

# Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений

АНО «Национальное общество атеросклероза», Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», АНО «Национальная лига кардиогенетики», Российское кардиологическое общество

## Президиум совета экспертов

И. В. Сергиенко, М. В. Шестакова, С. А. Бойцов

## Совет экспертов

А. С. Аметов (Москва), М. Б. Анциферов (Москва), В. В. Кухарчук (Москва), Д. А. Затеищиков (Москва), М. В. Ежов (Москва), В. С. Гуревич (Москва), А. С. Галявич (Казань), М. И. Воевода (Новосибирск), Д. В. Дупляков (Самара), О. Л. Барбараш (Кемерово), Ю. Ш. Халимов (Санкт-Петербург), Г. П. Арутюнов (Москва), Ю. А. Карпов (Москва), М. Г. Бубнова (Москва), Л. Ю. Дроздова (Москва), Н. А. Соничева (Мадрид), А. А. Аншелес (Москва), И. В. Самородская (Москва), Н. А. Козиолова (Пермь), О. М. Драпкина (Москва)

## Абстракт

*В заключении совета экспертов демонстрируется актуальность введения новой категории риска сердечно-сосудистых осложнений – экстремальной категории риска. Приводятся исследования, на основании которых выделена данная категория риска. К экстремальной категории риска можно отнести следующую категорию больных: сочетание клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, вызванного атеросклерозом, с сахарным диабетом 2 типа и/или семейной гиперхолестеринемией, сердечно-сосудистое осложнение у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием, вызванным атеросклерозом, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП  $\leq 1.5$  ммоль/л. В заключении совета экспертов описывается тактика ведения таких больных, с акцентом не только на необходимость достижения целевого уровня ХС ЛНП, АД и гликированного гемоглобина, но и на использовании препаратов, доказавших свою эффективность в снижении сердечно-сосудистого риска.*

**Ключевые слова:** экстремальный риск, стратификация сердечно-сосудистого риска, сахарный диабет 2 типа, прогрессирование атеросклероза.

## Extreme risk category in the stratification of cardiovascular complications.

### Advisory board consensus

#### Expert Committee Presidium

I. Sergienko, M. Shestakova, S. Boystov

#### Expert Committee

A. Ametov (Moscow), M. Antsiferov (Moscow), V. Kukharchuk (Moscow), D. Zateyschikov (Moscow), M. Ezhov (Moscow), V. Gurevich (Moscow), A. Galyavich (Kazan), M. Voevoda (Novosibirsk), D. Duplyakov (Samara), O. Barbarash (Kemerovo), Yu. Khalimov (St. Petersburg), G. Arutyunov (Moscow), Yu. Karpov (Moscow), M. Bubnova (Moscow), L. Drozdova (Moscow), N. Sonicheva-Paterson (Spain), A. Ansheles (Moscow), I. Samorodskaya (Moscow), N. Koziołova (Perm), O. Drapkina (Moscow)

**Abstract**

The conclusion of the advisory board demonstrates the necessity of introducing a new risk category for cardiovascular complications: the extreme risk category. The article presents the analysis of the studies that were the basis for the introduction of this risk category. The following patients groups may be classified as an extreme risk category: combination of clinically significant atherosclerotic cardiovascular disease with diabetes mellitus type 2; atherosclerotic cardiovascular disease with cardiovascular complications occurred despite adequate lipid lowering therapy and/or achieved LDL cholesterol level  $\leq 1.5$  mmol/l. Management of extreme risk patients is discussed, that includes not only requirements of achievement of LDL cholesterol, blood pressure and HbA1c target levels, but also using of drugs with proved effectiveness in reducing cardiovascular risk.

