

# Первичная профилактика кардиоваскулярных заболеваний при сахарном диабете: стратегия-2020

**В.И. Новиков**✉, e-mail: endo@smolgmu.ru

**К.Ю. Новиков**, e-mail: k\_nov@mail.ru

Смоленский государственный медицинский университет; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28

## Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания – основная причина смертности больных сахарным диабетом. Антиагрегантная терапия является важнейшим компонентом терапии и профилактики кардиоваскулярной патологии, а основным препаратом – ацетилсалициловая кислота. В представленном обзоре изложены современные подходы к первичной профилактике сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом. До настоящего момента мировыми медицинскими сообществами не было выработано единой стратегии по данному вопросу. Используемые в руководствах подходы носили гетерогенный характер и не охватывали многие, часто сопутствующие основному заболеванию факторы риска. Для популяции больных СД оценка кардиоваскулярного риска для последующей стратификации часто затруднена ввиду многообразия проявлений заболевания и его осложнений, а также специфичности факторов, являющихся независимыми предикторами атеросклеротического поражения сосудов. Только анализ сердечно-сосудистого риска у конкретного пациента может позволить выбрать оптимальный способ профилактики. Таким образом, важнейшей задачей является внедрение в клиническую практику принятых стратификационных критериев степени риска развития поражения сердца и сосудов у больных СД, что позволит увеличить превентивность терапии и персонализировать терапевтические подходы.

Принятая унифицированная система анализа риска кардиоваскулярных заболеваний у больных СД реализована на сегодняшний день в европейских клинических рекомендациях 2019 г.

Принятый в 2019 г. консенсус Европейского общества кардиологов (ESC) в коллаборации с Европейской ассоциацией изучения диабета (EASD) по применению АСК базируется на метаанализах с высокой степенью доказательности. В нем содержатся рекомендации по использованию низких доз препарата у больных СД при «высоком» и «очень высоком» сосудистом риске и при отсутствии явных противопоказаний.

Это сделало доступным для клиницистов использование малых доз АСК (в комбинации с ингибиторами протонной помпы) как одного из важнейших методов первичной профилактики. Такие современные подходы, безусловно, позволяют улучшить статистику сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в популяции больных СД.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ацетилсалициловая кислота, первичная профилактика, кардиопротекция

**Для цитирования:** Новиков В.И., Новиков К.Ю. Первичная профилактика кардиоваскулярных заболеваний при сахарном диабете: стратегия-2020. *Медицинский совет.* 2020;(4):42–49. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-42-49.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Primary prevention of cardiovascular diseases in diabetes mellitus: 2020 strategy

**Vladimir I. Novikov**✉, e-mail: endo@smolgmu.ru

**Kirill Yu. Novikov**, e-mail: k\_nov@mail.ru

Smolensk State Medical University; 28, Krupskoy St., Smolensk, 214019, Russia

## Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is a major cause of death among patients with diabetes. Antiplatelet therapy is an important part of the treatment and prevention of CVD and acetylsalicylic acid (ASA) is the main medication. This review describes modern approaches to the primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes. Until now, no concerted strategy on this issue has been developed by the global medical communities. The approaches used in the guidelines were heterogeneous and did not cover most of the risk factors, which were often associated with the underlying disease. The risk assessment for CVD with a view to developing risk factor stratification is often difficult due to the variety of manifestations and complications of the disease, as well as the specificity of factors used as independent predictors of atherosclerotic vascular disease for the diabetes population. Only cardiovascular risk analysis in an individual patient can make it possible to choose the best method for prevention. Therefore, the most important objective is to introduce the adopted CVD risk stratification criteria for patients with diabetes into clinical practice, which will enhance the preventive treatment and personalize the therapeutic approaches.

The adopted standardized cardiovascular risk analysis system for patients with diabetes, for now, has been implemented in the 2019 European clinical guidelines.

The consensus regarding use of ASA adopted by the European Society of Cardiology (ESC) in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) in 2019 has been based on meta-analyses with a high degree of evidence. They advise to use low-dose ASA in patients with diabetes, if they are at «high» and «very high» risk of CVD and have no obvious contraindications.

It allowed clinicians to use low-dose ASA (in combination with proton pump inhibitors) as one of the most important methods for primary prevention. Such modern approaches will surely improve the cardiovascular morbidity and mortality rates in the diabetes population.

**Keywords:** diabetes mellitus, cardiovascular diseases, acetylsalicylic acid, primary prevention, cardioprotection

**For citation:** Novikov V.I., Novikov K.Yu. Primary prevention of cardiovascular diseases in diabetes mellitus: 2020 strategy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(4):42–49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-42-49.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одной из важнейших проблем здравоохранения. Его распространенность во всем мире продолжает расти, увеличившись до 10% населения в таких бурно развивающихся странах, как Китай и Индия. Не остаются в стороне и страны Старого Света, где в 2017 г. число взрослых европейцев с СД достигло 60 млн человек, половину из которых составляют люди с недиагностированным диабетом. По расчетам ученых, к 2045 г. > 600 млн человек в мире будут иметь явный СД без учета сопоставимого роста случаев нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушенной гликемии натощак (НГН) [1]. Эти прогнозы обуславливают высочайшую значимость для систем здравоохранения всех стран проблемы лечения и профилактики не только самих нарушений углеводного обмена, но и наиболее распространенных среди населения в целом и группе СД в частности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

## КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В общей популяции оптимизация анализа факторов риска и подхода к терапии сердечно-сосудистой патологии в развитых странах с 1990-х гг. обуславливает постепенное снижение заболеваемости и смертности при ИБС, включая острый коронарный синдром (ОКС) [2]. В последнее время используемые в лечении больных СД современные фармакотехнологии и общепринятые стандарты позволили улучшить гликемический контроль и ситуацию с сердечно-сосудистой патологией и смертностью как при 1-м, так и 2-м типе СД [3, 4]. Несмотря на это, заболеваемость, потребность в госпитализации и число фатальных исходов, связанных с ССЗ, у больных СД 1-го и 2-го типов превышает примерно в 2 раза соответствующие показатели нормогликемической популяции [5]. Структура смертности больных в России, по данным регистра СД на 2018 г., также не внушает оптимизма. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) явилась лидирующей причиной летального исхода для СД 1-го и 2-го типов в 15,6 и 26,5% соответственно; цереброваскулярные катастрофы – 7,9 и 12,3% соответственно; острые ССЗ – 11,4 и 10,6%, а инфаркт миокарда (ИМ) – 4,0 и 4,6% соответственно [6]. Эта статистика

обусловлена данными, полученными при анализе относительных рисков развития сосудистых событий у больных СД по сравнению с нормогликемическим контролем. По результатам метаанализа 102 проспективных исследований с общим числом участников 530 083 стало ясно, что гипергликемия увеличивает риски наступления СС-событий (ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт и сосудистые смерти) независимо от других факторов (табл. 1) [7].

● **Таблица 1.** Отношение рисков ССЗ у больных сахарным диабетом по сравнению с контролем (корректированные данные с учетом возраста, факта курения, индекса массы тела и систолического артериального давления) [7]

● **Table 1.** CVD risk ratio in patients with diabetes compared with the control group (data adjusted for age, fact of smoking, body mass index and systolic blood pressure) [7]

|                              | п случаев | ОР (95% ДИ)      |
|------------------------------|-----------|------------------|
| ИБС*                         | 26 505    | 2,00 (1,83–2,19) |
| Сердечная смерть             | 11 556    | 2,31 (2,05–2,60) |
| Нефатальный ИМ               | 14 741    | 1,82 (1,64–2,03) |
| Ишемический инсульт          | 3 799     | 2,27 (1,95–2,65) |
| Геморрагический инсульт      | 1 183 4   | 1,56 (1,19–2,05) |
| Неклассифицированный инсульт | 973       | 1,84 (1,59–2,13) |
| Другая сосудистая смерть     | 3 826     | 1,73 (1,51–1,98) |

Более того, имеющиеся на настоящий момент данные позволяют говорить о поражении ССС еще на преддиабетическом этапе, когда уровни глюкозы крови не достигают диабетических значений (нарушенная гликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)). Так, субдиабетическое нарушение углеводного обмена является признанным фактором риска развития макроваскулярных катастроф – миокардиального инфаркта, инсульта и острой сердечной смерти [8, 9]. Концентрация высокочувствительного кардиального тропонина, являющегося признанным маркером острого коронарного синдрома [10], также была достоверно повышена при НТГ и СД и составила 6,4 и 10,8% соответственно по сравнению с 3,7% эугликемических испытуемых [11].

За 10-летний срок исследователи проанализировали взаимосвязь уровня тропонина с исходами ССЗ у пациентов с СД. В 3 исследуемых группах с различными градациями кардиального тропонина в плазме – негативного (<3 нг/л), умеренного (3–14 нг/л) и повышенного (> 14 нг/л) – смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составила 4, 18, и 39% соответственно [12]. У лиц с СД 1-го типа повышенный уровень тропонина являлся независимым предиктором развития почечной недостаточности и сердечно-сосудистых событий, что подтверждает прогностическую значимость показателя при различных нарушениях углеводного обмена – от дисгликемии до явного СД [13].

В настоящий момент не вызывает сомнения взаимосвязь вероятности наступления сердечно-сосудистых событий с гликемическим статусом пациента. Как показали исследователи (GAMI), две трети пациентов с инфарктом миокарда без диагноза СД имели повышенный уровень глюкозы, соответствующий критериям СД или субдиабетической гипергликемии [9]. Безусловно, интерпретация гликемии как СД или НТГ/НГН в случае ОКС не является корректной, а только дает информацию о необходимости проведения ОГТТ для верификации тяжести возможного нарушения углеводного обмена. Как показано в работах, ОГТТ как метод является более информативным для больных ИБС с неустановленными нарушениями обмена глюкозы по сравнению с глюкозой натощак и HbA1c [14]. Подобные результаты были получены у пациентов, поступивших на коронарную ангиографию. Однако необходимо помнить, что при острых коронарных синдромах (ОКС) ОГТТ не следует проводить раньше чем через 4–5 дней для исключения ложноположительных результатов [15]. Это явилось

основанием для рекомендации ESS по назначению ОГТТ больным с ССЗ для ранней диагностики дисгликемических нарушений и самого СД.

