

Рекомендации

*Российское медицинское общество по артериальной гипертензии***Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа****Для цитирования:** Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертензии. 2020; 17 (1): 7–45. DOI: 10.26442/2075082X.2020.1.200051*Russian society of hypertension***Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2**

[Guidelines]

For citation: Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. Systemic Hypertension. 2020; 17 (1): 7–45. DOI: 10.26442/2075082X.2020.1.200051**СОСТАВ КОМИТЕТА ЭКСПЕРТОВ ПО РАЗРАБОТКЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ****Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций**

Председатель – академик РАН Чазова И.Е. (Москва), сопредседатель – академик РАН Шестакова М.В. (Москва), секретарь – доктор медицинских наук Жернакова Ю.В. (Москва)

Доктор медицинских наук Маркова Т.Н. (Москва), кандидат медицинских наук Мазурина Н.В. (Москва), доктор медицинских наук Ежов М.В. (Москва), кандидат медицинских наук Миронова О.Ю. (Москва), доктор медицинских наук Литвин А.Ю. (Москва), кандидат медицинских наук Елфимова Е.М. (Москва), кандидат медицинских наук Блинова Н.В. (Москва), кандидат медицинских наук Сухарева О.Ю. (Москва)

Комитет экспертов:

Аметов А.С. (Москва), Ахмеджанов Н.М. (Москва), Кисляк О.А. (Москва), Кухарчук В.В. (Москва), Недогода С.В. (Волгоград), Небиеридзе Д.В. (Москва), Медведева И.В. (Тюмень), Мкртумян А.М. (Москва), Подзолков В.И. (Москва)

Содержание**1. Введение****2. Основные понятия и определения****3. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом****4. Артериальная гипертензия**

- 4.1. Эпидемиология и факторы риска артериальной гипертензии
- 4.2. Диагностика артериальной гипертензии
- 4.3. Тактика лечения артериальной гипертензии у пациентов с метаболическими нарушениями или сахарным диабетом 2-го типа
 - 4.3.1. Выбор антигипертензивного препарата
 - 4.3.1.1. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
 - 4.3.1.2. Блокаторы кальциевых каналов
 - 4.3.1.3. Диуретики
 - 4.3.1.4. β-Адреноблокаторы
 - 4.3.1.5. Дополнительные классы антигипертензивных препаратов

5. Метаболические нарушения

- 5.1. Ожирение
 - 5.1.1. Эпидемиология и факторы риска ожирения
 - 5.1.2. Диагностика ожирения
 - 5.1.3. Современные принципы лечения ожирения

5.2. Ранние нарушения углеводного обмена (предиабет)

- 5.2.1. Эпидемиология и факторы риска ранних нарушений углеводного обмена
- 5.2.2. Диагностика ранних нарушений углеводного обмена
- 5.2.3. Основные принципы лечения ранних нарушений углеводного обмена

5.3. Гиперурикемия

- 5.3.1. Эпидемиология и факторы риска гиперурикемии
- 5.3.2. Диагностика гиперурикемии
- 5.3.3. Лечение гиперурикемии

5.4. Дислипидемии

- 5.4.1. Эпидемиология и факторы риска дислипидемий
- 5.4.2. Диагностика дислипидемий
- 5.4.3. Лечение дислипидемий

6. Метаболический синдром

- 6.1. Эпидемиология и факторы риска метаболического синдрома
- 6.2. Диагностика метаболического синдрома
- 6.3. Принципы лечения метаболического синдрома

7. Сахарный диабет 2-го типа

- 7.1. Эпидемиология и факторы риска сахарного диабета 2-го типа
- 7.2. Диагностика сахарного диабета 2-го типа
- 7.3. Алгоритм лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Список сокращений

АБ – адреноблокаторы
АГ – артериальная гипертензия
АПГ – антигипертензивные препараты
АГТ – антигипертензивная терапия
АД – артериальное давление
АК – антагонист кальция
АЛТ – аланинаминотрансфераза
арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкогоноподобного пептида-1
АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
БКК – блокаторы кальциевых каналов
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВГН – верхняя граница нормы
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
геСГХС – семейная гиперхолестеринемия
ГИ – гиперинсулинемия
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ГПП-1 – глюкогоноподобный пептид-1
ГУ – гиперурикемия
ДАД – диастолическое АД
ДИ – доверительный интервал
ИАГ – индекс апноэ–гипопноэ
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа
ИМТ – индекс массы тела
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2
ИР – инсулинорезистентность
КАГ – коронарная ангиография
КТ – компьютерная томография
КФК – креатинфосфокиназа
ЛЖ – левый желудочек
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МАУ – микроальбуминурия
МЗО – метаболически здоровое ожирение
МК – мочевиная кислота
МРТ – магнитно-резонансная томография

МС – метаболический синдром
МУН – моноурат натрия
МЧСС – максимальная частота сердечных сокращений
НГН – нарушение гликемии натощак
НТТ – нарушенная толерантность к глюкозе
ОКС – острый коронарный синдром
ОР – относительный риск
ОТ – окружность талии
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
ПОМ – поражение органов-мишеней
ПСМ – препараты сульфаниламидов
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
САД – систолическое артериальное давление
СГХС – семейная гиперхолестеринемия
СД – сахарный диабет
СКАД – самоконтроль АД
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМАД – суточное мониторирование АД
СНС – симпатическая нервная система
СОАС – синдром обструктивного апноэ во время сна
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССР – сердечно-сосудистый риск
ТГ – триглицериды
ТЗД – тиазолидиндионы
ТИА – транзиторная ишемическая атака
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФК – фиксированная комбинация
ФР – факторы риска
ХБП – хроническая болезнь почек
ХС – холестерин
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦВБ – цереброваскулярная болезнь
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
NO – оксид азота

1. Введение

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России одна из самых высоких в Европе и в настоящее время по данным исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России» (ЭССЕ-РФ) составляет около 43,5%. Распространенность АГ среди мужчин несколько выше, в некоторых регионах она достигает 47% [1].

Известно, что эффективный контроль АГ обусловлен множеством факторов, в том числе наличием метаболических нарушений и сахарного диабета (СД), сопутствующих течению АГ, присутствие СД снижает вероятность достижения целевых уровней артериального давления (АД) в 1,5 раза. Данные исследования ЭССЕ-РФ [2] и Национального регистра артериальной гипертензии [3] демонстрируют высокую распространенность СД среди больных АГ, которая составляет около 14%, что значительно выше, чем в популяции, при этом по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ 5,2% лиц с повышенным АД, не знают о наличии у них СД. Частота метаболического синдрома (МС) среди лиц с АГ превышает 50%. Вместе с тем среди больных СД повышенный уровень АД имеют более 60% пациентов. Известно, что СД и АГ взаимно отягощают течение друг друга. Согласно национальным и зарубежным рекомендациям, суммарный сердечно-сосудистый риск

(ССР) у пациентов с АГ и тремя любыми факторами риска (ФР) или СД признается высоким или очень высоким, а более 50% смертей у больных СД связаны с сердечно-сосудистой патологией. АГ является самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы и вместе с тем – самым мощным ФР развития сердечно-сосудистых осложнений, а в сочетании с СД этот риск существенно увеличивается. У пациентов с АГ и СД 2-го типа общая смертность в 4–7 раз выше, чем у пациентов с нормальным АД без СД.

Плохо контролируемая АГ, высокая частота сердечно-сосудистых и почечных осложнений требуют пристального внимания к этой категории пациентов и совместных усилий со стороны кардиологов и эндокринологов, направленных на предотвращение фатальных сердечно-сосудистых осложнений, являющихся основной причиной смерти больных СД 2-го типа.

Появление новых данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) диктует необходимость обновления рекомендаций по диагностике и коррекции отдельных ФР, имеющих большое клиническое значение, как в рамках МС и СД, так и самостоятельно, кроме того, полученные данные требуют обновления алгоритма ведения больных СД в свете преимуществ степени ССР перед уровнем гликемии при выборе сахароснижающей терапии.

2. Основные понятия и определения

К основным метаболическим нарушениям относят: ожирение, нарушения углеводного обмена, дислипидемию, гиперурикемию (ГУ), МС.

Ожирение – хроническое заболевание, проявляющееся избыточным накоплением жира в организме, приводящим к

увеличению массы тела, и сопровождающееся увеличением риска общей заболеваемости и смертности.

Нарушения углеводного обмена (предиабет) по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), подразумевает гипергликемию натощак и нарушение толерантности к глюкозе. При этом уровень глюкозы в крови выше нор-

мального, но недостаточно высокий для того, чтобы поставить диагноз СД. Предиабет увеличивает риск развития СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Дислипидемия (дислипопротеинемия) – нарушения метаболизма липидов и липопротеинов, при которых уровни липопротеидов повышены или липопротеиды аномальны по каким-то другим параметрам, например, изменены по составу. Гиперлипидемии могут развиваться как первичные состояния или быть вторичными по отношению к другим заболеваниям. Первичные гиперлипидемии либо вызываются генетическими аномалиями, либо являются результатом взаимодействия факторов питания и генетических факторов. Вторичные гиперлипидемии связаны с нарушениями метаболизма липопротеидов, вызываемыми другими состояниями. Термины «гиперлипидемия» и «гиперлипопротеинемия» взаимозаменяемы.

ГУ – повышенное содержание мочевой кислоты (МК) в крови [верхняя граница нормального уровня для женщин состав-

ляет 360 мк/л (6 мг/дл), для мужчин – 400 мк/л (6,8 мг/дл)]. ГУ повышает риск развития подагры – гетерогенного по происхождению заболевания, которое характеризуется отложением в различных тканях организма кристаллов уратов в форме моноурата натрия (МУН) или МК. Последние исследования демонстрируют роль ГУ в качестве независимого ФР сердечно-сосудистых осложнений.

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией (ГИ), которые вызывают нарушение углеводного, липидного, пуринового обменов и АГ.

СД 2-го типа – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, развившейся вследствие нарушения секреции и/или действия инсулина. СД диагностируется при уровне глюкозы плазмы натощак 7,0 ммоль/л и/или глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) 11,1 ммоль/л.

3. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом

Существует множество систем оценки сердечно-сосудистого риска (ССР), и большинство ориентированы на 10-летний риск. Начиная с 2003 г., Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов без перенесенных ССЗ рекомендовали использовать систематическую оценку коронарного риска по шкале SCORE, по-

скольку она основана на крупных репрезентативных европейских данных (http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Practice-tools/CC3-prevention_toolbox/SCORE-Risk-Charts). Вместе с тем, согласно европейским [4] и национальным рекомендациям по профилактике ССЗ [5] большинство пациентов с СД 2-го типа относятся к категории высокого или очень высокого риска даже без перенесенных ССЗ. Умеренный риск могут иметь пациенты с СД 1-го типа, молодого возраста, с коротким анамнезом заболевания. Включение в традиционные системы стратификации риска СД в виде бинарной переменной (да/нет) не отражает влияние тяжести или продолжительности заболевания на общий ССР. В связи с этим пациентам с СД стратификация риска с помощью моделей, рассчитанных для общей популяции, не рекомендована.

С 2019 г. пациентам с СД для выбора тактики сахароснижающей терапии предложено ориентироваться на степень ССР, а не на уровень гликемии, для чего в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с диабетом, предиабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (2019 г.) была предложена модифицированная система стратификации ССР (табл. 1) [6]. Аналогичная система стратификации применяется для выбора тактики гиполлипидемической терапии и определения целевых значений липидов крови.

Для оценки риска и выбора тактики антигипертензивной терапии (АГТ) у больных АГ, в том числе и с СД, традиционно используется система стратификации риска, представленная в табл. 2 [7], где величина АД является важнейшим, но не един-

Таблица 1. Стратификация риска у больных СД для выбора тактики сахароснижающей и гиполлипидемической терапии

Table 1. Risk stratification in patients with DM for selection of treatment tactics of antihyperglycemic and antihypertensive therapy

Очень высокий риск	Пациенты с СД и установленным АССЗ или с ПОМ (протеинурия, СКФ \leq 30 мл/мин/1,73, ГЛЖ, ретинопатия) или с 3 и более ФР (возраст, АГ, курение, дислипидемия, ожирение) или СД 1-го типа, установленным более 20 лет назад
Высокий риск	Пациенты с СД, установленным более 10 лет назад, с ФР без ПОМ
Умеренный риск	Молодые пациенты (моложе 35 лет с СД 1-го типа или моложе 50 лет с СД 2-го типа) с СД $<$ 10 лет без дополнительных ФР

Таблица 2. Стратификация риска у больных АГ*

Table 2. Risk stratification in patients with АН*

Стадия гипертонической болезни	ФР, ПОМ, заболевания	АД, мм рт. ст.		
		АГ 1-й степени	АГ 2-й степени	АГ 3-й степени
		САД 140–159 или ДАД 90–99	САД 160–179 или ДАД 100–109	САД \geq 180 или ДАД \geq 110
I (неосложненная)	Других ФР нет	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
	1–2 ФР	Средний риск	Высокий риск	Высокий риск
	3 и более ФР	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
II (бессимптомная)	Субклиническое ПОМ, ХБП 3 ст. или СД без ПОМ	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
III (осложненная)	ССЗ, ЦВБ, ХБП \geq 4 ст. или СД с ПОМ или ФР	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

*Точность определения общего ССР напрямую зависит от того, насколько полно проведено клинико-инструментальное и биохимическое обследование больного. Без данных УЗИ сердца и сосудов до 50% больных АГ могут быть ошибочно отнесены к категории низкого или среднего риска вместо высокого или очень высокого.