**Keywords:** extreme risk, cardiovascular risk stratification, type 2 diabetes, progression of atherosclerosis.

**Введение**

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) намного опережает смертность от инфекционных и онкологических болезней. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 г. от ССЗ во всем мире умерло 17,5 млн человек, что составило 31% от всей мировой смертности. Из этого числа 7,4 млн (42%) умерли от ишемической болезни сердца (ИБС), 6,7 млн (38%) – от инсульта. По подсчетам ВОЗ, к 2030 г. от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно будут умирать около 23,6 млн человек. Ежегодная общая смертность населения составляет, по разным данным, 1,2–2,4%, при этом сердечно-сосудистая смертность (ССС) – 0,6–1,4%, частота нефатального ИМ – от 0,6 (по данным исследования RITA-2) до 2,7% (по данным COURAGE). При этом у больных очень высокого риска ежегодная смертность увеличивается до 3,8%, в то время как у больных с гемодинамически незначимым атеросклерозом коронарных артерий смертность находится на уровне 0,63% (данные регистра REACH). ССЗ – ведущая причина смерти населения в РФ, с вкладом в общую смертность 57%. ССЗ – также наиболее частая причина госпитализаций и потерь трудоспособности населения РФ. Экономический ущерб от ССЗ в РФ составляет порядка 3% внутреннего валового продукта страны. Кривая смертности от ССЗ в РФ имеет волнообразную форму – с 1991 по 1994 г. она возрастала с 621 до 836 случаев на 100 тыс. населения, затем отмечался спад до 747 случаев в 1998 г., после чего смертность снова возрастала до 927 случаев в 2003 г. С этого момента и по настоящее время отмечается относительно устойчивая тенденция к снижению смертности от ССЗ, которая в 2013 г. составила 698,1 случая, в 2014 г. – 653,7 случая на 100 тыс. населения. Однако эти показатели по-прежнему являются одними из самых высоких в мире, превышая аналогичные значения в развитых странах в 4–6 раз [1].

Поэтому важным моментом является индивидуализация подходов к коррекции факторов риска

в зависимости от тяжести течения заболевания. В связи с этим, целесообразно ввести пятую категорию риска, что позволит обосновать и проводить максимально интенсивное лечение с использованием препаратов, доказавших свое влияние не только на достижение тех или иных параметров и показателей, но и значительно снижающих риск сердечно-сосудистых осложнений. Предлагается назвать такую группу – группа экстремального риска. Таким образом, пациентов можно будет разделить на пять категорий риска – низкий, умеренный, высокий, очень высокий и экстремальный.

**Обоснование введения категории экстремального риска**

Как известно, категория очень высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний включает достаточно обширную категорию пациентов, среди которых имеются пациенты с наличием нескольких патологий, каждая из которых попадает под данную категорию [2]. Несомненно, что их сочетание значительно увеличивает риск развития осложнений. Это диктует необходимость выделения дополнительной категории, которую предлагается определить как группу экстремального риска. Это позволит ввести более жесткие требования к контролю факторов риска у этих пациентов, что должно положительно повлиять на частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертность в этой наиболее тяжелой категории.

Действительно, в настоящее время к очень высокой категории риска можно отнести как пациента с ИБС, так и больного, у которого имеется сочетание ИБС с сахарным диабетом (СД) 2 типа и с недостаточностью кровообращения. Однако, сердечно-сосудистый риск во втором случае, несомненно, значительно выше. В частности, сочетание СД 2 с сердечно-сосудистым заболеванием значительно ухудшает прогноз. В связи с этим в последнее время в лечении СД 2 происходит переход от «глюкоцентрического» подхода к более глобальной тактике, ставящей основной целью снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений [3]. Приобретают

важность не столько абсолютные уровни глюкозы плазмы натощак и уровня HbA1c, сколько безопасность используемых в конкретном случае препаратов и их способность снижать частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Этот подход подобен тому, что был ранее предложен для борьбы с гипертонической болезнью – важен не столько собственно гипотензивный эффект терапии, сколько ее влияние на сердечно-сосудистые риски [4]. В 2017 г Национальным обществом по изучению атеросклероза (НОА) предложены более жесткие целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). У больных очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП должен быть 1,5 ммоль/л или ниже [2]. Этот уровень ХС ЛНП также может быть одним из целевых показателей терапии и у больных экстремального риска.

Официально категория экстремального риска была выделена в рекомендациях 2017 г Американской ассоциацией клинических эндокринологов и американским колледжем эндокринологов (ААСЕ) [5]. В этих рекомендациях к категории экстремального риска относят пациентов со следующими состояниями:

- Прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вызванных атеросклерозом, включая нестабильную стенокардию у пациентов с уровнем ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л.
- Клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание у пациентов с СД, ХБП 3–4 ст. или с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (геСГХС).
- Развитие сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин моложе 55 лет или женщин моложе 65 лет.