Опубликованные на сегодняшний момент данные позволяют проанализировать уровни риска развития ИБС в зависимости не только от наличия СД, но и базовых значений гликемии (табл. 2). Результаты отражают данные 279 290 испытуемых и 14 814 случаев ССЗ [7].

Как следует из приведенных данных, улучшение контроля гликемии у больных с СД способно улучшить кардиоваскулярный прогноз при СД. В дополнение к модификации образа жизни (физическая активность и здоровое питание) гиполипидемическая терапия (статины) и антиагреганты (ацетилсалициловая кислота (АСК) в низких дозах) являются обязательной частью терапевтической стратегии, направленной на важнейшие звенья патогенеза атеросклеротического процесса и его тромботических осложнений. Терапия АСК вызывает, безусловно, наибольший интерес медицинского сообщества. Это связано с тем, что за последние годы в связи с накоплением большого массива информации по применению АСК при СД были пересмотрены ведущие клинические рекомендации.

## АНТИАГРЕГАНТЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Патогенетическим обоснованием для антиагрегантной терапии больных СД с/без установленного ССЗ явились известные уже много лет факты о существующих изменениях тромбоцитов и гемостаза при СД. Прежде всего, эти нарушения выражаются в стабильной активации тромбоцитов у субъектов еще с НТГ или НГН, а также с СД2 нового типа в отсутствие ССЗ [16, 17]. Кроме того, при СД 1-го и 2-го типов изменения тромбоцитов были описаны независимо от наличия ССЗ [18]. Сообщалось об увеличении периферической массы тромбоцитов [19], изменении взаимосвязи между количеством и объемом тромбоцитов и увеличении доли вновь молодых гиперактивных тромбоцитов в периферической крови [16, 20]. Существуют убедительные данные о постоянной активации тромбоцитов при СД. Биосинтез тромбоксана A2 (ТКА2) повышается при СД 1-го и 2-го типов по сравнению с сопоставимыми контролем без СД [17]. Биосинтез ТКА2 из арахидоновой кислоты катализируется активностью циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) после активации тромбоцитов и, в свою очередь, способствует стабильной агрегации и вазоконстрикции [21]. Кроме того, при СД наблюдается снижение синтеза и чувствительности тромбоцитов к эндогенным вазопротективным субстанциям, таким как простагландин и оксид азота, установленным при инсулинорезистентности, по сравнению с контролем [22]. На поверхности активированных тромбоцитов происходит генерация тромбина. Он активирует гемостаз, являясь сильным агонистом тромбоцитов, а также триггером фибрина и формации тромба [23]. Тромбоциты, выделенные от пациентов с СД2, имеют повышенный потенциал генерации тромбина по сравнению с контролем

● **Таблица 2.** Отношение рисков ССЗ в зависимости от значений тощачковой гликемии по сравнению с контролем (корректированные данные с учетом возраста, факта курения, индекса массы тела и систолического артериального давления) [7]

● **Table 2.** CVD risk ratio depending on fasting blood glucose levels compared with the control group (data adjusted for age, fact of smoking, body mass index and systolic blood pressure) [7]

|                  | Уровень глюкозы       | п наблюдений (%) | п случаев ИБС | ОР (95% ДИ)      |
|------------------|-----------------------|------------------|---------------|------------------|
| Установленный СД | ≥7 ммоль/л            | 13 122 (4,7%)    | 1 186         | 2,36 (2,02–2,76) |
|                  | <7 ммоль/л            | 5 807 (2,1%)     | 380           | 1,61 (1,42–1,82) |
| СД не установлен | ≥7 ммоль/л            | 7 240 (2,6%)     | 452           | 1,78 (1,56–2,03) |
|                  | от 6,1 и <7 ммоль/л   | 19 607 (7,0%)    | 1 011         | 1,17 (1,08–1,26) |
|                  | от 5,6 и <6,1 ммоль/л | 32 008 (11,5%)   | 1 631         | 1,11 (1,04–1,18) |
|                  | от 3,9 и <5,6 ммоль/л | 185 590 (66,5%)  | 9 508         | 1,00 (0,95–1,06) |
|                  | <3,9 ммоль/л          | 15 916 (5,7%)    | 646           | 1,07 (0,97–1,18) |

без СД [23]. Кроме того, более плотные фибриновые сгустки и снижение фибринолиза было описано у пациентов с СД 2-го типа, возможно, за счет повышения уровня ингибитора активатора плазминогена-1 и других факторов [22]. В целом эти результаты последовательно демонстрируют постоянную активацию тромбоцитов и их гиперреактивность при СД. Известно, что активированные тромбоциты способствуют развитию атеросклероза и его тромботических осложнений [22]. Различные механизмы могут способствовать активации тромбоцитов при СД: гипергликемии после приема пищи, гиперинсулинемии, воспалению, сопутствующим заболеваниям, таким как ожирение, а также усилению перекисного окисления липидов, приводящему к неферментативному образованию F2-изопростанов, которые обладают способностью действовать как агонисты рецептора TXA2 [22, 24–26]. Следует отметить, что описанные изменения тромбоцитов у пациентов с СД сохраняются и на фоне хорошего гликемического контроля [19, 20]. Это подтверждает необходимость антиагрегантной терапии больных препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК), в том числе и при достижении целевых значений показателей углеводного обмена.