*Accuracy of total cardiovascular risk estimation directly depends on the degree of fulfillment of clinical, instrumental, and biochemical patient assessment. Without available results of echocardiography and vessels duplex ultrasonography screening up to 50% of patients may be misdiagnosed with low or medium risk category instead of high or very high risk category.

Примечание. ЦВБ – цереброваскулярная болезнь.

Таблица 3. Факторы, влияющие на прогноз, применяемые для стратификации ССР у больных АГ
Table 3. Factors influencing prognosis that are used in cardiovascular risk stratification in patients with AH

ФР	Характеристика
Пол	мужской > женский
Возраст	≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин
Курение (текущее или в прошлом)	Да
Липидный обмен	Дислипидемии (принимается во внимание каждый из представленных показателей липидного обмена) Общий ХС > 4,9 ммоль/л (190 мг/дл) и/или ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл) ХС ЛПВП ТГ > 4,9 ммоль/л (190 мг/дл) и/или > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл) и/или • у мужчин менее 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) • у женщин менее 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
МК	• У мужчин более 400 мкмоль/л • У женщин более 360 мкмоль/л
Глюкоза плазмы натощак	5,6–6,9 ммоль/л (101–125 мг/дл)
Нарушение толерантности к глюкозе	7,8–11,0 ммоль/л
Ожирение	ИМТ ≥ 30 кг/м ²
Абдоминальное ожирение	Окружность талии: • у мужчин ≥ 102 см • у женщин ≥ 88 см (для лиц европейской расы)
Семейный анамнез ранних ССЗ	• у мужчин моложе 55 лет • женщин моложе 65 лет
Ранняя менопауза (< 45 лет)	Да
ЧСС > 80 уд/мин в покое	Да
Субклиническое ПОМ	
Пульсовое давление (у лиц пожилого и старческого возраста)	≥ 60 мм рт. ст.
ЭКГ-признаки ГЛЖ	Индекс Соколова–Лайона SV ₁ +RV ₅₋₆ > 35 мм Корнельский показатель (R _{AVL} +SV ₃): • для мужчин ≥ 28 мм • для женщин ≥ 20 мм (R _{AVL} +SV ₃) Корнельское произведение (R _{AVL} +SV ₃) мм × QRS мс > 2440 мм × мс
Эхокардиографические признаки ГЛЖ	Индекс массы миокарда ЛЖ (формула ASE): индексация на рост в м ^{2,7} • у мужчин более 50 г/м ^{2,7} • у женщин более 47 г/м ^{2,7} индексация на площадь поверхности тела может использоваться у пациентов с нормальной массой тела • у мужчин более 115 г/м ² • у женщин более 95 г/м ²
Скорость пульсовой волны («каротидно-фemorальной»)	> 10 м/с
Лодыжечно-плечевой индекс систолического давления	< 0,9*
ХБП	III стадии с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м ² (MDRD-формула)**, или низкий клиренс креатинина менее 60 мл/мин (формула Кокрофта–Гаулта)***, или рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м ² (формула СКД-EPI)****
МАУ	30–300 мг/л или отношение альбумина к креатинину (30–300 мг/г; 3,4–34 мг/ммоль), предпочтительно в утренней порции мочи
Тяжелая ретинопатия	Кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва
СД	
Глюкоза плазмы натощак и/или HbA _{1c} и/или Глюкоза плазмы после нагрузки	≥ 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) в двух измерениях подряд и/или > 7% (53 ммоль/моль) ≥ 11,1 ммоль/л (198 мг/дл)
Сердечно-сосудистые, цереброваскулярные или почечные заболевания	
ЦВБ	Ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, транзиторная ишемическая атака
ИБС	Инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация методом чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования
Сердечная недостаточность	II–III стадии по Василенко–Стражеско
Клинически значимое поражение периферических артерий	Атеросклеротическая бляшка более 50%
ХБП	IV стадии с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² ; протеинурия (> 300 мг/сут)
Фибрилляция предсердий	

*Определяется как методом ультразвуковой доплерографии, так и с помощью осциллометрических измерителей АД.

** 186 × (креатинин/88, мкмоль/л)^{1,154} × (возраст, лет)^{-0,202}, для женщин результат умножают на 0,742.

*** 88 × (140 – возраст, лет) × масса тела, кг / 72 × креатинин, мкмоль/л (для женщин результат умножают на 0,85)

**** женщины (возраст/креатинин) ≤ 62/≤ 0,7 СКФ = 144 × (креатинин/0,7)^{-1,209} × (0,993)^{возраст}
 > 62/> 0,7 СКФ = 144 × (креатинин/0,7)^{-1,209} × (0,993)^{возраст}
 мужчины (возраст/креатинин) ≤ 80/≤ 0,9 СКФ = 141 × (креатинин/0,9)^{-1,209} × (0,993)^{возраст}
 > 80/> 0,9 СКФ = 141 × (креатинин/0,9)^{-1,209} × (0,993)^{возраст}

ственным фактором, определяющим тяжесть АГ, ее прогноз и тактику лечения. Степень ССР зависит от величины АД, наличия или отсутствия сопутствующих ФР, субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ) и наличия сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний (табл. 3). Повышенный уровень АД и ФР взаимно усиливают влияние друг на друга, что приводит к увеличению степени ССР, превышающего сумму его отдельных компонентов. Пациенты с АГ и документированными ССЗ, СД или хронической болезнью почек (ХБП) III–V стадии, а также с очень высоким уровнем отдельных ФР автоматически рассматриваются в рамках очень высокого ($\geq 10\%$ риск смертности от ССЗ) или высокого (5–10% риск смертности от ССЗ) 10-летнего ССР вне зависимости от степени АГ. Для определения необходимости АГТ и ее тактики у таких пациентов не нужна формальная оценка ССР по шкале SCORE.

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Пациентам с АГ, не относящимся к категории высокого или очень высокого риска (вследствие установленного ССЗ, ХБП или СД), может быть рекомендована стратификация риска с помощью модели SCORE	I	B	4, 8
Пациентам с СД стратификация риска с помощью моделей, рассчитанных для общей популяции, не рекомендована	III	C	6

4. Артериальная гипертензия

4.1. Эпидемиология и факторы риска артериальной гипертензии

В многочисленных эпидемиологических исследованиях показано, что у большинства пациентов с АГ, помимо повышенного АД, имеются дополнительные ФР ССЗ. По данным исследования ЭССЕ-РФ в российской популяции лиц с АГ дислипидемия отмечается у 70,4%, гипергликемия натощак – у 34,5% и ожирение у – 49,1%, при этом более 50% имеют сочетание 2 и более ФР [9]. В свою очередь, повышение АД является одним из наиболее частых состояний при ожирении и МС. У пациентов с ожирением АГ выявляется в 2 раза чаще по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Ожирение в сочетании с АГ значительно увеличивает риск гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и поражения почек [10]. Более того, ожирение является predisposing фактором развития синдрома обструктивного апноэ во время сна (СОАС), усугубляющего гиперактивацию симпатической нервной системы (СНС) и отягчающего течение АГ [11]. С другой стороны, потеря массы тела снижает риск развития АГ. В исследовании Framingham Heart Study выявили, что устойчивая потеря массы тела на 1,8 кг и более была связана с долгосрочным снижением риска АГ (на 22% у пациентов среднего возраста и на 26% – у пожилых). Также снижение массы тела может быть связано с нормализацией АД и геометрии левого желудочка (ЛЖ) [12].

Ведущим патогенетическим механизмом формирования АГ при ожирении и сопутствующих ему метаболических расстройств является активация РААС и СНС на фоне инсулинорезистентности (ИР) и компенсаторной ГИ, которые имеют место более чем у 90% больных АГ с ожирением. В условиях ИР повышается синтез ангиотензина II, увеличивается реабсорбция натрия в почечных канальцах, что приводит к задержке жидкости и развитию гипертонии, повышению содержания натрия и кальция в стенке сосудов, увеличивающих ее чувствительность к прессорным агентам. Существуют сообщения о способности неэстерифицированных жирных кислот, вырабатываемых адипоцитами висцеральной жировой ткани, вызывать гипертоническую реакцию [13, 14], повышать активность α -адренорецепторов сосудистой стенки и, таким образом, провоцировать рост АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Кроме того, гормонально активные вещества, секретируемые адипоцитами висцерального жира, также способны повышать АД. В частности, уровень лептина тесно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), АД, содержанием ангиотензина и норадреналина [15].

Последние исследования показали, что рацион с высоким содержанием жира и ожирение приводят к активации СНС путем индукции воспаления в гипоталамусе (нейроэндокринный механизм), что сопровождается повышением чувствительности головного мозга (дугообразного ядра) к циркулирующей ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) и снижением чувствительности к лептину [16].

4.2. Диагностика артериальной гипертензии

Клиническими особенностями течения АГ при сопутствующих метаболических нарушениях являются: частое формирование рефрактерной АГ, раннее ПОМ – развитие ГЛЖ, быстро приводящей к дисфункции миокарда, почечной гиперфильтрации и микроальбуминурии (МАУ), снижению эластичности аорты и артерий. По данным суточного мониторирования АД (СМАД) у больных АГ с метаболическими нарушениями диагностируются более выраженные нарушения суточного ритма АД (по типу нон-диппер или найт-пикер), более высокие показатели нагрузки давлением в ночные часы и повышенная вариабельность по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений.

АГ можно выявить путем офисного измерения АД по методу Короткова либо методом СМАД. СМАД у больных АГ с метаболическими нарушениями имеет особую актуальность в связи с частым нарушением суточного профиля по типу нон-диппер (иногда является первым проявлением нарушений суточного профиля), высокой распространенностью «гипертонии белого халата», маскированной АГ, в том числе у лиц на АГТ, частой истинной рефрактерностью к проводимой гипертонии.

Измерение АД проводит врач или медицинская сестра в амбулаторных условиях или стационаре (клиническое АД). Кроме того, АД также может регистрировать сам пациент или родственники в домашних условиях – самоконтроль АД (СКАД). СМАД проводят медицинские работники амбулаторно или в условиях стационара. Клиническое измерение АД имеет наибольшую доказательную базу для обоснования классификации уровней АД, прогноза рисков, оценки эффективности терапии. Точность измерения АД и, соответственно, гарантия правильной диагностики АГ, определения ее степени тяжести зависят от соблюдения правил по его измерению.

Для измерения АД имеет значение соблюдение следующих условий:

- **Положение больного.**

Сидя в удобной позе; рука на столе и находится на уровне сердца; манжета накладывается на плечо, нижний край ее на 2 см выше локтевого сгиба.

- **Условия измерения АД.**

Исключается употребление кофе и крепкого чая в течение 1 ч перед исследованием; рекомендуется не курить в течение 30 мин до измерения АД; отменяется прием симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли; АД измеряется в покое после 5-минутного отдыха; в случае если процедуре измерения АД предшествовала значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха следует продлить до 15–30 мин.

- **Оснащение.**

Размер манжеты должен соответствовать размеру руки: резиновая раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80% окружности плеча; измерения окружности руки в верхней трети плеча могут быть полезны при выборе соответствующе-

го размера манжеты. Рекомендуются следующие размеры манжеты: для плеча 27–34 см – манжета 13×30 см; для плеча 35–44 см – манжета 16×38 см; для плеча 45–52 см – манжета 20×42 см. Таким образом, для многих пациентов, страдающих ожирением, манжеты стандартного размера могут быть недостаточными для получения достоверных результатов измерения АД. Столбик ртути или стрелка тонометра перед началом измерения должны находиться на нулевой отметке.

• Кратность измерения.

Для оценки уровня АД на каждой руке следует выполнить не менее 2 измерений с интервалом не менее 1 мин; при разнице АД > 5 мм рт. ст. производят одно дополнительное измерение; за конечное (регистрируемое) значение принимается минимальное из 3 измерений. Для диагностики АГ при небольшом повышении АД повторное измерение (2–3 раза) проводят через несколько месяцев. При выраженном повышении АД и наличии ПОМ, высоком и очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений повторные измерения АД проводят через несколько дней.

• Техника измерения.

Быстро накачать воздух в манжету до уровня давления, на 20 мм рт. ст. превышающего систолическое АД – САД (по исчезновению пульса). АД измеряют с точностью до 2 мм рт. ст. Снижать давление в манжете со скоростью примерно 2 мм рт. ст. в 1 с. Уровень давления, при котором появляется I тон, соответствует САД (I фаза тонов Короткова). Уровень давления, при котором происходит исчезновение тонов (V фаза тонов Короткова), соответствует диастолическому АД (ДАД); у детей, подростков и молодых людей сразу после физической нагрузки, у беременных и при некоторых патологических состояниях у взрослых, когда невозможно определить V фазу, следует попытаться определить IV фазу тонов Короткова, которая характеризуется значительным ослаблением тонов. Если тоны очень слабы, то следует поднять руку и выполнить несколько сжимающих движений кистью, затем измерение повторить, при этом не следует сильно сдавливать артерию мембраной фонендоскопа.