В табл. 1 представлена предлагаемая в данных рекомендациях градация категорий риска и тактика лечения.

Как следует из табл. 1, определение категорий риска несколько отличается от такового, представленного в рекомендациях Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) 2017 г. С учетом имеющихся российских рекомендаций по коррекции нарушений липидного обмена и на основании ряда клинических исследований, описанных ниже, целесообразно следующее определение экстремального риска для российской популяции:

**Таблица 1.** Категории ССЗ, вызванных атеросклерозом и целевые уровни липидов крови [5]

Категории риска	Определение	Целевые уровни, мг/дл		
		ХС ЛНП	ХС не-ЛВП	апоВ
Экстремальный	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вызванных атеросклерозом, включая нестабильную стенокардию у пациентов с уровнем ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л</li> <li>– Клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание у пациентов с СД, ХБП 3–4 ст. или с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (геСГХС)</li> <li>– Развитие сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин моложе 55 лет или женщин моложе 65 лет</li> </ul>	< 55	< 80	< 70
Очень высокий	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Госпитализация по поводу ОКС в анамнезе</li> <li>– Атеросклероз коронарных или сонных артерий с 10-летним риском &gt;20%</li> <li>– СД или ХБП 3–4 ст с одним или более факторов риска (ФР)</li> <li>– геСГХС</li> </ul>	< 70	< 100	< 80
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ≥2 ФР и 10-летний риск 10–20%</li> <li>– СД или ХБП 3–4 ст. без других ФР</li> </ul>	< 100	< 130	< 90
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ≤ 2 ФР и 10-летний риск &lt; 10%</li> </ul>	< 100	< 130	< 90
Низкий	– нет ФР	< 130	< 160	–

Примечание: ЛНП – липопротеины низкой плотности, ЛВП – липопротеины высокой плотности, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, геСГХС гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, ОКС – острый коронарный синдром, ФР – факторы риска.

**Экстремальный риск:**

Сочетание клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, вызванного атеросклерозом, с СД 2 и/или СГХС

Сердечно-сосудистое осложнение у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием, вызванным атеросклерозом, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП  $\leq 1,5$  ммоль/л

При этом к сердечно-сосудистым заболеваниям, вызванным атеросклерозом, следует относить ишемическую болезнь сердца, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, ишемию нижних конечностей. Таким образом, с введением категории экстремального риска, классификация категорий риска сердечно-сосудистых осложнений приобретает следующий вид, табл. 2.

Как видно из таблицы, у пациентов экстремального риска требуется достигать целевого уровня ХС ЛНП  $\leq 1,5$  ммоль/л. Однако имеются основания полагать, что целевой уровень ХС ЛНП  $\leq 1,3$  ммоль/л будет более оптимальным. В настоящий момент до-

казательная база по более низкому целевому уровню ХС ЛНП только формируется, что не позволяет рекомендовать его в качестве обязательного.

С целью облегчения работы врачей целесообразно разработать электронное приложение для мобильных устройств, в котором после заполнения врачом соответствующих полей будет показана категория риска, выданы целевые уровни ХС ЛНП и описана терапевтическая тактика.

Помимо изменения тактики лечения данных больных, выделение группы экстремального риска возможно позволит повлиять на льготное лекарственное обеспечение пациентов, которые войдут в эту группу.

**Тактика лечения пациентов экстремального риска**

У пациентов данной группы обязательна коррекция факторов риска: артериальной гипертензии, гиподинамии, абдоминального ожирения, отказ от курения, использование Средиземноморской или Нордической диеты. Рекомендуется контроль уровня Лп(а), целевой уровень НбА1с составляет  $< 7\%$ .

