ должен характеризоваться индивидуально выбранной гликемической целью, низким риском и низкой вариабельностью гликемии. В этой связи предлагается упрощенный выбор целевого уровня HbA1c основанный на ожидаемой продолжительности жизни (рис. 4).

Снижение риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете с помощью сахароснижающих препаратов

СД является одним из основных факторов, влияющих на раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза. СД приводит к раннему развитию, увеличивает тяжесть, ухудшает течение, видоизменяет клинические проявления АССЗ [56].

В течение последних 15 лет в области диабетологии установилось требование оценки безопасности и эффективности сахароснижающих препаратов в отношении влияния на отдаленные сердечно-сосудистые исходы, помимо влияния на уровень глюкозы в крови. В текущих рекомендациях препараты были разделены на те, которые предназначены для улучшения исходов ССЗ, и те, которые определены для контроля уровня гликемии.

Препараты, снижающие уровень глюкозы, с сердечно-сосудистой эффективностью, продемонстрированной в специальных исследованиях сердечно-сосудистых исходов

В категории препаратов с сердечно-сосудистой эффективностью обсуждаются иНГЛТ-2, аГПП-1 и пиоглитазон.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

По результатам метаанализа шести рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин); программа CANVAS (канаглифлозин), DECLARE-TIMI 58 (дапаглифлозин), CREDENCE (канаглифлозин), VERTIS CV (эртуглифлозин), SCORED (сотаглифлозин) выявлено сокращение времени до первого события сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта в целом, отсутствие влияния дапаглифлозина и эртуглифлозина на эти

события, снижение риска госпитализаций по поводу СН, сопоставимое для всех препаратов. Наиболее выраженный эффект обнаружен в группе пациентов с установленным АССЗ, что позволяет рекомендовать иНГЛТ-2 в качестве предпочтительного варианта сахароснижающей терапии в этой группе пациентов вне зависимости от уровня глюкозы крови.

Несмотря на отсутствие статистически значимого снижения риска MACE в группе пациентов без АССЗ, но со множественными факторами риска, вслед за рекомендациями EASD и ADA, эксперты ЕОК предлагают рассматривать лечение иНГЛТ-2 для снижения риска развития АССЗ у пациентов указанной группы независимо от соотношений контроля уровня гликемии.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Восемь рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (ELIXA (ликсисенатид), LEADER (лираглутид), SUSTAIN (семаглутид), EXSCEL (эксенатид), HARMONY (албиглутид), REWIND, PIONEER 6 (семаглутид), AMPLITUDE-O (эфпегленатид)) оценили сердечно-сосудистую безопасность и эффективность агПП-1 у пациентов с СД 2 типа, имеющих высокий риск развития ССЗ. Пять из восьми исследований агПП-1 продемонстрировали улучшение исходов ССЗ по первичному комбинированному показателю времени до первого события — сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта по сравнению с плацебо.

Метаанализ семи из восьми исследований агПП-1 показал, что объединенная оценка агПП-1 по сравнению с плацебо для суммы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была снижена на 15% (относительный риск — ОР: 0,85; 95% доверительный интервал — ДИ 0,80–0,90). Результаты объединенного анализа влияния агПП-1 по сравнению с плацебо на отдельные сердечно-сосудистые исходы включали смерть от ССЗ (ОР: 0,85; 95% ДИ 0,78–0,93), ИМ (ОР: 0,88; 95% ДИ 0,81–0,96), инсульт (ОР: 0,81; 95% ДИ 0,74–0,90) и госпитализацию по поводу СН (ОР: 0,88; 95% ДИ 0,79–0,98).

Основываясь на этих совокупных результатах, наряду с иНГЛТ-2, агПП-1 являются предпочтительной сахароснижающей терапией для пациентов с СД 2 типа и ССЗ независимо от соотношений контроля уровня глюкозы и фонового применения метформина. У пациентов с СД 2 типа без АССЗ или ТПОМ, но с рассчитанным 10-летним риском ССЗ $\geq 10\%$ в алгоритме SCORE2-Diabetes может рассматриваться лечение агПП-1 и/или иНГЛТ-2

для снижения риска ССЗ независимо от соотношений контроля уровня глюкозы.

Пиоглитазон

В исследовании PROactive пиоглитазон снизил риск вторичного исхода (смерть от ССЗ, ИМ или инсульт) на 16%, без значимого влияния на первичную комбинированную конечную точку (смерть от всех причин, ИМ, инсульт, нестабильная стенокардия, коронарная или периферическая реваскуляризация и ампутация). На основании метаанализов и наблюдательных исследований с точки зрения эффективности в отношении влияния на АССЗ величина предполагаемой пользы применения пиоглитазона оценена экспертами ЕОК как соответствующая эффектам других сахароснижающих препаратов на комплексный исход MACE. Однако при выборе препарата следует учитывать известные побочные эффекты: тиазолидиндионы могут вызывать задержку жидкости и риск периферических отеков, особенно при одновременном применении с инсулином и при дисфункции почек, увеличивают риск СН, что, вероятно, обусловлено увеличением объема плазмы, а также вызывают увеличение веса.