При первичном осмотре пациента следует измерить давление на обеих руках; в дальнейшем измерения проводят на той руке, на которой АД выше. У больных старше 65 лет, при наличии СД и у лиц, получающих АГТ, следует также произвести измерение АД через 2 мин пребывания в положении стоя.

Целесообразно измерять АД на ногах, особенно у больных моложе 30 лет; измерение проводится с помощью широкой манжеты (той же, что и у лиц с ожирением); фонендоскоп располагается в подколенной ямке; для выявления окклюзирующих поражений артерий и оценки лодыжечно-плечевого индекса измеряют САД с помощью манжеты, расположенной на лодыжке, и/или ультразвуковым методом.

ЧСС подсчитывается по пульсу на лучевой артерии (минимум за 30 с) после второго измерения АД в положении сидя.

Измерение АД в домашних условиях

Показатели АД, полученные в домашних условиях, могут стать ценным дополнением к клиническому АД при диагностике АГ и контроле за эффективностью лечения, но предполагают применение других нормативов. Принято считать, что величина АД 140/90 мм рт. ст., измеренная на приеме у врача, соответствует АД примерно 130–135/85 мм рт. ст. при измерении дома. Оптимальная величина АД при самоконтроле составляет 130/80 мм рт. ст. Для СКАД могут быть использованы традиционные тонометры со стрелочными манометрами, но в последние годы предпочтение отдается автоматическим и полуавтоматическим приборам для домашнего применения, прошедшим строгие клинические испытания для подтверждения точности измерений. Следует с осторожностью трактовать результаты, полученные с помощью большинства имеющихся в настоящее время приборов, которые измеряют АД на запястье; необходимо также иметь в виду, что приборы, измеряющие АД в артериях пальцев кисти, отличает низкая точность получаемых при этом значений АД.

Величины АД, полученные при СКАД, позволяют точнее судить о прогнозе сердечно-сосудистых осложнений. Проведение его показано при подозрении на «гипертонию белого халата», при необходимости длительного контроля АД на фоне медикаментозного лечения, при АГ, резистентной к лечению. СКАД может применяться при диагностике и лечении АГ у беременных, пациентов с СД, пожилых лиц.

Вместе с тем необходимо учитывать, что СКАД не может дать информацию об уровнях АД в течение «повседневной» дневной активности, особенно у работающей части населения, и в ночные часы.

СМАД

Клиническое АД является основным методом определения величины АД и стратификации риска, но СМАД имеет ряд определенных достоинств:

- дает информацию об АД в течение «повседневной» дневной активности и ночные часы;
- позволяет уточнить прогноз сердечно-сосудистых осложнений;
- более тесно связано с изменениями в органах-мишенях исходно и наблюдаемой их динамикой в процессе лечения;
- более точно оценивает антигипертензивный эффект терапии, так как позволяет уменьшить эффект «белого халата» и плацебо.

СМАД предоставляет важную информацию о состоянии механизмов сердечно-сосудистой регуляции, в частности позволяет определять суточный ритм АД, ночную гипотензию и гипертензию, динамику АД во времени и равномерность антигипертензивного эффекта препаратов. Для проведения СМАД могут быть рекомендованы только аппараты, успешно прошедшие клинические испытания по международным протоколам, подтверждающим точность измерений. При интерпретации данных СМАД основное внимание должно быть уделено средним значениям АД за день, ночь и сутки; суточному индексу (степень ночного снижения АД); величине АД в утренние часы; вариабельности АД, в дневные и ночные часы (std) и показателю нагрузки давлением (процент повышенных значений АД в дневные и ночные часы).

Клинические показания к применению СМАД и СКАД в диагностических целях:

- Пациентам с АГ 1-й степени по данным клинического АД.
- Высокое клиническое АД у лиц без ПОМ и у лиц с низким общим ССР.
- Подозрение на «маскированную» АГ или гипертонию белого халата.
- Высокое нормальное клиническое АД.
- Нормальное клиническое АД у лиц с ПОМ и у лиц с высоким общим ССР.
- Значительные колебания клинического АД в ходе одного или разных посещений врача.
- Вегетативная, ортостатическая, постпрандиальная, лекарственная гипотония; гипотония во время дневного сна.
- Повышение клинического АД или подозрение на преэклампсию у беременных.
- Выявление истинной и ложной рефрактерной и резистентной АГ.

Специфические показания к СМАД:

- Выраженные расхождения между уровнем клинического АД и данными СКАД.
- Оценка суточного ритма АД.
- Подозрение на ночную АГ или отсутствие ночного снижения АД, например, у пациентов с СОАС, ХБП или СД.
- Оценка вариабельности АД.

После установления АГ необходимо обследовать пациентов на предмет выявления форм вторичных АГ, определения состояния органов-мишеней и общего ССР.

Таблица 4. Лабораторные и инструментальные методы обследования больных

Table 4. Laboratory and instrumental methods of patients' assessment

Исследование**Обязательные обследования:**

- общий анализ крови и мочи
- определение МАУ, особенно у лиц с ожирением, МС и СД
- глюкоза в плазме крови (натощак)
- Общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ
- расчет клиренса креатинина или СКФ
- ЭКГ

Исследования, рекомендуемые дополнительно:

- МК, калий в сыворотке крови*
- эхокардиография
- исследование глазного дна (МРТ, КТ)
- УЗИ почек и надпочечников
- дуплексное сканирование брахиоцефальных и почечных артерий
- рентгенография органов грудной клетки
- СМАД и СКАД
- определение лодыжечно-плечевого индекса САД
- оценка скорости пульсовой волны в аорте
- ПГТТ и/или определение HbA_{1c} – при уровне глюкозы в плазме крови более 5,6 ммоль/л (100 мг/дл)
- количественная оценка протеинурии
- когнитивный тест

Углубленное исследование:

В случаях осложненной АГ – оценка состояния головного мозга (МРТ, КТ), миокарда (МРТ, КТ, сцинтиграфия и др.), почек (МРТ, КТ, сцинтиграфия), магистральных и коронарных артерий (артериография, внутрисосудистое УЗИ)

Методы обследования включают в себя:

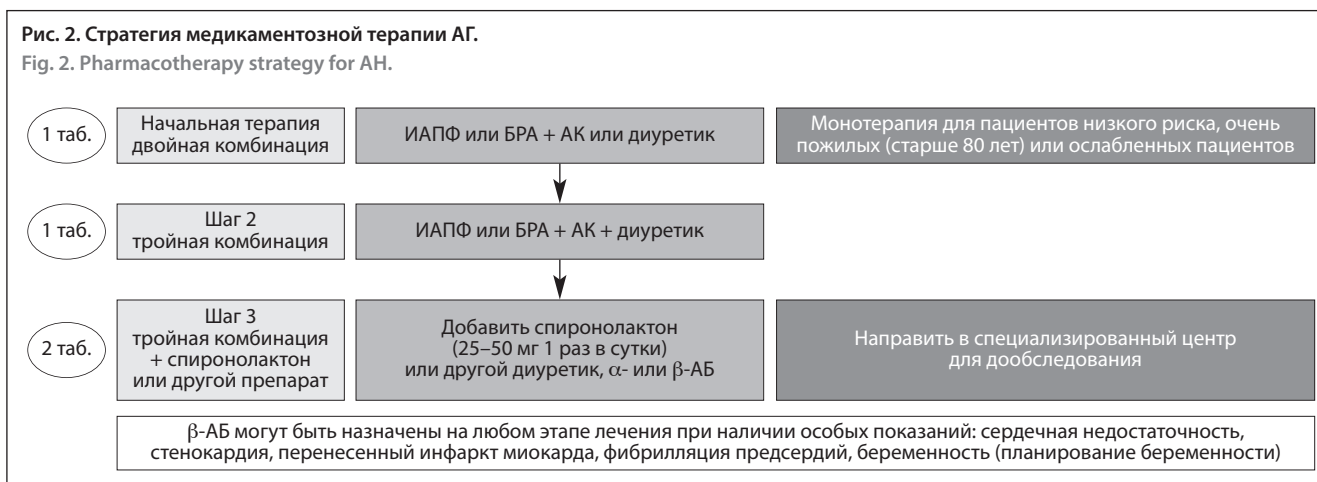
- **Сбор анамнеза** – обеспечивает возможность получения важной информации о сопутствующих ФР, признаках ПОМ, ассоциированных клинических состояниях и вторичных формах АГ.
- **Физикальное исследование** больного АГ – направлено на выявление ФР, признаков вторичного характера АГ и органических поражений. Измеряют рост, массу тела с вычислением ИМТ в кг/м² и окружность талии (ОТ).
- **Лабораторные и инструментальные методы исследования** – необходимо идти от простых методов исследования к более сложным (табл. 4). На I этапе выполняют рутинные исследования, обязательные у каждого больного для диагностики АГ. На II этапе рекомендуются дополнительные исследования для уточнения формы вторичной АГ, оценки ФР, ПОМ и сопутствующих заболеваний. Профильные специалисты по показаниям проводят углубленное обследование пациента, когда требуется подтвердить вторичный характер АГ и тщательно оценить состояние больных при осложненном течении АГ.
- **Исследование состояния органов-мишеней** чрезвычайно важно, так как оно позволяет не только определить риск развития сердечно-сосудистых осложнений, но и проследить за состоянием больных в динамике, оценить эффективность и безопасность АГТ. По данным работ, проведенных в отделе системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии, у больных АГ с метаболическими нарушениями вероятность поражения сердца, сосудов, мозга и почек выше в несколько раз. У больных АГ с МС достоверно чаще отмечается поражение хотя бы одного органа-мишени, по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений (шансы у больных АГ с МС иметь поражение хотя бы одного органа-мишени в 3 раза выше, чем у больных АГ без МС). В связи с этим для выявления ПОМ необходимо обязательно использовать дополнительные методы исследования сердца (определение индекса массы миокарда ЛЖ), почек (с определением альбуминурии), сосудов (определение атеросклеротических бляшек).

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Пациентам с СД на АГ необходимо рекомендовать СКАД	Ia	C	17
Пациентам с СД на АГ необходимо рекомендовать проведение СМАД для выявления нарушений суточного профиля АД	Ia	C	18
Пациентам с АГ показана оценка МАУ, особенно при высоком риске поражения почек и развития сердечно-сосудистых осложнений	I	B	4, 19
ЭКГ покоя показана пациентам с АГ и метаболическими нарушениями или СД	I	C	19, 20
Дуплексное ультразвуковое сканирование сонных и бедренных артерий (наличие атеросклеротических бляшек) показано асимптомным пациентам с АГ и СД для оценки ССР	Ia	B	21–23
Оценка коронарного кальция с помощью КТ может быть показана асимптомным пациентам с АГ и СД для оценки ССР	Ib	B	24
КТ или МРТ, радионуклидная оценка перфузии миокарда, стресс-эхокардиография (физическая или фармакологическая пробы) показаны асимптомным больным АГ и СД для выявления скрытой коронарной недостаточности	Ib	B	25–32
Определение лодыжечно-плечевого индекса может быть показано больным АГ и СД для оценки ССР	Ib	B	33
Оценка толщины комплекса интима-медиа у больных АГ и СД для оценки ССР не показана	III	A	23, 34, 35
Оценка уровня циркулирующих биомаркеров у больных АГ и СД для оценки ССР не показана	III	B	4, 36–39

4.3. Тактика лечения артериальной гипертензии у пациентов с метаболическими нарушениями или сахарным диабетом 2-го типа

Основная цель лечения АГ заключается в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Для достижения этой цели необходимо не только снижать АД до целевых значений, но и осуществлять коррекцию всех имеющихся модифицируемых ФР.

Необходимость назначения АГТ подтверждена результатами наибольшего в клинической медицине числа РКИ. Метаанализ РКИ, включающий несколько сотен тысяч пациентов, показал, что снижение САД на 10 мм рт. ст. или снижение ДАД на 5 мм рт. ст. связано со значительным снижением всех основных случаев ССЗ на ~20%, смертности от всех причин на 10–15%, инсульта на ~35%, коронарных событий на ~20% и сердечной недостаточности на ~40% [40, 41]. У пациентов с СД достижение и поддержание оптимального контроля АД предотвращает развитие макро- и микроваскулярных осложнений, при этом достижение целевых уровней АД у пациентов с СД имеет большую пользу в отношении снижения ССР и тер-



минальной стадии почечной недостаточности, чем у пациентов без СД [42].

Решение о тактике лечения рекомендуется принимать в зависимости от степени АГ и исходного уровня общего ССР (рис. 1) [43–45]. Пациентам с АГ 2–3-й степени, а также с высоким и очень высоким ССР АГТ должна быть назначена незамедлительно.

Медикаментозная АГТ рекомендуется пациентам с АГ 1-й степени при низком и умеренном риске без доказанного ПОМ, если АГ у пациента сохраняется после периода изменения образа жизни [46, 47].