**Таблица 2.** Категории сердечно-сосудистого риска с учетом категории экстремального риска

Риск	Определение	ЦУ ХС ЛНП (ммоль/л)
Экстремальный	Сочетание клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания <sup>1</sup> , вызванного атеросклерозом, с СД 2 и/или СГХС Сердечно-сосудистое осложнение <sup>2</sup> у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием, вызванным атеросклерозом, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию <sup>3</sup> и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,5$ ммоль/л	$\leq 1,5$ , оптимально $\leq 1,3$
Очень высокий	Зарегистрированное ССЗ. Наличие в анамнезе ИБС, ИМ, ОКС, ишемического инсульта, Наличие значимой (стеноз $\geq 50\%$ ) или осложненной АСБ любой локализации СД с поражением органов-мишеней, или с одним из ФР ХБП с СКФ $< 30$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) 10-летний риск SCORE $\geq 10\%$	$\leq 1,5$
Высокий	Выраженный ФР, например, уровень ОХС $> 8$ ммоль/л, Большинство других пациентов с СД Умеренная ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), 10-летний риск SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$	$\leq 2,5$
Умеренный	10-летний риск SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$	$\leq 3,0$
Низкий	10-летний риск SCORE $< 1\%$	

Примечание: ЦУ ХС ЛНП – целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности; ОКС – острый коронарный синдром, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ИБС ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ФР – фактор риска, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

<sup>1</sup> ИБС: стенокардия 3–4 ФК, нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ЧКВ, операция КШ, ангиопластика сонных артерий или артерий ног, каротидная эндартериозэктомия, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование.

<sup>2</sup> Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, перемежающаяся хромота, транзиторная ишемическая атака/ишемический инсульт.

<sup>3</sup> Назначение статинов в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом.

У пациентов с уровнем ОХС более 7,5 ммоль/л и/или ХС ЛНП более 4,9 ммоль/л необходимо исключить наличие СГХС. С этой целью целесообразно использовать Голландские критерии. Кроме того, при подозрении на СГХС требуется проводить каскадный скрининг с обследованием родственников первой и второй линии [6]. При подозрении на семейный характер нарушения липидного обмена, по возможности, следует провести генетическое обследование пациента с использованием технологии NGS (Next Generation Sequences) для исключения мутации в генах, кодирующих выработку рецепторов ЛНП, белка-модулятора рецепторов ЛНП, apoB, PCSK9. При обнаружении мутации в рамках каскадного скрининга у родственников первой линии индексного больного следует выполнить генетический анализ по технологии SNP (Single Nucleotide Polymorphism).

При выборе антигипертензивной терапии у больных экстремального риска целевой уровень должен быть  $\leq 130/80$  мм рт. ст. (и не ниже  $120/80$  мм рт. ст.), но только в том случае, если достижение такого уровня АД возможно без значимых побочных эффектов гипотензивной терапии [7].

У пациентов с Экстремальным риском обязательным требованием является достижение целевого уровня ХС ЛНП  $\leq 1,5$  ммоль/л, оптимальный уровень  $\leq 1,3$  ммоль/л. Его достижение предполагается за счет усиления гиполипидемической терапии, а именно: терапии статинами (аторвастатин или розувастатин) в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом, в ряде случаев в качестве третьего компонента возможно сочетание с ингибиторами PCSK9. Достижение целевого уровня ХС ЛНП в данной группе пациентов является приоритетной задачей, поэтому необходимо использовать весь доступный арсенал гиполипидемических препаратов. При выборе препаратов статинового ряда предпочтение следует отдавать оригинальным статинам. В случае наличия ХБП со СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в качестве препарата первой линии следует рассмотреть аторвастатин в дозе 40–80 мг/сут. У пациентов с ХБП и сниженной СКФ назначение аторвастатина более предпочтительно, чем розувастатина, что было показано в исследованиях с оригинальным аторвастатином – PLANET I и PLANET II. Несмотря, что розувастатин более выраженно снижал уровень ХС ЛНП, аторвастатин продемонстрировал более выраженный ренопротективный эффект у больных с ХБП как с СД, так и без него [8]. Кроме того, при изучении влияния статинов на время развития ССО по сравнению с плацебо показано, что время до расхождения кривых короче в исследованиях со статинами, по сравнению с нестатиновыми липид-снижающими препаратами – 10,3 против 20,0 месяцев. Среди исследований со статинами время расхождения короче в исследованиях с аторвастатином, по сравнению с другими статинами 4,75 против 11,4 месяцев [9]. При выборе конкретного

препарата аторвастатина необходимо учитывать его доказательную базу.