Препараты, снижающие уровень глюкозы, с сердечно-сосудистой безопасностью, но не повышающие эффективность в специальных исследованиях сердечно-сосудистых исходов
Среди препаратов с сердечно-сосудистой безопасностью рассматриваются ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП4), некоторые агПП-1 (ликсисенатид, эсенатид), инсулин, глимепирид.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

В пяти рандомизированных исследованиях сердечно-сосудистой безопасности применяли саксаглиптин, алоглиптин, ситаглиптин и линаглиптин в сравнении с плацебо, а также линаглиптин против глимепирида. Все четыре плацебо-контролируемых исследования не продемонстрировали превосходство ингибиторов ДПП-4 в сравнении с плацебо по первичной конечной точке MACE. В некоторых случаях, как в исследовании SAVOR-TIMI 53 с саксаглиптином, наблюдался даже неблагоприятный эффект. Только в исследованиях TECOS и CARMELINA продемонстрировано отсутствие повышенного риска сердечно-сосудистых событий при приеме ситаглиптина или линаглиптина по сравнению с плацебо, соответственно.

Ликсисенатид и эксенатид

В исследованиях ELIXA и EXSCEL с ликсисенатидом и эксенатидом соответственно продемонстрирована сердечно-сосудистая безопасность, но не было достигнуто существенного снижения риска сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо.

Инсулин

Сердечно-сосудистая безопасность продемонстрирована для инсулинов длительного и сверхдлительного действия в исследованиях ORIGIN (гларгин) и DEVOTE (деглюдек против гларгина).

Глимепирид

Данные исследований CARMELINA и CAROLINA позволяют сделать вывод, что глимепирид не отличается от плацебо в отношении сердечно-сосудистой безопасности, по крайней мере, у пациентов с более короткой продолжительностью диабета.

Сердечно-сосудистые аспекты применения старых сахароснижающих препаратов, не проверенных в специальных исследованиях сердечно-сосудистых исходов

Метформин

Метформин является рекомендованным лечением гипергликемии первой линии у пациентов с СД 2 типа. Завершенных целенаправленных рандомизированных исследований сердечно-сосудистой безопасности метформина нет. Метаанализ 13 рандомизированных исследований не продемонстрировал статистически значимого влияния метформина на риск ССЗ. Учитывая результаты метаанализов, демонстрирующие положительные эффекты метформина в отношении смертности от всех причин у пациентов с СН [57], общей и сердечно-сосудистой смертности, сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС [58], следует согласиться с противоречивостью текущих данных и необходимостью специально спланированных исследований сердечно-сосудистых эффектов метформина.

Учитывая неубедительные данные относительно эффектов метформина на сердечно-сосудистую систему, изложенные выше, экспертами ЕОК не рекомендуется рассматривать применение метформина как обязательное условие для назначения иНГЛТ-2 или аГПП-1. Однако большинство пациентов в РКИ, изучавших сердечно-сосудистые исходы при лечении иНГЛТ-2 или аГПП-1, принимали метформин. Поэтому пациентам, которым уже

назначили метформин, следует добавлять иНГЛТ-2 или аГПП-1, независимо от необходимости дополнительного контроля уровня глюкозы. Пациентам с СД 2 типа и АССЗ, не получающим метформин, следует назначать иНГЛТ-2 или аГПП-1 как препараты первой линии, а метформин следует добавлять с целью последующей коррекции гликемии при необходимости.

Следует отметить, что в настоящее время проводится мультицентровое проспективное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с участием 7868 пациентов (VA-IMPACT), изучающее влияние метформина на смертность и ССЗ у пациентов с преддиабетом и АССЗ. Окончание этого исследования ожидается в 2029 году [59].

Производные сульфонилмочевины

За исключением глимепирида, безопасность и эффективность других производных сульфонилмочевины не была специально оценена в сравнении с плацебо или другими препаратами. На данный момент нет строгих доказательств в пользу высокой эффективности производных сульфонилмочевины в предотвращении сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа.

Особые соображения

Эксперты ЕОК оценивают связь гипогликемии и сердечно-сосудистых событий как ассоциативную, а не причинно-следственную, тем не менее указывая, что у некоторых пациентов гипогликемия может напрямую влиять на риск ССЗ. Кроме того, предотвращение гипогликемии остается важным, учитывая негативный опыт пациента и, в случае тяжелых событий, угрожающий жизни характер этого осложнения, если сторонняя помощь недоступна.