АСК необратимо ингибирует активность ЦОГ-1 и зависимую от ТКА2 агрегацию тромбоцитов [22]. При вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий у больных СД преимущественно низкие дозы АСК (75–160 мг) являются доказательно обоснованными и остаются широко рекомендованными при отсутствии противопоказаний [27]. Ситуация в случае первичной профилактики (то есть у больных СД без установленного ССЗ) в последние годы в научных кругах вызывает бурные дискуссии. Прежде всего, речь идет о наиболее важном для практикующего врача при назначении препарата отношении потенциальной кардиопротективной пользы и риска кровотечений.

В 2009 г. был опубликован метаанализ клинических исследований по первичной профилактике у больных СД, включая 95 000 человек с низким риском ССЗ [27]. Результаты свидетельствовали о 12%-ном сокращении числа сердечно-сосудистых событий на фоне терапии АСК, но это сопровождалось увеличением геморрагических осложнений, что ставило под сомнение ценность АСК. С тех пор дальнейшие исследования сообщали об аналогичном или близком к такому кардиопротективном эффекте препарата, но риск серьезных кровотечений сохранялся повышенным во всех работах [28]. При анализе в гендерных группах АСК показала одинаковые геморрагические риски и у мужчин, и женщин и аналогичное 12%-ное снижение случаев развития сердечно-сосудистых событий в обеих группах, выразившееся снижением риска ишемического инсульта у женщин и ИМ у мужчин [27]. Недавние крупные исследования у больных СД с умеренным сердечно-сосудистым риском не показали приемлемого отношения пользы/риска АСК и не смогли рекомендовать препарат для первичной профилактики [29]. В исследовании ASCEND были рандомизированы 15 480 пациентов с СД без истории ССЗ,

которые получали кишечнорастворимую форму АСК в дозе 100 мг/сут или плацебо [30]. Была показана эффективность препарата в отношении сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемия или смерть от любой причины) у 658 пациентов (8,5%) в группе аспирина по сравнению с 743 (9,6%) на плацебо (коэффициент соотношения 0,88, 95% ДИ 0,79–0,97;  $p = 0,01$ ). Эти результаты явились достоверными, несмотря на то, что 83% пациентов находились в группе низкого и среднего СС-риска, следовательно, терапия АСК им не была показана ввиду низкой вероятности развития ССЗ [30], то есть эти данные фактически не затрагивают больных с высоким и очень высоким риском. Очевидно, что именно у этой категории больных (10-летний риск ССЗ более 10%) эффект кишечнорастворимой АСК должен показать еще большую протективность.

Кровотечения были зафиксированы у 314 (4,1%) пациентов на АСК против 245 (3,2%) на плацебо (коэффициент соотношения 1,29, 95% ДИ 1,09–1,52;  $p = 0,003$ ). Не было достоверных различий в фатальных или внутричерепных кровотечениях, и значительная часть (25%) основных кровотечений была в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта. Масштабный метаанализ с участием 142 485 пациентов, которые были рандомизированы на гастропротекторные препараты, включая ингибиторы протонной помпы (ИПП), показал снижение вероятности кровотечений ЖКТ на 60%. То есть прием хорошо известных, безопасных и дешевых препаратов ИПП обеспечивает существенную защиту верхних отделов желудочно-кишечного тракта от кровотечения с коэффициентом риска 0,20 [31]. Возвращаясь к исследованию ASCEND, следует заметить, что только одна четверть пациентов получала ИПП. Более широкое использование этих препаратов совместно с антиагрегантами поможет получить максимальный эффект первичной профилактики препаратами АСК, особенно у больных, имеющих высокий СС-риск.

Крайне интересные результаты по анализу СС-рисков и эффективности АСК были получены в исследовании с участием 65 231 человека в возрасте от 40 до 79 лет без установленного ССЗ. Категории 10-летнего риска рассчитывались по упрощенной Фрамингемской шкале. Распределение участников по группам риска выявило существенный сдвиг в сторону высокого СС риска больных СД по сравнению с нормогликемическими испытуемыми (табл. 3) [32].