Имеются данные, что возможно целевой уровень ХС ЛНП  $\leq 1,3$  ммоль/л более предпочтителен у больных экстремального риска, однако доказательная база для такой рекомендации в настоящее время недостаточна. Ниже приводятся данные по этому вопросу.

В случае сочетания экстремального риска с СД 2, в качестве антигипергликемической терапии, наряду с метформином, необходимо применение эмпаглифлозина и/или лираглутида. При сочетании СД 2 с ХСН предпочтение отдается эмпаглифлозину, при сочетании доказанного ССЗ с СД 2 – эмпаглифлозину или лираглутиду, при сочетании ССЗ, СД 2 и ожирения – лираглутиду.

### IMPROVE-IT, FOURIER и ODYSSEY

#### Outcomes: клинические исследования, обосновывающие необходимость более интенсивного снижения ХС ЛНП у пациентов экстремального риска

Одним из первых исследований, продемонстрировавших преимущества более выраженного снижения ХС ЛНП у лиц с очень высоким и экстремальным риском, являлось исследование IMPROVE-IT. Включались пациенты, перенесшие ОКС, сравнивались эффекты гиполипидемической терапии только статинами и комбинированной терапией – статин и эзетимиб. Первичной конечной точкой были сердечно-сосудистая смерть, инфаркт, нестабильная стенокардия, ЧКВ. В группе интенсивного контроля значение ХС ЛНП составило 1,369 ммоль/л. На фоне лечения в течение 7 лет анализ выживаемости по Каплану-Майеру показал, что частота возникновения конечной точки в группе интенсивной терапии достоверно ниже по сравнению с обычной терапией – 32,7% против 34,7%. Относительный риск снизился на 6,4% (HR: 0,936; 95% CI: 0,89 to 0,99; p = 0,016). Снижение абсолютного риска составило 2%. Анализ подгруппы пациентов с СД (27% от всех включенных в работу) продемонстрировал снижение относительного риска на 14,4% (HR: 0,856; 95% CI: 0,779; 0,939) в группе интенсивной терапии и только 2,3% в группе стандартного лечения (HR: 0,977; 95% CI: 0,915; 1,044; p = 0,023). Разделение пациентов на другие подгруппы (в зависимости от курения, гипертонии, ЧКВ в анамнезе, уровня креатинина) не продемонстрировало значимой разницы при проведении субанализа [10].

Другое исследование, в котором изучалось влияние более интенсивной гиполипидемической терапии у лиц с очень высоким и экстремальным риском, было исследование FOURIER. Изучался дополнительный эффект от добавления к стандартной гиполипидемической терапии эволокумаба. Первичной конечной точкой был инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть, инсульт, ЧКВ, нестабильная стенокардия. Включено 27 500 больных,

длительность исследования 2,2 года, исследование плацебо-контролируемое. В группе эволюмаба средний уровень ХС ЛНП составил 0,775 ммоль/л. На этом фоне конечной точки достигли 9,8% в группе эволюмаба и 11,3% в группе сравнения. Таким образом, терапии интенсивная гиполипидемическая терапия позволила дополнительно на 20% снизить риск (95% CI: 0,73–0,89). Именно после данного исследования ААСЕ было предложено выделить категорию экстремального риска и использовать более низкие целевые уровни ХС ЛНП [11].