Польза для лечения лиц с высоким нормальным АД представляется неочевидной. Метаанализ 10 РКИ, которые включали лиц с высоким или очень высоким риском ССЗ, в основном с ССЗ в анамнезе и высоким нормальным АД (n=26 863), показал снижение САД на 4 мм рт. ст. и уменьшение риска инсульта, но не других сердечно-сосудистых событий [48]. В другом исследовании, включавшем лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) в анамнезе и средним исходным САД 138 мм рт. ст., зарегистрировано уменьшение риска серьезных сердечно-сосудистых событий (относительный риск – ОР 0,90, доверительный интервал – ДИ 0,84–0,97) на фоне медикаментозной АГТ, но не увеличение выживаемости (ОР 0,98, ДИ 0,89–1,07). Однако, согласно современным рекомендациям, снижение высокого нормального уровня АД может быть рассмотрено у пациентов с очень высоким риском ССЗ и установленным ССЗ, особенно ИБС [48].

Большинство метаисследований пришли к заключению, что польза от снижения АД у пациентов с СД 2-го типа (в отличие от пациентов без СД) минимальна или вовсе отсутствует, когда САД < 130/80 мм рт. ст., за исключением возрастающей выгоды для инсульта [42]. В связи с этим целевой диапазон САД у боль-

шинства пациентов с АГ и метаболическими нарушениями или СД должен составлять 130–139 мм рт. ст., при хорошей переносимости значения САД могут быть ниже 130 мм рт. ст., но не ниже 120 мм рт. ст. ДАД необходимо поддерживать в диапазоне 80–90 мм рт. ст., при хорошей переносимости значения ДАД могут быть ниже 80 мм рт. ст., но не ниже 70 мм рт. ст. Важно отметить, что задается целевой диапазон, в связи с тем, что стремление к более низким уровням АД снижает безопасность лечения. Кроме того, в целом, когда САД снижается менее 120 мм рт. ст., особенно у пожилых пациентов, пациентов с высоким и очень высоким риском, часто с сопутствующими ССЗ, риск причинения вреда увеличивается и перевешивает пользу лечения.

Достижение целевых значений должно быть осуществлено в течение 3 мес с момента постановки диагноза. Необходимо учитывать, что именно у этой категории пациентов достичь целевых значений АД бывает особенно трудно. Внимание нужно также уделять устойчивости контроля АД. Межвизитная вариабельность ассоциируется с более высоким риском сердечно-сосудистых событий.

Согласно современным рекомендациям пациентам с АГ и метаболическими нарушениями или СД показана комбинированная АГТ. Предпочтительные комбинации должны включать блокатор РААС (либо ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, либо блокатор рецепторов ангиотензина II – БРА) с блокатором кальциевых каналов – БКК или диуретиком (рис. 2). Монотерапия может быть назначена только пациентам низкого риска и с АГ 1-й степени (особенно если САД < 150 мм рт.ст.), пациентам очень высокого риска с высоким нормальным уровнем АД, ослабленным или очень пожилым пациентам.

Стартовая комбинированная терапия неизменно более эффективно снижает АД, чем монотерапия, даже комбинирован-

Таблица 5. Абсолютные и относительные противопоказания к назначению различных групп АГП
Table 5. Absolute and relative contradictions for use of different antihypertensive medications groups

Препарат	Противопоказания	
	абсолютные	относительные
Диуретики (тиазиды/тиазидоподобные, например хлорталидон и индапамид)	Подагра	МС НТГ Беременность Гиперкалиемия Гипокалиемия
β-АБ	Бронхиальная астма Любая значимая синоатриальная или атриовентрикулярная блокада Брадикардия (ЧСС<60 уд/мин)	МС НТГ Спортсмены и физически активные пациенты
АК (дигидропиридины)		Тахикардия ХСН Острые отеки нижних конечностей в анамнезе
АК (верапамил, дилтиазем)	Любая значимая синоатриальная или атриовентрикулярная блокада Тяжелая дисфункция ЛЖ (фракция выброса ЛЖ<40%) Брадикардия (ЧСС<60 уд/мин)	Запор
ИАПФ	Беременность Отек Квинке в анамнезе Гиперкалиемия (калий более 5,5 ммоль/л) Двусторонний стеноз почечной артерии	Женщины детородного возраста без надежной контрацепции
БРА	Беременность Гиперкалиемия (калий более 5,5 ммоль/л) Двусторонний стеноз почечной артерии	Женщины детородного возраста без надежной контрацепции

ная терапия в низких дозах обычно более эффективна, чем монотерапия в максимальной дозе [49]. Кроме того, сочетание лекарственных средств, направленных на несколько механизмов повышения АД, таких как блокирование РААС, вазоконстрикции, стимуляция диуреза, позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения АД [50]. Метаанализ более 40 исследований показал [51], что комбинация 2 препаратов из любых 2 классов антигипертензивных средств увеличивает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы одного препарата. Наконец, было показано, что комбинации 2 препаратов в качестве начальной терапии являются безопасными и хорошо переносятся, без какого-либо риска эпизодов гипотонии, даже когда они назначаются пациентам с гипертонической болезнью 1-й степени [52], неблагоприятные события, ведущие к прекращению лечения, у этой категории пациентов являются несчастными [53].

Использование препаратов в фиксированных дозах в одной таблетке рекомендуется всем пациентам с АГ, так как уменьшение числа ежедневно принимаемых таблеток улучшает приверженность лечению [50, 53, 54]. Исследования убедительно показали обратную зависимость между количеством принимаемых таблеток и приверженностью лечению. Применение фиксированных комбинаций (ФК) в одной таблетке потенциально позволяет удвоить показатель «эффективность лечения», который в настоящее время составляет около 40%. Наличие на рынке ФК с различными дозировками препаратов устраняет их частый недостаток – невозможность увеличить дозу одного препарата независимо от другого. Наиболее доступные ФК содержат комбинации основных классов препаратов.

Рекомендуется при отсутствии контроля АД комбинацией из 2 препаратов перейти на комбинацию из 3 лекарственных средств, обычно блокатора РААС с БКК и тиазидным/тиазидоподобным диуретиком, предпочтительно в виде ФК [55, 56].

Рекомендуется при отсутствии контроля АД комбинацией из 3 препаратов усилить терапию путем добавления спиронолактона или, если не допускается применение других диуретиков, таких как амилорид или более высоких доз тиазидных диуретиков, добавить β- или α-адреноблокатор (АБ) [57]. Комбинация 2 блокаторов РААС не рекомендуется. К комбинациям, при использовании которых усиливаются побочные

эффекты, также относятся: сочетание разных лекарственных средств, относящихся к одному классу препаратов, β-АБ в сочетании с недигидропиридиновым БКК, сочетание ИАПФ с калийсберегающим диуретиком, β-АБ с препаратом центрального действия (нерациональные комбинации).

4.3.1. Выбор антигипертензивного препарата

К антигипертензивным препаратам (АГП), применяемым для лечения больных АГ с метаболическими нарушениями, предъявляются особые требования: они должны эффективно снижать АД на протяжении суток, не оказывать неблагоприятного влияния на углеводный, липидный, пуриновый обмен, обладать органопротективным действием, снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Для лечения АГ рекомендованы 5 основных классов АГП: ИАПФ, БРА, БКК, диуретики и β-АБ [58, 59]. β-АБ могут быть назначены на любом этапе лечения в комбинации с блокаторами РААС, в определенных клинических ситуациях, например, стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, сердечная недостаточность или, если необходим контроль ЧСС, даже у пациентов с несложной АГ [49, 59]. Все классы АГП в сравнении с плацебо снижают риск сердечно-сосудистых событий, в том числе и у пациентов с СД, что обусловлено в основном непосредственным снижением АД.

В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться агонисты имидазолиновых рецепторов, α-АБ. Для этих классов препаратов не проводились крупные РКИ с целью изучения их влияния на жесткие конечные точки, они были изучены в observationalных исследованиях, где были установлены показания для их предпочтительного назначения.

В табл. 5 представлены абсолютные и относительные противопоказания к назначению различных групп АГП.

4.3.1.1. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

В лечении АГ у больных с метаболическими нарушениями основное место принадлежит блокаторам РААС – ИАПФ или БРА – ввиду их положительного влияния на ключевые звенья патогенеза заболевания. Представители данных групп ле-

карственных средств снижают активность РААС и уменьшают активность СНС. Обладают высокой антигипертензивной активностью и выраженными органопротективными свойствами, кроме того, метаболически нейтральны и способны предупреждать развитие новых случаев СД. В метаанализе, опубликованном С. Thomopoulos и соавт. в 2017 г., продемонстрировано преимущество блокаторов РААС перед другими классами АПФ у больных СД в отношении снижения ОР основных сердечно-сосудистых событий (комбинированная конечная точка, включающая инсульт и ИБС) и смерти от всех причин [42]. Кроме того, оба класса препаратов (ИАПФ и БРА) приводили к достоверному снижению риска развития терминальной стадии почечной недостаточности у больных СД [42].

ИАПФ. Несомненное достоинство препаратов этих групп – отсутствие негативного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмены.

В крупных многоцентровых исследованиях SOLVD, ASCOT, HOPE выявлено значимое снижение числа новых случаев СД среди больных, длительно получавших ИАПФ. Указанные препараты обладают органопротективным эффектом: уменьшают ГЛЖ, замедляют ремоделирование и фиброз миокарда, снижают МАУ, протеинурию, предотвращают нефроангиосклероз и хроническую почечную недостаточность. Высокая эффективность ИАПФ в замедлении прогрессирования заболевания почек и снижении риска сердечно-сосудистых осложнений показана в исследованиях AIRE, REIN, PROGRESS, ADVANCE. Ангиопротективный эффект ИАПФ заключается в улучшении функции эндотелия сосудистой стенки, антипролиферативном и антиатерогенном действии. В крупных клинических исследованиях (PHYLIS, SECURE) установлено, что терапия ИАПФ может уменьшить толщину комплекса интима–медиа сонной артерии у пациентов с бессимптомным или манифестированным атеросклерозом.

Важное преимущество ИАПФ – способность предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого и очень высокого риска, в том числе у больных АГ с МС и СД 2-го типа. В исследованиях SOLVD, EUROPA, PROGRESS, FACET, ADVANCE показано, что лечение ИАПФ снижает риск развития повторного мозгового инсульта, ишемических событий, госпитализаций в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) и других сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них.

Выделяют 3 группы ИАПФ в зависимости от химической структуры: содержащие SH-группу (каптоприл, зофеноприл), карбоксильную группу (эналаприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл, трандолаприл, спираприл, цилазаприл, лизиноприл), фосфинильную группу (фозиноприл). Поскольку при АГ и метаболических нарушениях часто имеет место увеличение объема жировой ткани, то выбор конкретного ИАПФ должен учитывать его липофильность, потому что более высокий уровень липофильности определяет более значительную тканевую аффинность препарата (т.е. способность оказывать влияние на активность АПФ не только в плазме крови, но и непосредственно в тканях). Высокой липофильностью обладают активные метаболиты фозиноприла, квинаприла, трандолаприла, рамиприла и периндоприла; умеренной – эналаприла, моэксиприла и каптоприла; лизиноприл относится к гидрофильным соединениям. Большинство ИАПФ элиминируется почками, только 5 препаратов (рамиприл, зофеноприл, фозиноприл, трандолаприл, спираприл) имеют двойной путь выведения – через печень и почки.

Среди побочных эффектов ИАПФ наиболее часто встречается сухой кашель, ангионевротический отек. Другое негативное свойство ИАПФ, регистрируемое у части больных, – «ускользания» гипотензивного эффекта при длительном лечении.

БРА. Эффект БРА, или антагонистов рецепторов ангиотензина II – сартанов, также связан с подавлением активности РААС, но при этом они не влияют на систему брадикинина. По антигипертензивной эффективности ИАПФ и БРА равнозначны, но последние имеют лучший профиль переносимости, так как не вызывают кашель, ангионевротический отек. БРА обес-

печивают более высокую приверженность терапии среди больных АГ из-за лучшего профиля переносимости, отсутствия «ускользания» гипотензивного эффекта.

БРА не оказывают влияние на липидный и пуриновый обмены, за исключением лозартана, для которого доказана возможность снижения уровня МК, кроме того, липофильные БРА улучшают чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмены благодаря взаимодействию с PPAR γ -рецепторами (телмисартан, азилсартан). Значимое снижение риска развития СД 2-го типа при терапии сартанами установлено также в исследованиях LIVE, VALUE, CHARM.

БРА так же, как и ИАПФ, обладают выраженным кардио- и нефропротективным действием: предотвращают ГЛЖ, увеличивают продолжительность периода удержания синусового ритма при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий, уменьшают степень МАУ и протеинурии, замедляют прогрессирование сердечной и почечной недостаточности. При длительном приеме БРА (телмисартан) уменьшают толщину комплекса интима–медиа сонных артерий и объем крупных атеросклеротических бляшек (MORE).