● **Таблица 3.** Распределение больных СД и нормогликемических пациентов по группам риска ССЗ

● **Table 3.** Distribution of patients with diabetes and normoglycemic patients by CVD risk groups

|               | Низкий риск<br>(n = 8231) | Средний риск<br>(n = 12 409) | Высокий риск<br>(n = 44 591) |
|---------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Нормогликемия | 8202 (99,6)               | 12 035 (97,0)                | 32 581 (73,1)                |
| СД            | 29 (0,4)                  | 374 (3,0)                    | 12 010 (26,9)                |



Стратификация по СС-рисуку показала, что в группу с низким риском вошли всего 0,4% больных СД, остальные 99,7 составили нормогликемические испытуемые. В группе среднего риска количество исследуемых с СД составило 3%, а в группе высокого – увеличилось до 26,9%. Таким образом, в группу высокого риска попали 12 010 больных СД по сравнению с 29 и 374 из групп низкого и среднего риска соответственно, что позволяет оценить реальные масштабы вероятности наступления СС-событий в популяции больных СД. Были получены данные, касающиеся использования низких доз АСК в течение среднего периода наблюдения в 11,3 года. В этом исследовании скорректированное отношение рисков кардиоваскулярной смерти в группе АСК по сравнению с контролем составило 0,86; 95% ДИ, 0,68–1,10. Наибольшую эффективность показал препарат при гендерном анализе. Так, у женщин отношение рисков в группах «АСК/контроль» показало значение 0,72 (95% ДИ, 0,51–1,02). Похожие результаты были получены при анализе групп высокого риска с возрастом участников от 50 до 69 и от 50 до 59 лет [32].

При анализе результатов длительной (более 11 лет) терапии препаратами АСК в старшей возрастной группе (возраст >65 лет) прием препарата пациентами с нормальными значениями индекса массы тела не менее 3 раз в неделю был ассоциирован с достоверным снижением риска смерти от всех причин (ОР 0,82; 95%CI, 0,78–0,85;

$p < 0,01$ ) [33]. Еще более убедительные данные о снижении летальных исходов от всех причин (ОР 0,60: 95% ДИ от 0,47 до 0,76;  $p < 0,001$ ) в общей популяции были получены исследователями, причем протективный эффект АСК в этой работе не был связан с наличием СД (ОР 1,42;  $p < 0,001$ ) [34].

Доступные за последние 8 лет клинические рекомендации по профилактике ИБС препаратами АСК у больных СД в своем большинстве учитывали возраст больного, уровень АД, значение 10-летнего риска ССЗ и некоторые другие факторы (табл. 4).

Используемые в этих руководствах подходы носят гетерогенный характер и не охватывали многие, часто сопутствующие СД факторы риска кардиоваскулярной патологии. Это существенно затрудняло принятие решения о назначении антиагрегантов.

Действительно, для популяции больных СД оценка кардиоваскулярного риска для последующей стратификации часто затруднена ввиду многообразия проявлений заболевания и его осложнений, а также специфичности факторов, являющихся независимыми предикторами ССЗ. Только анализ сердечно-сосудистого риска у конкретного пациента позволит выбрать оптимальный способ профилактики. Таким образом, для практического здравоохранения важнейшей задачей является разработка единых стратификационных критериев степени риска развития

● **Таблица 4.** Обзор ранее утвержденных клинических рекомендаций Европы и США по первичной профилактике у больных СД препаратами АСК

● **Table 4.** Review of previously approved European and USA clinical guidelines on the use of ASA in the primary prevention of CVD in patients with diabetes

| Организация                                                                                                                                                                | Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Американский колледж кардиологов/Американская ассоциация изучения заболеваний сердца (American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA, 2019) [35])      | Низкие дозы АСК (75–100 мг/сут) могут быть назначены для первичной профилактики в возрасте от 40 до 70 лет больным с высоким риском ССЗ при отсутствии повышенного риска кровотечений                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Американская ассоциация изучения заболеваний сердца/Американская диабетическая ассоциация (American Heart Association/ American Diabetes Association (AHA/ADA, 2019) [22]) | Можно рассмотреть терапию АСК (75–162 мг/день) в качестве стратегии первичной профилактики у людей с диабетом, которые имеют повышенный сердечно-сосудистый риск, после обсуждения с пациентом преимуществ по сравнению с повышенным риском кровотечения                                                                                                                                                                                                                                           |
| Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association (ADA, 2018) [36])                                                                                     | Терапия АСК (75–162 мг/сут) рассматривается в качестве первичной профилактики у пациентов с СД при увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний после анализа риска кровотечений. Включает как мужчин, так и женщин в возрасте 50 лет с СД и хотя бы одним важным фактором риска (семейная история ССЗ, гипертония, дислипидемия, курение или хроническое заболевание почек/альбуминурия), у которых нет повышенного риска кровотечения (например, пожилой возраст, анемия, заболевание почек) |
| Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association (ADA, 2013) [37])                                                                                     | Терапия АСК (75–162 мг/сут) рассматривается в качестве первичной профилактики у пациентов с СД типа 1 или типа 2 при увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний (10-летний риск > 10%). В целевую группу входит большинство мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет, у которых есть как минимум один дополнительный фактор риска (семейная история ССЗ, гипертония, курение, дислипидемия или альбуминурия)                                                                              |
| Европейское кардиологическое общество (European Society of Cardiology (ESC, 2012) [38])                                                                                    | Антитромбоцитарная терапия АСК может быть использована у пациентов с гипертонической болезнью без истории ССЗ при сниженной функции почек или высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Антитромбоцитарная терапия не рекомендуется для людей с диабетом, у которых нет клинических признаков атеросклеротической болезни                                                                                                                                                                    |
| Американский колледж терапевтов (American College of Chest Physicians (ACCP, 2012) [39])                                                                                   | Больным СД в возрасте ≥50 лет без симптоматики ССЗ показана низкая доза АСК 75–100 мг в день                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

поражения сердца и сосудов у больных СД, что позволит увеличить превентивность терапии и персонализировать терапевтические подходы.