Возможным дополнительным фактором выбора сахароснижающей терапии может быть влияние препарата на массу тела. Некоторые препараты (инсулины, производные сульфонилмочевины, пиоглитазон) могут привести к увеличению веса, в то время как другие (метформин, акарбоза и ДПП-4) не влияют на вес или могут привести к небольшой потере веса. Ингибиторы иНГЛТ-2 и аГПП-1 связаны с клинически значимой потерей веса, причем эффекты аГПП-1 более выражены, чем иНГЛТ-2.

Приоритетность и этапность выбора сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистым риском представлена на рисунке 5.

Снижение сердечно-сосудистого риска независимо от контроля уровня глюкозы

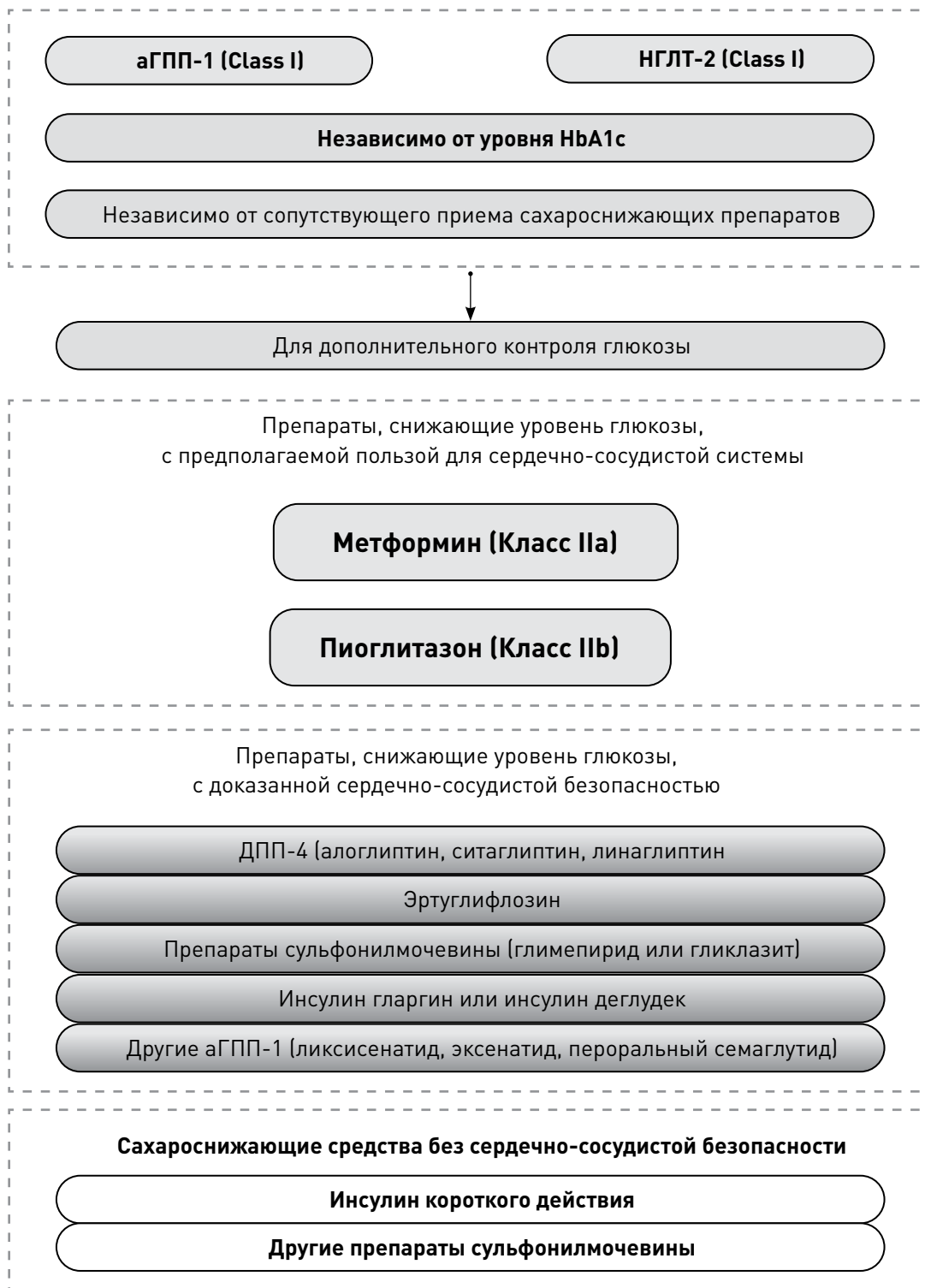


Рис. 5. Сахароснижающая терапия у пациентов с СД 2 типа и АССЗ для снижения сердечно-сосудистого риска