Длительное лечение сартанами (телмисартан, кандесартан, ирбесартан) приводит к уменьшению риска развития неблагоприятных исходов, таких как терминальная почечная недостаточность, частоты госпитализаций по поводу ХСН, смерти (IRMA-7, IDNT-8, CHARM-9, VALUE, ONTARGET). Зарегистрировано значимое снижение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений при лечении БРА больных АГ с СД 2-го типа (LIFE, IDNT, RENAAL). Проведенные исследования показали примерно равнозначную эффективность БРА и ИАПФ в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений, но лучшую переносимость сартанов.

4.3.1.2. Блокаторы кальциевых каналов

БКК обладают выраженным вазодилатирующим действием в результате инактивации потенциалзависимых кальциевых каналов и блокирования поступления потоков кальция в гладкомышечные клетки сосудов. В зависимости от химической структуры выделяют 3 группы антагонистов кальция (АК): дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.), фенилалкиламины (верапамил) и бензодиазепины (дилтиазем). Недигидропиридиновые АК обладают отрицательным ино- и дромотропным действием. Дигидропиридиновые АК оказывают выраженное вазодилатирующее действие на периферические артерии, не влияют на проводящую систему сердца, практически не снижают сократительную способность миокарда.

Для лечения АГ у больных с МС, а также с СД 2-го типа применяют как недигидропиридиновые (верапамил, дилтиазем), так и дигидропиридиновые БКК пролонгированного действия. АК не оказывают отрицательного влияния на липидный, углеводный и пуриновый обмены. Снижение числа новых случаев СД 2-го типа при длительной терапии АК в сочетании с ИАПФ установлено в исследованиях ASCOT (амлодипин + периндоприл), INVEST (верапамил и трандолаприл). В плане предупреждения развития новых случаев СД 2-го типа АК занимают промежуточное положение между ИАПФ (БРА) и селективными β -АБ.

БКК обладают антиангинальным действием: снижают частоту, продолжительность и выраженность эпизодов ишемии миокарда (САРЕ), а потому применяются у больных, имеющих сочетание АГ и ИБС.

БКК вызывают регрессию гипертрофии миокарда ЛЖ, обладают антиатерогенным действием, уменьшают экскрецию альбумина с мочой, причем нефропротективный эффект БКК у больных АГ с диабетической нефропатией столь же выражен, как и ИАПФ.

Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности при длительной терапии БКК показано в исследованиях INVEST, INSIGHT, HOT, STOP-2, NORDIL.

4.3.1.3. Диуретики

Диуретики воздействуют на основные механизмы повышения АД у больных с ожирением – задержку натрия и жидкости, поэтому терапию диуретиками у этой категории больных считают патогенетически обоснованной. В настоящее время использование тиазидных диуретиков в режиме монотерапии при АГ с метаболическими нарушениями считается нецелесообразным, поскольку они оказывают целый ряд неблагоприятных воздействий: гипокалиемию, гипергликемию, при длительном применении в больших дозах могут индуцировать СД, негативно влияют на липидный и пуриновый обмен. Длительная терапия гидрохлоротиазидом сопровождается повышением содержания в крови атерогенных фракций липидов и МК. На степень выраженности нарушений углеводного и липидного обменов при применении данного класса мочегонных препаратов влияют также длительность их применения и возраст больных.

Петлевые диуретики (фуросемид, торасемид, этакриновая кислота и т.д.) также могут вызывать нарушение толерантности к глюкозе, глюкозурию и развитие некетонемической комы.

Для лечения АГ у больных с метаболическими нарушениями и СД 2-го типа предпочтение отдается метаболически нейтральному тиазидоподобному диуретику пролонгированного действия – индапамиду ретард. Особенности индапамида ретард заключаются в том, что этот препарат обладает двойным действием. С одной стороны, он обеспечивает некоторое увеличение диуреза, устраняя избыточное содержание натрия в сосудистой стенке, с другой стороны, у него имеется первичный вазодилатирующий эффект, обусловленный регуляцией входа кальция в гладкомышечные клетки и влиянием на синтез простагландинов.

Исследования, проведенные в последнее время, свидетельствуют об эффективности калийсберегающих диуретиков (спиронолактона и эплеренона) в лечении АГ у больных с метаболическими нарушениями, особенно при развитии рефрактерной АГ. В двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании ASPIRANT (Addition of Spironolactone in Patients with resistant arterial hypertension) 25 мг спиронолактона добавляли к трехкомпонентной АГТ, включающей диуретик (в среднем больные получали 4,5 препарата). Исследование было досрочно остановлено после оценки предварительных результатов 8-недельной терапии, так как в группе спиронолактона наблюдалось значительное достоверное снижение САД по сравнению с плацебо. На ДАД спиронолактон влиял незначительно. Добавление спиронолактона к терапии сопровождалось небольшим, но достоверным увеличением калия и креатинина сыворотки крови без неблагоприятных клинических последствий, при хорошей переносимости, число побочных эффектов было сопоставимо с плацебо. Примечательно, что чем больше была выраженность абдоминального ожирения (ОТ), тем лучше был ответ на терапию, включающую спиронолактон. Эти результаты указывают на особую роль альдостерона в генезе АГ у больных с ожирением и МС. Однако известны неблагоприятные побочные эффекты, связанные с блокадой спиронолактоном андрогенных рецепторов, и др. Появившиеся в последнее время новые селективные антагонисты альдостерона, в частности эплеренон, лишены таких побочных эффектов, но вместе с этим уступают спиронолактону по антигипертензивной эффективности и длительности действия.

4.3.1.4. β-Адреноблокаторы

Применение β-АБ для лечения АГ у больных с ИР и ГИ патогенетически обосновано, так как эти препараты ингибируют повышенную активность СНС и уменьшают тахикардию, которая имеется у 1/3 пациентов. β-АБ урежают ЧСС, уменьшают выраженность ГЛЖ, обладают антиаритмическим действием. Препараты этой группы не влияют на электролитный состав крови. По предотвращению риска развития сердечно-сосудистых осложнений β-АБ не уступают ИАПФ и АК (Stop-Hypertension-2, UKPDS, MAPHY).

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
АГ рекомендована всем пациентам с СД и АД ≥ 140/90 мм рт. ст.	I	A	44, 60–62
Пациентам с СД рекомендован индивидуализированный подход к лечению АГ, целевой диапазон САД при этом составляет 130–139 мм рт. ст., при хорошей переносимости значения САД могут быть ниже 130 мм рт. ст., но не ниже 120 мм рт. ст.	I	A	60, 63–67
Целевой диапазон для ДАД составляет 80–89 мм рт. ст., при хорошей переносимости ДАД может быть снижено менее 80 мм рт. ст., но не ниже 70 мм рт. ст.	I	C	64
Изменение образа жизни должно быть рекомендовано всем пациентам с метаболическими нарушениями и СД	I	A	68–70
Пациентам с СД и АГ рекомендован прием блокаторов РААС (ИАПФ или БРА), особенно при наличии МАУ, альбуминурии, протеинурии или ГЛЖ	I	A	71–74
Пациентам с СД и АГ начинать терапию рекомендовано с комбинации блокатора РААС с БКК или диуретиком	I	A	71–74
У пациентов с НТГ или НГН прием блокаторов РААС (ИАПФ или БРА) должен иметь предпочтение перед β-АБ и диуретиками для снижения риска развития СД	Ila	A	75–77

Современные высокоселективные β₁-АБ – биспролол, небиволол, метопролола сукцинат и другие, в отличие от неселективных представителей этой группы, не оказывают выраженного негативного влияния на углеводный, липидный, пуриновый обмен, не вызывают прибавку массы тела и не усиливают инсулинорезистентность. β-АБ со свойствами вазодилататоров (карведилол, небиволол) способны снижать содержание в крови глюкозы и атерогенных фракций липидов, повышать чувствительность тканей к инсулину.

Установлена высокая эффективность и безопасность высокоселективных β-АБ (биспролол, метапролола сукцинат) в лечении АГ у больных с СД 2-го типа (UKPDS, VIP). Применение этих препаратов сопровождалось значимым снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности, при отсутствии неблагоприятного влияния на метаболизм глюкозы и липидов.

Однако согласно современным рекомендациям у пациентов с АГ и СД 2-го типа или нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) β-АБ могут быть назначены только в комбинации с блокаторами РААС.

4.3.1.5. Дополнительные классы антигипертензивных препаратов

Агонисты имидазолиновых рецепторов – моксонидин и рилменидин стимулируют имидазолиновые рецепторы, расположенные в вентролатеральном отделе продолговатого мозга.

Моксонидин уменьшает активность СНС и тем самым приводит к снижению АД. Монотерапия моксонидином в дозе 0,2–0,4 мг/сут позволяет достичь целевых значений АД у 52%

больных. Высокая гипотензивная эффективность моксонидина в виде монотерапии и в составе комбинированной АГ у больных АГ с МС или СД 2-го типа показана в исследовании SAMUS. Однако в настоящее время препарат может быть рекомендован только в составе комбинированной терапии.

Важным достоинством моксонидина является положительное влияние на углеводный и липидный обмены. Моксонидин повышает чувствительность тканей к инсулину за счет улучшения инсулинзависимого механизма транспорта глюкозы в клетки, снижает уровень инсулина, лептина и глюкозы в крови, уменьшает содержание триглицеридов (ТГ) и свободных жирных кислот, повышает уровень холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). У пациентов с избы-

точной массой тела прием моксонидина приводит к снижению массы тела (MERSY).

Моксонидин обладает органопротективным действием: уменьшает ГЛЖ, улучшает диастолическую функцию сердца, когнитивные функции мозга, снижает МАУ.

α-АБ. α-АБ (доксазозин, празозин) применяют в лечении АГ у больных с МС, как правило, в составе комбинированной терапии 4-м препаратом. Они улучшают углеводный и липидный обмены, повышают чувствительность тканей к инсулину, улучшают почечную гемодинамику. Ввиду того, что эти препараты вызывают постуральную гипотензию, их с осторожностью применяют у пациентов с диабетической нейропатией.

5. Метаболические нарушения

5.1. Ожирение

5.1.1. Эпидемиология и факторы риска ожирения

Ожирение – это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью, и являющееся основным ФР хронических заболеваний, включая СД 2-го типа и ССЗ [78]. В течение последних 30 лет распространенность ожирения в мире почти удвоилась, а средний ИМТ увеличился на 0,4 кг/м² в десятилетие для мужчин и на 0,5 кг/м² для женщин [78]. Быстро возрастает доля лиц с крайней степенью ожирения [1]. По данным многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ распространенность ожирения в российской популяции составила 29,7% [1]. Доказана линейная зависимость между ростом массы тела и степенью АГ [79–81]. Анализ результатов исследования ЭССЕ-РФ показал, что частота АГ у лиц с абдоминальным ожирением в 2 раза превосходит таковую у лиц с нормальной массой тела, а у лиц с ожирением градиентно возрастает по мере увеличения степени ожирения [82].

Установлено, что ожирение чаще встречается у жителей крупных городов, чем в сельской местности. Полагают, что данная зависимость обусловлена условиями трудовой деятельности. Есть и прямые исследования, свидетельствующие, что у занимающихся физическим трудом ожирение встречается реже, чем у работников умственного труда. Вместе с тем рядом исследований показано, что вероятность ожирения тем выше, чем ниже уровень образования.

Эпидемиологические исследования отчетливо выявляют семейный характер заболеваемости ожирением. По данным M. Guillaume и соавт., степень выраженности ожирения у детей довольно четко коррелирует с ожирением у их родителей. По данным K. Greenlund и соавт., более тесно ожирение у детей связано с ожирением у матери, чем с ожирением у отца. Высокая вероятность развития ожирения у детей в семьях родителей, страдающих ожирением, связана с наследственными механизмами, а также с закреплением семейных навыков питания и образа жизни при преобладающем влиянии последнего.

Клинические рекомендации по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов 2018 г. к факторам, влияющим на кардиоваскулярный риск у пациентов с АГ, относят как ожирение, так и избыточную массу тела.

5.1.2. Диагностика ожирения

Диагностика ожирения довольно проста и заключается в измерении массы тела, путем взвешивания (проводится на стандартизованных весах, без тяжелой одежды и обуви), роста пациента на медицинском ростомере (без обуви) и определении ОТ, которую измеряют в положении стоя (на пациентах должно быть только нижнее белье, точкой измерения является середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер), мерную ленту следует держать горизонтально.

Последние исследования показали, что отношение ОТ к росту может служить лучшей скрининговой моделью оценки кардиоваскулярного риска, превосходя значимость ИМТ и ОТ. Статистический анализ, включивший более 300 тыс. взрослых пациентов, представителей разных этнических групп, продемонстрировал значительно более сильную корреляцию в отношении индекса ОТ/рост в сравнении с ОТ и ИМТ при СД 2-го типа, АГ и ССЗ и их осложнениях. Важно отметить, что для определения индекса нет необходимости взвешивать пациента, а интерпретация его проста – ОТ не должна превышать половины роста пациента.

Более точное определение массы абдоминального жира и в целом распределение жировой ткани возможно при проведении биоимпедансометрии и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, в специализированных стационарах возможно использование компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Для исключения возможных вторичных причин избыточной массы тела применяются различные методы исследования гормонов (определение суточного ритма секреции адренкортикотропного гормона и кортизола в плазме крови, определение уровня пролактина, тестостерона и тиреотропного гормона в крови, определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой). Дополнительную помощь в дифференциальной диагностике могут оказать визуализирующие методы – КТ и МРТ.