На сегодняшний день проведенный метаанализ подтвердил достоверное влияние многих факторов, важных для развития ССЗ при СД [7]. Высокий относительный риск сосудистого заболевания в целом был выше у женщин, в частности в молодом возрасте. Как относительные, так и абсолютные уровни риска были выше у лиц с большим стажем СД и микрососудистыми осложнениями, включая ХБП, протеинурию или ретинопатию. Очень интересная информация была получена шведским национальным регистром СД о распространенности ССЗ и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 1-го и 2-го типов [3, 4]. 27 195 пациентов с СД 1-го типа были стратифицированы по возрасту и полу. Раннее начало в возрасте от 1 до 10 лет было связано с коэффициентом риска 7,38 для СС-смертности; 30,95 – для острого инфаркта миокарда (ИМ) и 12,9 – для сердечной недостаточности (СН). Дебют СД 1-го типа в возрасте от 26 до 30 лет был ассоциирован с СС-смертностью, ИМ и СН – 3,64; 5,77; 5,07 соответственно. Начало СД 1-го типа в возрасте 1–10 лет привело к потере 17,7 лет жизни у женщин и 14,2 лет у мужчин. Для больных СД 2-го типа огромная выборка из 435 369 пациентов сравнивалась с контролем в течение 4,6 лет. Смертность от ССЗ была 17,15/1000 пациентов в год для СД2 и 12,86/1000 пациентов в год для контроля. В этой группе возраст выявления СД, гликемический контроль и почечные осложнения были основными детерминантами исхода. Хотя СД 1-го типа встречается гораздо реже, чем СД 2-го типа, эти результаты подтверждают существенное снижение продолжительности жизни при СД обоих типов, а особенно удручающе выглядит статистика в отношении молодых больных вообще и молодых женщин с СД 1-го типа в частности, подчеркивая необходимость таргетированной коррекции факторов риска в этих группах.

Таким образом, на основании проведенных исследований для больных СД была предложена стратификация факторов риска с целью формирования групп для первичной профилактики ССЗ.

## СТРАТИФИКАЦИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА БОЛЬНЫХ СД

Как отмечено группой европейских экспертов, больной СД с имеющимся ССЗ или комбинацией СД с поражением органа-мишени, таким как протеинурия или почечная недостаточность (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ)  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), имеет очень высокий риск (10-летний риск смерти от ССЗ  $>10\%$ ). Пациенты с СД с тремя или более основными факторами риска или с продолжительностью СД  $>20$  лет тоже подвергаются очень высокому риску. Кроме того, СД 1-го типа в возрасте 40 лет с ранним началом (в возрасте 1–10 лет), особенно у женщин, также ассоциируется с очень высоким риском ССЗ. Большинство других больных СД имеют высокий риск (10-летний риск смерти от ССЗ 5–10%). Исключение

составляют молодые пациенты (в возрасте до 35 лет) со стажем СД 1-го типа  $<10$  лет и больные с СД 2-го типа в возрасте  $<50$  лет и стажем  $<10$  лет без основных факторов риска. Такие пациенты должны быть включены в группу умеренного риска. Примечательным, но не новым является факт, что больные СД женского пола лишены характерной для общей популяции гендерной протекции в отношении развития ССЗ [27].

● **Таблица 5.** Оценка кардиоваскулярного риска больных СД (ESC и EASD, 2019) [27]

● **Table 5.** Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes (ESC and EASD, 2019) [27]

| Степень риска      | Факторы риска                                                                                                                                                                                   |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Очень высокий риск | Больные СД с установленной кардиоваскулярной патологией или поражением органов-мишеней – 1 или имеющие не менее 3 основных факторов риска – 2 или ранний дебют СД 1-го типа со стажем $>20$ лет |
| Высокий риск       | Больные СД со стажем $>10$ лет без поражения органов-мишеней – 1, но имеющие любой основной фактор риска – 2                                                                                    |
| Умеренный риск     | Молодые пациенты (СД 1-го типа в возрасте $<35$ лет или СД 2-го типа в возрасте $<50$ лет), имеющие стаж диабета $<10$ лет, без основных факторов риска – 2                                     |

Примечание. 1 – установленная протеинурия, ХБП (СКФ  $>30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), гипертрофия левого желудочка или ретинопатия; 2 – возраст, АГ, дислипидемия, курение, ожирение.

Простые и понятные критерии оценки, разработанные в 2019 г. на основании ставших доступными за последние годы результатов клинических исследований, безусловно, облегчают медицинскому сообществу задачу мультифакторного анализа степени СС-риска (табл. 5).