Кроме того, в 2010 г группой Cholesterol Treatment Trialists' (СТТ) Collaboration был проведен метаанализ 26 клинических исследований, включавших 169.138 пациентов. Рассматривались группы больных с ОКС, стабильной ИБС, с СД 1 (337 пациентов), СД 2 (5414 пациентов), а также с ХСН. Во всех случаях продемонстрировано дополнительное снижение риска на 24% на каждый 1 ммоль/л снижения ХС ЛНП. Кроме того, показано, что чем ниже снижается ХС ЛНП, тем в большей степени уменьшается риск. Даже для лиц с исходным ХС ЛНП < 2,0 ммоль/л снижение на каждый 1 ммоль/л снижает риск значимых сердечно-сосудистых осложнений на 29%, а у лиц с исходным ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л – на 37% [12]. В другом метаанализе 2014 г, включающем 38153 пациента, больные были разделены на группы в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛНП: 1,3; 1,9; 2,6; 3,2; 3,9 ммоль/л. По сравнению с уровнем 3,9 ммоль/л, в группе больных с ХС ЛНП 1,3 ммоль/л снижение относительного риска сердечно-сосудистых осложнений составило 0,44 (95% CI: 0,35; 0,55). При сравнении группы больных с ХС ЛНП 1,3 ммоль/л и 1,9 ммоль/л снижение относительного риска составило 0,81 (95% CI: 0,70; 0,95). Таким образом, при достижении уровня ХС ЛНП < 1,3 ммоль/л, ХС не-ЛВП < 1,9 ммоль/л, а apoB < 50 мг/дл отмечался наименьший уровень сердечно-сосудистых событий [13].

Аналогичные результаты показало исследование ODYSSEY Outcomes, количество включенных пациентов 18,924 [14]. Терапия алирокумабом продемонстрировала снижение относительного риска сердечно-сосудистых событий вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП. Отмечено значительное снижение абсолютного риска в группе пациентов, достигших уровня ХС ЛНП  $\geq$  2,5 ммоль/л – 3,4% в отношении первичной комбинированной конечной точки и 1,7% в отношении общей смертности. Снижение относительного риска составило 15%.

### **Особенности терапии пациентов экстремального риска при сочетании с СД 2**

Эмпаглифлозин – первый антигипергликемический препарат, продемонстрировавший в крупном проспективном многоцентровом двойном

слепом исследовании III фазы EMPA-REG Outcome (NCT01131676) не только безопасность, но и преимущества применения – уменьшение частоты ССО и улучшение исходов, связанных с СН, у пациентов с СД 2 и установленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы и высоким сердечно-сосудистым риском.

Исследование EMPA-REG Outcome проводилось в 590 клинических центрах 42 стран, и включало 7020 пациентов (71% из них – мужчины) с СД 2 и подтвержденными ССЗ, средняя длительность наблюдения составила более 3 лет. Пациенты были разделены на две группы и получали эмпаглифлозин или плацебо в добавление к стандартной терапии, включавшей препараты с доказанной способностью снижения частоты ССО. Первичная комбинированная конечная точка включала случаи сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода (за исключением безболевого инфаркта миокарда) и инсульта без смертельного исхода (ЗР-МАСЕ), вторичная комбинированная конечная точка включала, кроме этого, случаи госпитализации в связи с СН. Исследование продолжалось до наступления по крайней мере у 691 пациента событий, отвечавших по результатам стандартизованной оценки определению первичной конечной точки.

По итогам исследования EMPA-REG Outcome было продемонстрировано снижение частоты достижения первичной конечной точки ЗР-МАСЕ на 14% ( $p = 0,038$ ). При этом результаты по каждому из компонентов комбинированной точки были различными: общая смертность снизилась на 32% ( $p < 0,001$ ), сердечно-сосудистая смертность – на 38% ( $p < 0,0001$ ), частота нефатального ИМ недостоверно снизилась на 13% ( $p = 0,22$ ), частота нефатального инсульта напротив, имела тенденцию к увеличению (на 24%,  $p = 0,22$ ), а общая частота смерти от некардиальных причин имела лишь тенденцию к снижению (на 16%,  $p = 0,29$ ). При этом снижение смертности в группе эмпаглифлозина наблюдалось на раннем этапе исследования (< 3 мес.) и было отмечено во всех подгруппах обследованных.

Частота случаев госпитализации по поводу СН снизилась на 35% ( $p = 0,002$ ), в том числе на 37% среди пациентов, не имеющих СН исходно, и на 28% среди пациентов с СН, диагностированной исходно. Частота госпитализаций или смертей в связи с СН снизилась на 39%, число новых случаев СН (по установленным в исследовании критериям СН, в частности, СН с ФВ ЛЖ < 35%) – на 30%; частота композитных исходов (госпитализаций по поводу СН или назначение петлевых диуретиков) – на 37%.