В Российской Федерации остается актуальной классификация ожирения по ИМТ, предложенная ВОЗ в 1997 г. (табл. 6). Согласно данной классификации ожирение диагностируется при ИМТ ≥ 30 кг/м². Кроме того, существует классификация ожирения по характеру распределения жира – абдоминальное, когда основная масса жира расположена в брюшной полости, на передней брюшной стенке, туловище, шее и лице (мужской, или андронидный тип ожирения) и глутеофemorальное с преимущественным отложением жира на ягодицах и бедрах (женский, или гиноидный тип ожирения). Такое разделение обусловлено тем, что при абдоминальном ожирении значительно чаще, чем при глутеофemorальном, наблюдаются осложнения. В исследовании Health, Aging, and Body Composition Study висцеральное ожирение было тесно связано с наличием АГ, при этом ассоциация была сильной даже у лиц с низкой общей долей жира в организме. В исследовании Framingham Heart Study Multidetector Computed Tomography Study были получены аналогичные данные. Для диагностики абдоминального (висцерального) ожирения рекомендуется измерение ОТ: ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин является диагностическим критерием абдоминального ожирения. Кроме того, в последнее время было введено понятие так называемых «эктопических жировых депо» (эпикардальная жировая ткань, периваскулярная жировая ткань, паранефральный жир), которые оказывают непосредственное паракринное влияние на органы-мишени, к которым они прилежат.

В настоящее время разрабатывается концепция метаболически здорового ожирения (МЗО). У людей с МЗО больше под-

Таблица 6. Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997 г.)
Table 6. Obesity classification according to BMI (WHO, 1997)

Типы массы тела	ИМТ, кг/м ²	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение 1-й степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение 2-й степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение 3-й степени	≥40	Чрезвычайно высокий

кожного жира, чем висцерального, и более низкие эктопические отложения жира в печени и в скелетных мышцах, чем у лиц с ожирением, метаболически подверженных риску. Термин МЗО подразумевает, что лица с этим типом ожирения имеют такой же ССР, как и лица без ожирения, однако его наличие не исключает необходимости определения ИМТ и оценки всех сердечно-сосудистых ФР. Эта концепция требует дальнейшего изучения и в настоящее время малоприменима в практическом здравоохранении.

5.1.3. Современные принципы лечения ожирения

Всем лицам с ожирением, а также пациентам с избыточной массой тела и наличием одного и более ФР ССЗ или наличием сопутствующих заболеваний, течение которых ассоциировано с ожирением, показано снижение массы тела. Положительное влияние снижения массы тела на уровень АД подтверждено результатами многочисленных исследований. Увеличение массы тела повышает риск развития АГ, а снижение массы тела – снижает уровень АД [83, 84]. По данным одного из метаанализов, уменьшение массы тела на 5,1 кг уменьшает САД на 4,4 мм рт. ст., а ДАД – на 3,6 мм рт. ст. [85]. Кроме того, снижение массы тела повышает эффективность АГП [4, 86]. Для пациентов с избыточной массой тела и ожирением, страдающих гипертонией, снижение массы тела является необходимым условием уменьшения риска ССЗ [87–89].

Лечение ожирения базируется на немедикаментозных методах, медикаментозной терапии и бариатрической хирургии. В настоящее время оптимальным считают постепенное снижение массы тела (не более чем на 0,5–1 кг в неделю, 5–10% за 3–6 мес), направленное не столько на улучшение антропометрических показателей, сколько на компенсацию сопутствующих метаболических и гормональных нарушений. Важным аспектом эффективности лечения ожирения является удержание эффекта в течение длительного времени (не менее 1 года).

Немедикаментозное лечение ожирения включает в себя диетотерапию (гипокалорийное питание с ограничением употребления быстроусваиваемых углеводов и насыщенных жиров), аэробные физические нагрузки и поведенческую терапию (терапевтическое обучение пациентов по структурированной программе и, при необходимости, консультацию психолога или психотерапевта).

Для составления сбалансированной диеты необходимо рассчитать количество калорий, которое допустимо употребить за сутки с учетом индивидуальных энергозатрат. И из расчета суточной нормы калорий можно составить меню на весь день. Эффективность так называемых односторонних диет, с ограничением преимущественно углеводов или жиров, не подтверждена широкой доказательной базой, а в ряде случаев, особенно при резком ограничении углеводов, такие диеты могут быть просто опасными.

Расчет суточной калорийности выполняется индивидуально для каждого пациента и включает несколько этапов.

1. Определяется величина основного обмена с учетом возраста, пола, роста и массы тела.

- Для женщин:
 - 18–30 лет $(0,0621 \times \text{масса в кг} + 2,0357) \times 240$;
 - 31–60 лет $(0,0342 \times \text{масса в кг} + 3,5377) \times 240$;
 - старше 60 лет $(0,0377 \times \text{масса в кг} + 2,7545) \times 240$.
- Для мужчин:
 - 18–30 лет $(0,0630 \times \text{масса в кг} + 2,8957) \times 240$;
 - 31–60 лет $(0,0484 \times \text{масса в кг} + 3,6534) \times 240$;
 - старше 60 лет $(0,0491 \times \text{масса в кг} + 2,4587) \times 240$.

2. Полученный результат увеличивается на величину суточного расхода энергии в зависимости от уровня физической нагрузки: при минимальной физической нагрузке полученный результат остается без изменения, при среднем уровне физической активности – умножается на коэффициент 1,3; при высоком уровне – на 1,5.

3. Далее надо уменьшить рассчитанную суточную калорийность на 15–20%. Для женщин она должна в итоге составить не менее 1400 ккал/сут, для мужчин – 1600 ккал/сут.

Общие принципы построения рационального питания [4]:

- частота приемов пищи – не менее 3 раз в день (у пациентов с СД 2-го типа до 6 раз);
- желательно, чтобы основная часть потребляемых жиров приходилась на растительные и рыбные жиры;
- в белковом компоненте питания желательно преобладание нежирных сортов птицы, рыбы, молока, кисломолочных продуктов, допускается употребление красного необработанного мяса 2 раза в неделю;
- желательно преобладание сложных углеводов с низким гликемическим индексом над простыми (сахара), у пациентов с СД 2-го типа обязательно;
- желательно потребление клетчатки не менее чем 40 г в день за счет более широкого включения в диету отрубных и зерновых сортов хлеба, а также овощей и фруктов, у пациентов с нарушениями липидного, углеводного обменов, СД;
- учитывая наличие АГ, желательно снижение потребления натрия до 4–5 г/сут (в одной чайной ложке содержится 2–2,4 г натрия);
- желателен прием 30 мл жидкости (чистой негазированной воды) на каждый килограмм массы тела, при отсутствии противопоказаний.

Снижение массы тела, как правило, продолжается в течение нескольких месяцев, с наиболее интенсивной потерей массы тела в первые 3 мес лечения, и сменяется периодом стабилизации веса (6–12 мес). Этот период важен для получения устойчивых положительных результатов лечения. После этапа стабилизации массы тела в каждом отдельном случае решается вопрос о необходимости дальнейшего ее снижения либо удержания достигнутого веса.

Изменить пищевое поведение пациенту помогает ведение дневника питания (наиболее удобной формой являются электронные дневники питания, с автоматическим расчетом КБЖУ). Это дисциплинирует пациента, способствует упорядочению рациона, формируя осознанное отношение к изменению режима и качества питания. Кроме того, ведение дневника помогает врачу оценить пищевые привычки и количество реально съеданной пищи, что позволяет корректировать диету.

Физические нагрузки являются важным компонентом рекомендаций по изменению образа жизни. На этапе снижения массы тела они дополняют редуцированную по калорийности диету и позволяют создать отрицательный энергетический баланс. Под влиянием нагрузок умеренной интенсивности улучшается чувствительность к действию инсулина, снижается уровень ТГ и возрастает ХС ЛПВП, повышаются функциональные резервы сердечно-сосудистой и дыхательной систем. На этапе поддержания результатов физическая активность приобретает еще большее значение, являясь одним из главных прогностических факторов сохранения желаемой массы тела.

Перед началом занятий необходимо оценить толерантность пациента к физической нагрузке с помощью велоэргометрии или тредмил-теста. Особенно важно проведение нагрузочного теста при наличии ИБС, у всех больных после 40 лет, а также в возрасте после 30 лет при наличии таких ФР, как ИБС, АГ, СД, курение и дислипидемия.

Для снижения массы тела (максимального расходования энергии) показаны аэробные упражнения, которые представляют собой непрерывную ритмическую тренировку с вовлечением больших групп мышц на протяжении достаточно продолжительного времени, благодаря чему учащается сердечный ритм. Интенсивность аэробной нагрузки контролируется путем подсчета ЧСС, достигнутой в ходе выполнения упражнений, по отношению к максимальной частоте сердечных сокращений (МЧСС), рекомендуемой для данного возраста, по формуле: $MЧСС = 220 - (\text{возраст пациента})$. В зависимости от этого показателя интенсивность нагрузки может быть низкой (30–50% МЧСС), умеренной (50–70% МЧСС), интенсивной (более 70% МЧСС). Если скорость упражнений позволяет участникам комфортно беседовать, нагрузка является умеренной.

Чтобы избежать нежелательных реакций, больным, которые вели неактивный образ жизни, а также больным с СД 2-го типа следует начинать с непродолжительной (10–15 мин) нагрузки низкой интенсивности (например, ходьба) с постепенным увеличением ее интенсивности и продолжительности до 40–60 мин в день. Предпочтительны ежедневные, но не менее 3 раз в неделю физические нагрузки, общей продолжительностью не менее 150 мин в неделю [4, 90–92].

Временным противопоказанием к нагрузкам у больных СД 2-го типа является гипергликемия более 13 ммоль/л в сочетании с кетонурией или более 16 ммоль/л, даже без кетонурии, поскольку в условиях дефицита инсулина нагрузка может способствовать повышению уровня гликемии.

Обязательным является обучение пациентов правильному поведению во время гипогликемии, а также мерам по ее профилактике (уменьшение перед нагрузкой дозы инсулина короткого действия или дополнительный прием углеводов).

Необходимо помнить, что пациентам с АГ противопоказаны статические силовые нагрузки, увеличивающие риск развития осложнений.

Назначение медикаментозной терапии ожирения рекомендовано при ИМТ ≥ 30 кг/м² или при ИМТ ≥ 27 кг/м² и наличии ФР и/или коморбидных заболеваний [93].

В РФ в качестве лекарственных средств для фармакотерапии ожирения у пациентов с ССЗ разрешены к применению орлистат (ингибитор желудочно-кишечных липаз) и лираглутид 3,0 мг (аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 – ГПП-1). Не рекомендуется назначение пищевых добавок или биологически активных добавок в связи с отсутствием данных об их эффективности и безопасности в лечении ожирения [94, 95].

Орлистат – препарат периферического действия (в пределах желудочно-кишечного тракта), ингибитор желудочной и панкреатической липазы, уменьшает всасывание пищевых жиров приблизительно на 30%. Доказано, что снижение массы тела при лечении орлистатом у больных ожирением, в том числе с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД, сопровождается улучшением метаболического профиля, снижением АД и кардиоваскулярных рисков [96–98].

Лираглутид 3 мг (Саксенда) – регулирует аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи. Эффективность и безопасность лираглутида 3 мг в лечении пациентов с ожирением оценивалась в исследованиях SCALE: препарат положительно влияет на динамику метаболических ФР на фоне снижения массы тела. Назначение лираглутида 3,0 мг больным ожирением способствует устойчивому снижению массы тела в течение 3 лет терапии, уменьшению степени тяжести ночного апноэ, снижению рис-

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Ограничение калорийности рациона рекомендовано пациентам с избыточной массой тела и ожирением для предотвращения перехода предиабета в СД	I	A	112–115
Лицам с АГ и ожирением рекомендуется снижение массы тела на 5–10% от исходной	I	A	85, 88–90
Пациентам, страдающим АГ и ожирением или избыточной массой тела, рекомендуется расширение режима физической активности: аэробные физические нагрузки продолжительностью не менее 30 мин непрерывно ежедневно или общей продолжительностью 150–200 мин в неделю	I	A	91–93
Для лечения АГ у лиц с ожирением и избыточной массой тела рекомендуется назначение АГП, не увеличивающих риск набора массы тела и нарушений углеводного обмена	II	B	53, 116, 117–121
Для фармакотерапии ожирения у пациентов с АГ могут использоваться лираглутид 3 мг и орлистат в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препаратов	I	A	96–102
Хирургическое лечение рекомендуется пациентам с морбидным ожирением в возрасте 18–60 лет и при неэффективности ранее проводимых консервативных мероприятий при ИМТ > 40 кг/м ² (независимо от наличия сопутствующих заболеваний) и при ИМТ > 35 кг/м ² и наличии тяжелых заболеваний (СД 2-го типа, АГ, заболевания суставов, СОАС), на течение которых можно воздействовать путем снижения массы тела	I	A	88, 89, 97, 103, 104, 112, 118

ка развития СД 2-го типа наряду с благоприятным профилем безопасности и переносимости [99–102]. Лираглутид в дозе 1,8 мг также был исследован у пациентов с СД 2-го типа в исследовании LEADER, которое показало в группе лираглутида снижение риска сердечно-сосудистой смерти и больших сердечно-сосудистых событий на 22 и 13% соответственно [103].