Принятые Европейским обществом кардиологов (ESC) совместно с Европейской ассоциацией изучения диабета (EASD) клинические рекомендации 2019 г. по применению АСК базируются на метаанализах с высокой степенью доказательности. Они рекомендуют использовать низкие дозы препарата у больных СД при «высоком» и «очень высоком» СС-риске и при отсутствии явных противопоказаний (табл. 6) [27]. Как указано экспертами, АСК

● **Таблица 6.** Оценка кардиоваскулярного риска больных СД (ESC и EASD, 2019) [27]

● **Table 6.** Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes (ESC and EASD, 2019) [27]

| Рекомендации Европейского кардиологического общества (ESC) и Европейской ассоциации изучения диабета (EASD), 2019 г.                                                                     | Уровень доказательности |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| У пациентов с СД высокого/очень высокого риска <sup>1</sup> АСК в дозе 75–100 мг/сут рекомендуется в качестве первичной профилактики при отсутствии четких противопоказаний <sup>2</sup> | A                       |
| У пациентов с СД с умеренным риском <sup>1</sup> АСК для первичной профилактики не рекомендуется                                                                                         | B                       |
| При использовании низких доз АСК для предотвращения желудочно-кишечного кровотечения рекомендуется использование ИПП                                                                     | A                       |

<sup>1</sup> См. табл. 5. <sup>2</sup> Гастроинтестинальные кровотечения, пептическая язва последние 6 месяцев, нарушение функции печени, аллергия на препарат.

не рекомендована пациентам с СД при «умеренном» сердечно-сосудистом риске (табл. 6). Кроме того, во внимание следует принимать и полученные в результате дополнительных исследований данные, которые могут модифицировать риск из «умеренного» в «высокий» (табл. 5). Такими модификаторами могут являться: атеросклеротическое поражение сонных или бедренных артерий, выявленное с помощью УЗИ/КТ/МРТ; увеличенный >100 кальциевый индекс коронарных артерий, а также результаты коронарной ангиографии или методов функциональной визуализации для скрининга ИБС.

Действующие Американские и Европейские рекомендации 2018–2019 г. по антиагрегантной терапии больных сахарным диабетом подтверждают обоснованность использования АСК для первичной профилактики кардиоваскулярной патологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная унифицированная система анализа риска кардиоваскулярных заболеваний у больных сахарным диабетом реализована на сегодняшний день в европейских клинических рекомендациях 2019 г. Это сделало доступным для клиницистов использование малых доз АСК (в комбинации с ингибиторами протонной помпы) как одного из важнейших методов первичной профилактики. Такие современные подходы, безусловно, позволят улучшить статистику сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в популяции больных сахарным диабетом.



Поступила / Received: 02.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 16.03.2020

Принята в печать / Accepted: 18.03.2020

## Список литературы / References

- Williams R. (ed.) *IDF Diabetes Atlas Committee*. 9<sup>th</sup> ed. 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html>.
- Harding J.L., Pavkov M.E., Magliano D.J., Shaw J.E., Gregg E.W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62:3–16. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-018-4711-2>.
- Rawshani A., Rawshani A., Sattar N., Franzen S., McGuire D.K., Eliasson B. et al. Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(16):1900–1912. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037454.
- Rawshani A., Rawshani A., Franzen S., Sattar N., Eliasson B., Svensson A.M. et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379:633–644. doi: 10.1056/NEJMoa1800256.
- Rawshani A., Rawshani A., Franzen S., Eliasson B., Svensson A.M., Miftaraj M. et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376:1407–1418. doi: 10.1056/nejmoa1608664.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(52-2):4–61. Режим доступа: <https://dia-endojournals.ru/dia/issue/view/1100>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2019;22(52-2):4–61. (In Russ.) Available at: <https://dia-endojournals.ru/dia/issue/view/1100>.
- Emerging Risk Factors Collaboration. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S. 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.
- DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol*. 2011;108(3 Suppl):3B–24B. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.013.
- Yde N., Mellbin L. Glucose perturbations and cardiovascular risk: challenges and opportunities. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2012;9(3):170–176. doi: 10.1177/1479164112451581.
- Ingiss R., Cairns C., Christ M., Hausfater P., Lindahl B., Mair J. et al. Cardiac troponin: a critical review of the case for point-of-care testing in the ED. *Am J Emerg Med*. 2012;30(8):1639–1649. doi: 10.1016/j.ajem.2012.03.004.
- Selvin E., Lazo M., Chen Y., Shen L., Rubin J., McEvoy J.W. et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation*. 2014;130(16):1374–1382. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010815.
- Hendriks S.H., van Dijk P.R., van Hateren K.J., van Pelt J.L., Groenier K.H., Bilo H.J., Bakker S.J., Landman G.W., Kleefstra N. High-sensitive troponin T is associated with all-cause and cardiovascular mortality in stable outpatients with type 2 diabetes (ZODIAC-37). *Am Heart J*. 2016;174:43–50. doi: 10.1016/j.ahj.2015.12.015.
- Galsgaard J., Persson F., Hansen T.W., Jorsal A., Tarnow L., Parving H.H., Rossing P. Plasma high-sensitivity troponin T predicts end-stage renal disease and cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2017;92(5):1242–1248. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.018.
- Gyberg V., De Bacquer D., Kotseva K., De Backer G., Schnell O., Sundvall J., Tuomilehto J., Wood D., Ryde' n L.; EUROASPIRE IV Investigators. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV – a survey from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1171–1177. doi: 10.1093/eurheartj/ehv008.
- Opie L.H. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. *Circulation*. 2008;117(17):2172–2177. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.780999.
- Zaccardi F., Rocca B., Pitocco D., Tanese L., Rizzi A., Ghirlanda G. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(4):402–410. doi: 10.1002/dmrr.2625.
- Santilli F., Zaccardi F., Liani R., Petrucci G., Simeone P., Pitocco D. et al. In Vivo Thromboxane-Dependent Platelet Activation is Persistently Enhanced in Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;36(2):e3232. doi: 10.1002/dmrr.3232.
- Zaccardi F., Rizzi A., Petrucci G., Ciuffardini F., Tanese L., Pagliaccia F. et al. In Vivo Platelet Activation and Aspirin Responsiveness in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(2):503–509. doi: 10.2337/db15-0936.
- Zaccardi F., Rocca B., Rizzi A., Ciminello A., Teofilii L., Ghirlanda G. et al. Platelet indices and glucose control in type 1 and type 2 diabetes mellitus: A case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(10):902–909. doi: 10.1016/j.numecd.2017.06.016.
- Rocca B., Santilli F., Pitocco D., Mucci L., Petrucci G., Vitacolonna E. et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost*. 2012;10(7):1220–1230. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04723.x.
- Patrino C., Rocca B. Measurement of Thromboxane Biosynthesis in Health and Disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:1244. doi: 10.3389/fphar.2019.01244.
- Rocca B., Patrino C. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus: A new perspective. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;160:108008. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108008.
- Ten Cate H., Hemker H.C. Thrombin Generation and Atherothrombosis: What Does the Evidence Indicate? *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8): pii: e003553. doi: 10.1161/JAHA.116.003553.
- Spectre G., Mobarrez F., Stalesen R., Ostenson C.G., Varon D., Wallen H. et al. Meal intake increases circulating procoagulant microparticles in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Platelets*. 2019;30(3):348–355. doi: 10.1080/09537104.2018.1445837.
- Spectre G., Ostenson C.G., Li N., Hjendahl P. Postprandial platelet activation is related to postprandial plasma insulin rather than glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2012;61(9):2380–2384. doi: 10.2337/db11-1806.