Таким образом, исследование EMPA-REG Outcome продемонстрировало не только сердечно-сосудистую безопасность эмпаглифлозина, но и его отчетливые протективные кардиоваскулярные эффекты в виде уменьшения частоты развития ССО

и улучшения показателей, характеризующих течение СН у пациентов с СД 2 [15].

Влияние на сердечно-сосудистые осложнения аналога глюкагон-подобного пептида лираглутида было продемонстрировано в плацебо-контролируемом исследовании LEADER. Первичная комбинированная точка – сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт. Включено 9340 больных, время наблюдения составило 3,8 лет. Первичная конечная точка фиксировалась достоверно реже в группе лираглутида – 608 из 4668 больных (13,0%), чем в группе плацебо (694 из 4672, 14,9%), HR 0,87; 95% CI: 0,78–0,97;  $p < 0,001$  для noninferiority;  $p = 0,01$  для superiority. Сердечно-сосудистая смертность в группе лираглутида составила 4,7%, в группе плацебо – 6,0%,  $p = 0,007$ , смертность от любых причин также была ниже в группе лираглутида – 8,2% против 9,6% в группе плацебо,  $p = 0,02$ . Частота развития инфаркта миокарда, инсульта и ХСН также была ниже в группе лираглутида [16].

## Заключение

В связи с тем, что первым проявлением сердечно-сосудистого заболевания может быть сердечно-сосудистая смерть, крайне важно выявлять пациентов высоких градаций риска не только на этапе появления клинической симптоматики, но и до возникновения таких проявлений. Следует подчеркнуть, что опасность представляет не степень стеноза коронарной или сонной артерии, а состояние атеросклеротической бляшки. Однако на современном этапе развития кардиологии нет достоверных неинвазивных методов, позволяющих выявлять нестабильные АСБ. Поэтому крайне важно оценить категорию риска пациента для определения тактики лечения. Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений следует выделить 4 основных – гипертония, дислипидемия, курение, СД 2/нарушение толерантности к глюкозе.

### Диагностика сердечно-сосудистой патологии

В выявлении пациентов с ИБС существуют 2 основные разнонаправленные ошибки – гипердиагностика и недооценка степени риска. Частыми причинами необоснованной постановки диагноза ИБС служат – наличие болевого синдрома в грудной клетке без доказанности его ишемического генеза, пожилой возраст и изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ. Недооценка степени риска проистекает из того, что лечение, как правило, начинают только при наличии гемодинамически значимого стеноза. Кроме того, необоснованно широко используется чрескожное коронарное вмешательство. Однако показано, что при стабильной ИБС эндоваскулярное лечение не влияет на прогноз

[17], и не во всех случаях влияет на качество жизни [18].

Для повышения эффективности борьбы с сердечно-сосудистыми осложнениями целесообразно внести следующие коррективы:

При наличии факторов риска или при подозрении на наличие сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом, обязательно требуется определить категорию риска.

При постановке диагноза ИБС следует руководствоваться данными инструментальных методов, подтверждающих наличие ишемии миокарда: перфузионной сцинтиграфии миокарда или стресс-эхокардиографии. Выявлять ИБС при помощи ЭКГ в покое и суточного мониторирования ЭКГ нецелесообразно.

При выявлении пациентов с сердечной недостаточностью (СН) требуется помимо рентгенографии грудной клетки и проведения эхокардиографии измерять уровень натрийуретического пептида в крови. Это особенно актуально для больных с СН с сохраненной фракцией выброса.

При наличии сердечно-сосудистого заболевания, вызванного атеросклерозом, назначение гиполипидемической терапии является обязательным, вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП.

Пациентам с СД 2 назначение терапии статинами обязательно, вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП. При выборе противодиабетической терапии следует использовать препараты, снижающие риск сердечно-сосудистых осложнений.

Следует более широко использовать электрокардиостимуляторы, в том числе с функцией кардиовертеров-дефибрилляторов, в тех случаях, когда это соответствует требованиям рекомендаций [19].