У пациентов с АГ и морбидным ожирением (ИМТ > 40 кг/м² или ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии коморбидных заболеваний) следует рассмотреть возможность проведения **бариатрической операции** [93, 104]. В настоящее время применяются рестриктивные операции, связанные с уменьшением объема желудка (продольная резекция желудка) и шунтирующие операции (желудочное шунтирование, билиопанкреатическое шунтирование). Большинство исследований и результаты мета-анализов свидетельствуют о значимом улучшении течения АГ после бариатрических операций: в 48–68% случаев отмечается нормализация уровня АД, в 62–87% случаев всех наблюдений – нормализация АД и/или существенное улучшение течения АГ [105–110]. В исследовании Swedish Obese Subjects (SOS) сравнивали пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству, с пациентами, находящимися на хорошо подо-

Таблица 7. ФР ранних нарушений углеводного обмена
Table 7. Risk factors for early carbohydrate metabolism disorders development

Немодифицируемые факторы	Внешние (модифицируемые) факторы
<ul style="list-style-type: none"> • Возраст • Наследственная предрасположенность • Этническая принадлежность 	<ul style="list-style-type: none"> • Избыточная масса тела или ожирение (особенно абдоминальный тип ожирения) • Низкая физическая активность • Высококалорийное питание • ИР

бранном консервативном лечении. После почти 11 лет наблюдения пациенты в группе бариатрической хирургии показали устойчивое снижение массы тела в пределах от 14 до 25% в зависимости от вида оперативного вмешательства. При последующем анализе данных было отмечено, что значительное устойчивое снижение массы тела приводило к умеренному снижению АД [111]. Кроме того, у пациентов в группе бариатрической хирургии скорректированный коэффициент риска сердечно-сосудистой смертности был значительно ниже по сравнению с контрольной группой [111].

Таким образом, рекомендуется поддерживать значение ИМТ в диапазоне от 20 до 25 кг/м² для лиц моложе 60 лет (несколько выше для пожилых пациентов) и ОТ < 94 см для мужчин и менее 80 см для женщин для предотвращения развития АГ и для снижения АД у лиц с АГ [11].

5.2. Ранние нарушения углеводного обмена (предиабет)

Предиабет – нарушения углеводного обмена, приводящие к высокому риску развития СД при значениях глюкозы плазмы и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), недостаточных для постановки диагноза СД, но выше нормальных значений.

В зависимости от вида нарушений углеводного обмена предиабет подразделяется на:

- нарушение гликемии натощак (НГН);
- НТГ.

5.2.1. Эпидемиология и факторы риска ранних нарушений углеводного обмена

НГН и НТГ рассматриваются в качестве состояний с крайне высоким риском развития как СД 2-го типа, так и сердечно-сосудистой патологии, что совершенно четко отражает термин «предиабет». Сочетание НГН/НТГ характеризуется приблизительно в 2 раза более высоким риском развития СД 2-го типа по сравнению с наличием только одного из этих состояний. С другой стороны, данные нарушения потенциально обратимы при своевременной коррекции модифицируемых ФР, приведших к их развитию.

Частота предиабетических нарушений достаточно сильно варьирует в различных популяциях и возрастных группах: НТГ от 2–3% до 12–18%, НГН от 2–3% до 7–14%, в среднем 6–10%. По данным Международной федерации диабета (IDF – International Diabetes Federation) в 2019 г. распространенность НТГ в мире среди взрослого населения 20–79 лет составила 7,5%, прогнозируется, что к 2030 г. ожидается увеличение частоты НТГ до 8% [119]. В российской популяции частота НТГ по данным исследования ЭССЕ-РФ составляет 6,1%, а среди лиц с АГ – 8,2% [2]. В настоящее время большинство лиц с НТГ в мире относятся к возрастной группе 40–59 лет, из них около 1/3 – в возрасте 20–39 лет. Таким образом, данная категория пациентов с ранним развитием предиабетических нарушений подвергается высокому риску трансформации в СД 2-го типа, ежегодно увеличивая число больных с СД 2-го типа на 10–15%.

Условно ФР развития нарушений углеводного обмена можно разделить на 2 группы: внешние факторы (модифицируемые) и генетические и возрастные (немодифицируемые), (табл. 7). Эти факторы находятся в тесной взаимосвязи и при-

водят к развитию нарушений в случае сочетанного взаимосодействующего воздействия.

Переход предиабета в СД 2-го типа во многом зависит от длительности наблюдения. В течение 3–5 лет около 25% лиц с НТГ/НГН прогрессируют в СД 2-го типа, 50% остаются в пределах предиабетического статуса и 25% возвращаются к норме. По другим данным, за 11 лет наблюдения группы с НТГ у 35% отмечалась нормализация углеводного обмена, у 35% осталась НТГ и у 30% – развился СД 2-го типа. Однако есть исследования, свидетельствующие, что при более длительном периоде наблюдения у большинства лиц с НТГ и НГН (60–70%) развивается СД 2-го типа.

5.2.2. Диагностика ранних нарушений углеводного обмена

НГН и НТГ представляют собой ранние нарушения углеводного обмена со снижением утилизации глюкозы в тканях, не имеющие клинических проявлений, которые определяются только при проведении ПГТТ. Предиабет характеризуется показателями глюкозы крови, превышающими нормальные значения, но не достигающими критериев СД.

Традиционно диагностика нарушений углеводного обмена основывалась на определении уровня глюкозы плазмы натощак, или при случайном измерении, или по результатам ПГТТ [120].

Гликемия натощак – это уровень глюкозы крови утром после предварительного голодания в течение не менее 8 ч, но не более 14 ч. Прием воды в это время возможен.

Случайная гликемия – это уровень глюкозы в любое время суток, вне зависимости от времени последнего приема пищи.

Стандартный ПГТТ – ПГТТ, который проводится в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза.

Правила проведения ПГТТ

Тест следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (без соблюдения диеты), содержащего достаточное количество углеводов (не менее 150 г/сут) и обычной физической нагрузки. Последний вечерний прием пищи накануне теста должен содержать 30–50 г углеводов. После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы (или 82,5 г моногидрата глюкозы), растворенных в 250–300 мл воды. В процессе теста запрещаются курение и физическая активность. Через 2 ч осуществляется повторный забор крови.

ПГТТ не проводится на фоне острого заболевания и на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, тиазидных диуретиков, β-АБ и др.).

Абсолютно необходимым требованием является исследование уровня гликемии на лабораторном оборудовании. Использование глюкометров для диагностики СД и других нарушений недопустимо и может применяться только для самоконтроля уровня глюкозы пациентом. Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение гликемии должно проводиться сразу после взятия анализа, или кровь должна быть сразу центрифугирована/или храниться при температуре 0–4°C, или взята в пробирку с консервантом (флуорид натрия).

Скрининг на выявление нарушений углеводного обмена

Скрининг предиабета должен осуществляться у лиц:

1. С избыточной массой тела или ожирением (ИМТ > 25 кг/м²) вне зависимости от возраста при наличии одного или нескольких следующих ФР:

- семейный анамнез СД (родители или сибсы с СД 2-го типа);
- наличие ССЗ;
- АГ (более 140/90 мм рт. ст. или наличие АГТ);
- ХС ЛПВП < 0,90 ммоль/л и/или уровень ТГ > 2,82 ммоль/л;
- синдром поликистозных яичников;
- повседневная низкая физическая активность.

Таблица 8. Диагностические критерии ранних нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999–2013 гг.)		
Table 8. Diagnostic criteria of early carbohydrate metabolism disorders (WHO, 1999–2013)		
Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	цельная капиллярная кровь	венозная плазма
<i>Норма</i>		
Натощак и через 2 ч после ПГТТ	<5,6	<6,1
	<7,8	<7,8
<i>НТГ</i>		
Натощак (если определяется) и через 2 ч после ПГТТ	<6,1	<7,0
	≥7,8 и <11,1	≥7,8 и <11,1
<i>НГН</i>		
Натощак и через 2 ч после ПГТТ (если определяется)	≥5,6 и <6,1	≥6,1 и <7,0
	<7,8	<7,8

2. В возрасте от 45 лет и старше.

3. Женского пола с диагностированным гестационным СД. К скрининговым тестам на выявление нарушений углеводного обмена в настоящее время относят определение:

- глюкозы плазмы натощак (целесообразно проведение ПГТТ);
- ПГТТ;
- HbA_{1c} 6,0–6,4% (с последующим выполнением ПГТТ, при невозможности – определение гликемии натощак).

НТГ определяется как повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ 7,8 и менее 11,1 ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л и уровень HbA_{1c}<6,5%.

НГН определяется как повышенный уровень глюкозы плазмы натощак 6,1 и менее 7,0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л и уровень HbA_{1c}<6,5%.

НТГ может включать лиц с НГН, а также данные нарушения углеводного обмена могут сочетаться. Комбинированное нарушение НГН/НТГ определяется как повышенный уровень глюкозы плазмы натощак 6,1 и менее 7,0 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ 7,8 и менее 11,1 ммоль/л, при условии, что уровень HbA_{1c}<6,5%.

Дифференцировать статус преддиабетических нарушений углеводного обмена – наличие НГН, НТГ или их комбинации – можно только после проведения ПГТТ.

В РФ, как и в других европейских странах, для выявления ранних нарушений углеводного обмена используются диагностические критерии ВОЗ (табл. 8). Позиции Американской диабетической ассоциации (ADA – American Diabetes Association) в отношении диагностики преддиабетических нарушений отличаются от рекомендаций ВОЗ, с 2003 г. ADA снизило порог диагностики НГН до 5,6 ммоль/л, что неизбежно повлекло за собой увеличение распространенности НГН приблизительно в 3–4 раза.

Частота обследования для выявления ранних нарушений углеводного обмена

При получении нормальных результатов скрининга последующие обследования рекомендовано проводить минимум **1 раз в 3 года**, с учетом более частого тестирования в зависимости от исходных результатов и совокупности ФР. Пациентам с преддиабетом (НГН, НТГ или HbA_{1c} 6,0 и менее 6,4%) необходимо повторять обследование не менее **1 раз в год**.

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Обследование для выявления ранних нарушений углеводного обмена показано всем пациентам с АГ для оценки ССР	I	B	64, 122–124
Обследование для выявления ранних нарушений углеводного обмена необходимо рекомендовать лицам с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ>25 кг/м ²) вне зависимости от возраста при наличии одного или нескольких ФР	IIa	B	122–124
Обследование для выявления ранних нарушений углеводного обмена необходимо рекомендовать всем лицам в возрасте 45 лет и старше	IIa	B	122–124
Повторное обследование при отсутствии нарушений углеводного обмена показано всем не реже 1 раза в 3 года	I	B	125
Пациентам с преддиабетом (НГН, НТГ или HbA _{1c} 6,0 и менее 6,4%) показано повторять обследование каждый год	IIa	B	125
ПГТТ и оценка HbA _{1c} необходимы для верификации метаболических нарушений	I	B	126, 127
Терапия метформинном показана пациентам с преддиабетом, в особенности у лиц моложе 60 лет с ИМТ >30 кг/м ²	I	A	128
Изменение образа жизни (снижение массы тела, отказ от курения и избыточного потребления алкоголя) рекомендовано пациентам с НТГ для снижения риска трансформации в СД	I	A	130, 139

5.2.3. Основные принципы лечения ранних нарушений углеводного обмена

Немедикаментозное лечение – важнейшая часть ведения пациента с нарушениями углеводного обмена. Основными мерами немедикаментозного лечения являются изменение образа жизни и соблюдение рекомендаций по питанию. Изменение образа жизни включает в себя снижение массы тела посредством применения умеренно гипокалорийной диеты с преимущественным ограничением простых углеводов и жиров, регулярную дозированную физическую активность, отказ от курения и избыточного потребления алкоголя. Диета, направленная на снижение или поддержание нормальной массы тела, должна соответствовать индивидуальному плану питания. Важна постоянная поддержка врача или диетолога, а рекомендации по изменению образа жизни и питания должны быть конкретными и последовательными.

Первоочередной целью является стойкое уменьшение массы тела на 5–7%. Результаты финского проспективного исследования FDP (Finnish Diabetes Prevention Study), включающего

523 пациентов среднего возраста с избыточной массой тела и НТГ, показали, что снижение массы тела на 5%, ограничение жира в суточном рационе (менее 30% от суточного калоража), ограничение насыщенных жиров (менее 10% от суточного калоража), увеличение приема клетчатки (15 г/сут) и физическая активность (не менее 30 мин в день) приводят к уменьшению риска развития СД 2-го типа на 58%.

Независимо от наличия избыточной массы тела или ожирения лицам с предиабетом необходимо следовать рекомендациям по питанию, которые в основе идентичны таковым при СД 2-го типа (см. лечение СД).