26. Petrucci G., Zaccardi F., Giarretta A., Cavalca V., Capristo E., Cardillo C. et al. Obesity is associated with impaired responsiveness to once-daily low-dose aspirin and in vivo platelet activation. *J Thromb aemost.* 2019;17(6):885–895. doi: 10.1111/jth.14445.
27. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal.* 2020;41(2):255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
28. Saito Y., Okada S., Ogawa H., Soejima H., Sakuma M., Nakayama M., Doi N., Jinnouchi H., Waki M., Masuda I., Morimoto T. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Circulation.* 2017;135(7):659–670. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025760.
29. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B. et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10152):1036–1046. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
30. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L., Mafham M., Wallendszus K., Stevens W., Buck G., Barton J. et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1529–1539. doi: 10.1056/NEJMoa1804988.
31. Scally B., Emberson J.R., Spata E., Reith C., Davies K., Halls H. et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(4):231–241. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2.
32. Fernandez-Jimenez R., Wang T.J., Fuster V., Blot W.J. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Use Patterns and Impact Across Race and Ethnicity in the Southern Community Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(24):e013404. doi: 10.1161/JAHA.119.013404.
33. Loomans-Kropp H.A., Pinsky P., Cao Y., Chan A.T., Umar A. Association of Aspirin Use With Mortality Risk Among Older Adult Participants in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *JAMA Network Open.* 2019;2(12):e1916729. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16729.
34. Zhao Y., Jeyaraman K., Burgess P., Connors C., Guthridge S., Maple-Brown L., Falhammar H. All-cause mortality following low-dose aspirin treatment for patients with high cardiovascular risk in remote Australian Aboriginal communities: an observational study. *BMJ Open.* 2020;10(1):e030034. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030034.
35. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease March 2019. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;74(10):e177–e232. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.010.
36. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl. 1):1–2. doi: 10.2337/dc18-Sint01.
37. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2013. *Diabetes Care.* 2013;36(Suppl. 1): 11–66. doi: 10.2337/dc13-S011.
38. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635–1701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.
39. Vandvik P.O., Lincoff A.M., Gore J.M., Gutterman D.D., Sonnenberg F.A. et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):637–668. doi: 10.1378/chest.11-2306.

#### Информация об авторах:

**Новиков Владимир Иванович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28; e-mail: endo@smolgm.ru

**Новиков Кирилл Юрьевич**, ассистент кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28; e-mail: k\_nov@mail.ru

#### Information about the authors:

**Vladimir I. Novikov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Smolensk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28, Krupskoy St., Smolensk, 214019, Russia; e-mail: endo@smolgm.ru

**Kirill Yu. Novikov**, Teaching Assistant, Chair for Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Smolensk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28, Krupskoy St., Smolensk, 214019, Russia; e-mail: k\_nov@mail.ru