Таким образом, введение дополнительной категории риска должно способствовать более пристальному вниманию к больным с экстремальным риском, к более жесткому и частому контролю у них показателей липидного профиля, HbA1c, АД. У этой категории пациентов требуется пристальное внимание к коррекции факторов риска и комплаентности к назначенной терапии, более тщательный инструментальный контроль, в частности проведение дуплексного сканирования экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей. В случае наличия СД, целесообразно ведение таких пациентов совместно кардиологом и эндокринологом. Принятие указанной категории риска повысит мотивацию как пациентов, так и их лечащих врачей, что должно способствовать снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

## Список литературы

1. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Kukharchuk V.V. *Dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease: current aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. 3d edition. Moscow. 2018. Russian* (Сергиенко И.В., Анишелес А.А., Кухарчук В.В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Издание третье, переработанное и дополненное. Москва. 2018).
2. Ezbov, M.V., Sergienko, I.V., Aronov, D.M., Arabidze, G.G., Akhmedzhanov, N.M., Vazban, S.S., Balakbonova, T.V., Barbarash, O.L., Boytsov, S. A., Bubnova M.G., Voevoda M.I., Galyavich A.S., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Drapkina O.M., Duplyakov DV, Eregin S.Ya., Zubareva M.Yu., Karpov RS, Karpov Yu.A., Kozolova N.A., Kononov G.A., Konstantinov V.O., Kostmacheva E.D., Martynov A.I., Neberidze D.V., Pokrovsky S.N., Ragino Y.I., Skibitsky V.V., Smolenskaya O.G., Chazova I.E., Shalnova S.A., Shaposhnik I.I., Kukharchuk V.V. *Management of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. VI revision. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2017;3(28):5–23. Russian.* (Езов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галевич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Эрегин С.Я., Зубарева М.Ю., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Козолова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Мартынов А.И., Неберидзе Д.В., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Чазова И.Е., Шалнова С.А., Шапошник И.И., Кухарчук В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3(28):5–23).
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. *Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes. 8th edition. Diabetes. 2017;20(1S):1–112. Russian.* (Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. Сахарный диабет. 2017;20(1S):1–112).
4. Whelton P.K., Carey R.M. *The 2017 Clinical Practice Guideline for High Blood Pressure. JAMA. 2017;318(21):2073–74.*
5. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JI, Pessab-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M. *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. Endocr Pract. 2017;23(Suppl 2):1–87.*
6. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W.V., et al. *Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. Int J Cardiol. 2014;171(3):309–25.*
7. de Boer I.H., Bakris G., Cannon C.P. *Individualizing Blood Pressure Targets for People With Diabetes and Hypertension: Comparing the ADA and the ACC/AHA Recommendations. JAMA. 2018;319(13):1319–20.*
8. de Zeeuw D., Anzalone D.A., Cain V.A., Cressman M.D., Heerspink H.J., Molitoris B.A., et al. *Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET 1): a randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(3):181–90.*
9. Barter P.J., Waters D.D. *Variations in time to benefit among clinical trials of cholesterol-lowering drugs. J Clin Lipidol. 2018;12(4):857–62.*
10. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bobula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. *Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387–97.*
11. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. *Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713–22.*
12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670–81.*
13. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. *Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. J Am Coll Cardiol. 2014;64(5):485–94.*
14. Institute for Clinical and Economic Review. *Alirocumab for High Cholesterol – Preliminary New Evidence Update. March 10, 2018.*
15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Blumki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117–28.*

16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016. 375(4): 311–322.
  17. Mitchell J.D., Brown D.L. Harmonizing the Paradigm With the Data in Stable Coronary Artery Disease: A Review and Viewpoint. *J Am Heart Assoc*. 2017. 6(11).
  18. Al-Lamee R, Thompson D, Debbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, Keeble T, Mielewczik M, Kaprielian R, Malik IS, Nijjer SS, Petraco R, Cook C, Ahmad Y, Howard J, Baker C, Sharp A, Gerber R, Talwar S, Assomull R, Mayet J, Wensel R, Collier D, Shun-Shin M, Thom SA, Davies JE, Francis DP; ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10115):31–40.
  19. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Debaro JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolb P, Lancellotti P, Linhart A, Niboyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bönsch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerestrang S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281–329.
-