Медикаментозное лечение нарушений углеводного обмена. В настоящее время во всем мире признана необходимость индивидуального подхода к лечению пациента с нарушениями углеводного обмена, приоритетными задачами которого является оптимальное соотношение эффективности и безопасности лечения. Медикаментозное лечение проводится в отсутствие достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и при наличии высокой степени риска развития СД 2-го типа и/или атеросклероза. В таких случаях показано присоединение препаратов, влияющих на углеводный обмен (бигуаниды, ингибиторы α -глюкозидазы).

Бигуаниды. Основными их свойствами являются способность снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать ИР и улучшать секрецию инсулина. В настоящее время применяется единственный препарат этого класса – метформин, так как было доказано, что он обладает минимальным риском развития лактатацидоза.

Метформин не оказывает влияния на секрецию инсулина, чем и обусловлено отсутствие гипогликемических эпизодов при его назначении. Это относится не только к больным СД, но и к пациентам с нормогликемией. Наряду с подавлением глюконеогенеза в печени метформин повышает чувствительность

периферических тканей к инсулину, в основном клеток печени и мышц, уменьшает ИИ, что способствует нормализации гликемии, снижению массы тела, уровня АД и улучшению функции эндотелия сосудов у больных ожирением и АГ. Наряду с действием метформина на углеводный обмен он оказывает и благоприятное влияние на липидный обмен. Восстановление чувствительности гепатоцитов к инсулину приводит к снижению продукции в печени ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), следствием чего является снижение уровня ТГ.

Результаты исследования DPP (Diabetes Prevention Program) с участием 3234 пациентов с высоким риском развития СД 2-го типа установили, что прием метформина снижал частоту развития СД 2-го типа на 31% по сравнению с плацебо [121]. Исследование DPP05 стало продолжением DPP, целью которого являлась оценка долгосрочных эффектов по применению методов профилактики развития СД, инициированных в DPP. Было показано, что в период 2002–2008 гг. риск развития СД в группе изменения образа жизни снизился на 34%, а в группе терапии метформином – на 18% по сравнению с плацебо. При анализе последующих 6 лет наблюдения (2008–2014 гг.) риск развития СД в группе изменения образа жизни снижался на 27% и на 18% – в группе метформина. Данные демонстрируют снижение приверженности пациентов немедикаментозным мероприятиям, но при этом сохраняется стабильное снижение риска на фоне терапии метформином.

Необходимо учитывать все противопоказания к назначению метформина. Среди побочных эффектов метформина, таких как диарея и другие диспепсические расстройства, самым опасным является развитие лактатацидоза, но при применении метформина риск развития лактатацидоза минимален – в 20 раз меньше по сравнению с другими бигуанидами, применяемыми ранее. Кроме того, при длительном приеме метформина следует учитывать возможность развития дефицита витамина В₁₂.



У меня достаточно силы воли, чтобы начать бизнес с нуля. Но мне нужна помощь в снижении веса и удержании результатов.

Тамара, предприниматель
Возраст: 41 год
ИМТ: 39
РИСК ПАЦИЕНТА

САКСЕНДА®

Дайте Вашим пациентам возможность!



Значимое снижение веса¹⁻⁵



Удержание веса в течение 3 лет^{1,6}

- Аналогично **человеческому** ГПП-1 подавляет чувство голода, тем самым снижая потребление пищи¹
- **9 из 10** пациентов снизили массу тела⁵
- Снижение веса до **12%**⁵

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Саксенда®, <http://gfgs.rosmznzdav.ru>; 2. Saxenda® [summary of product characteristics], Bagsvaerd, Denmark: Novo Nordisk A/S; 2018; 3. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med. 2015; 373(11): 111-22; 4. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. Int J Obes (Lond). 2012; 36: 843-54; 5. Wadden TA, Hillander P, Klein S, et al. on behalf of NN8022-1923 Investigators. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. Int J Obes (Lond). 2013; 37(11): 1443-1451 and supplementary information. www.nature.com/ijo/journal/v37/n11/extra/ijo2013120x1.doc; 6. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017; 389(10077): 1399-1409.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА САКСЕНДА®.
Регистрационный номер: ЛП-003431. Торговое наименование: Саксенда®. Международное непатентованное наименование: Лираглутид. Фармакотерапевтическая группа: Гипогликемическое средство – аналог глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Код АТХ: A10BD02. Показания к применению. Препарат Саксенда® показан в качестве дополнения к низкокалорийной диете и усиленной физической нагрузке для длительного применения с целью коррекции массы тела у взрослых пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² (ожирение) или ≥ 27 кг/м² (до < 30 кг/м² (избыточная масса тела) при наличии хотя бы одного связанного с избыточной массой тела сопутствующего заболевания, такого как предиабет, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия или синдром обструктивного альвеолярного эмфиземы. Противопоказания. Противопоказанность к парентеральному или любому из пероральных путей введения препарата: метастатический рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном; множественная эндокринная патология 2 типа; тяжелая депрессия, суицидальные мысли или поведение, в том числе в анамнезе. Противопоказано применение у следующих групп пациентов и при следующих состояниях/заболеваниях в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности: почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин); печеночная недостаточность тяжелой степени; детский возраст до 18 лет; у пациентов в возрасте ≥ 75 лет; период беременности и грудного вскармливания; хроническая сердечная недостаточность (СН II функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)); одновременное применение других препаратов для коррекции массы тела; применение в комбинации с другими агонистами рецепторов ГПП-1; вторичное ожирение на фоне эндокринологических заболеваний или расстройств пищевого поведения, или на фоне применения лекарственных препаратов, которые могут привести к увеличению массы тела. У пациентов с сахарным диабетом препарат Саксенда® не должен применяться в качестве заместителя инсулина. Опыт применения препарата Саксенда® у пациентов с сопутствующими заболеваниями кишечника и диабетическим парезом желудка ограничен. Применение лираглутида у таких пациентов не рекомендуется, поскольку оно связано с транзитными нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая тошноту, рвоту и диарею. С осторожностью. Препарат Саксенда® рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, заболеваниями щитовидной железы и наличием острооппортунистических заболеваний. Применение и период беременности и грудного вскармливания. Применение препарата Саксенда® в период беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. Способ применения и дозы. Препарат Саксенда® предназначен только для подкожного введения. Его нельзя вводить внутривенно или внутримышечно. Препарат Саксенда® вводит один раз в сутки в любое время, независимо от приема пищи. Его следует вводить в область живота, бедра или плеча. Место и время инъекции могут быть изменены без коррекции дозы. Тем не менее, желательно делать инъекции примерно в одно и то же время суток после выбора наиболее удобного времени. Начальная доза составляет 0,6 мг в сутки, прибавляя по 0,6 мг с интервалами не менее одной недели для улучшения желудочно-кишечной переносимости. Побочное действие. Нарушения со стороны ЖКТ являются наиболее часто встречаемыми побочными эффектами во время терапии препаратом Саксенда®. Передозировка. В случае передозировки необходимо проведение соответствующей симптоматической терапии. Особые указания. Холестерин и холестерин. В КИ была отмечена более высокая частота развития холестеринемии у пациентов, получавших препарат Саксенда®, по сравнению с получавшими плацебо пациентами. Это может быть частично объяснено тем, что значительное снижение массы тела при применении препарата Саксенда® может увеличить риск развития холестеринемии и, следовательно, холестеринемия и холестеринемия могут привести к гиперлипидемии и холестеринемии. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах холестеринемии и холестеринемии. Форма выпуска. Раствор для подкожного введения в 6 мл, шприц-ручка №5. Срок годности. 30 месяцев. Условия отпуска. По рецепту. Для более полной информации см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата.

Только для специалистов здравоохранения

RU195X00028/1

Таблица 9. Заболевания и состояния, ассоциированные с ГУ
Table 9. Disorders and conditions associated with GU

- Чрезмерное потребление алкоголя, отравление свинцом
 - Нарушения липидного обмена, модифицируемые ФР ИБС/инсульта
 - Применение лекарственных препаратов, повышающих уровни МК в сыворотке
 - Ожирение
 - МС, СД 2-го типа
 - Мочекаменная болезнь, уролитиаз в анамнезе
 - ХБП
 - АГ
-
- Применение метформина можно инициировать у лиц с предиабетом, в особенности у лиц моложе 60 лет с ИМТ > 30 кг/м².
 - Метформин принимают по 500–850 мг 2 раза в день в зависимости от переносимости.

5.3. Гиперурикемия

5.3.1. Эпидемиология и факторы риска гиперурикемии

Повышенный уровень МК является независимым и важным ФР развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них, а также ХБП, особенно у пациентов, страдающих АГ. В связи с этим необходимо повышенное внимание к мониторингу уровня МК в сыворотке крови у пациентов не только с точки зрения ревматических болезней, но также и в отношении снижения сердечно-сосудистого и почечного риска. ГУ отмечается у 25–60% больных с нелеченой АГ и примерно у 90% подростков с впервые выявленной АГ [131–135]. ГУ выявляется, по данным разных авторов, у 20–25% взрослых мужчин и у несколько меньшего числа женщин [136, 137]. Чаще всего ГУ у мужчин выявляется уже в пубертатном периоде, когда нормальный для детей низкий уровень МК начинает повышаться до взрослых значений. Более низкий уровень МК у женщин объясняется ее повышенным почечным клиренсом под влиянием более высоких уровней эндогенного эстрадиола [138]. У женщин ГУ развивается после наступления менопаузы, когда уровень МК повышается и становится аналогичным показателям мужчин того же возраста. Пациентки, получающие заместительную гормональную терапию после менопаузы, имеют более низкий уровень МК [139, 140].

Результаты последних российских исследований свидетельствуют о том, что распространенность ГУ, при сочетании АГ и МС, составляет 37,8%, а при его отсутствии – 22%, при этом длительность заболевания не влияет на частоту ГУ. У пациентов с уровнем МК > 300 мкмоль/л более выражены метаболические ФР, которые находятся в прямой зависимости от степени повышения уровня МК.

Распространенность бессимптомной ГУ значительно превосходит частоту подагры. Данные о распространенности ГУ среди взрослого населения варьируют от 2 до 20%. В России она составляет 14–19% среди лиц с повышенным АД [141].

ГУ развивается вследствие повышенной продукции уратов, абсолютного или относительного снижения почечного клиренса МК [142, 143], снижения кишечной секреции [144] или в результате комбинации этих механизмов.

По мнению ряда экспертов в основе связи ГУ с ССЗ лежит проокислительный эффект МК. Усиление активности фермента ксантиноксидазы, сопровождающееся образованием активных форм кислорода в виде побочных продуктов, может быть триггером эндотелиальной дисфункции (например, посредством уменьшения выработки оксида азота – NO эндотелием), в том числе коронарных артерий. Эндотелиальная дисфункция способствует развитию АГ и ПОМ. Циркулирующая и связанная с эндотелием ксантиноксидаза экспрессируется в ишемических тканях. Таким образом, повышенные уровни МК в сыворотке крови нарушают окислительный метаболизм, стимулируют РААС, и ингибируют высвобождение эндотелиального NO. Это способствует почечной вазоконстрикции, по-

вреждению афферентных артериол клубочков почек и развитию перманентной натрий-чувствительной АГ. Стойкое сужение сосудов почек может способствовать развитию артериолосклероза и вносить вклад в развитие эссенциальной АГ.

По мере выявления различных генетических, обусловленных сопутствующими заболеваниями и иных внешних причин (медикаментозная терапия, диета, токсические воздействия), исследователи пришли к выводу, что ранее предложенная классификация с выделением первичной (идиопатической) и вторичной ГУ должна уступить место многофакторной модели патогенеза ГУ, учитывающей продукцию уратов и клиренс МК, влияя на указанные механизмы, можно улучшить прогноз этих больных.

5.3.2. Диагностика гиперурикемии

Значения МК, отделяющие норму от ГУ, достаточно условны. Обычно нормальные уровни МК в сыворотке крови составляют менее 6 мг/дл (более 360 мкмоль/л) для женщин и менее 7 мг/дл (более 400 мкмоль/л) – для мужчин. Однако эти значения могут быть подвержены влиянию различных факторов, таких как раса (у темнокожего населения более высокая концентрация МК), пол (уровень МК выше у мужчин), постоянное потребление продуктов, содержащих повышенное количество пуринов.

При определении уровня МК в крови необходимо соблюдать ряд важных правил. Взятие крови должно проводиться натощак. Перед исследованием необходимо придерживаться стандартной диеты без избыточного употребления пищи, богатой белками и пуринами, употребления алкоголя. Важно избегать чрезмерной физической нагрузки.

Выявление ключевых этиологических механизмов бессимптомной ГУ у больного крайне важно в следующих случаях (табл. 9):

- Пациенты с высоким риском развития подагры или уролитиаза, нуждающиеся в назначении антигиперурикемического лечения.
- Препараты и токсины, вызывающие повышение уровня МК, которые могут быть заменены или отменены. Эта цель особенно важна больным с сопутствующей патологией (АГ, ХБП и ИБС), которая часто ассоциируется с повышенным уровнем МК.
- Больные, у которых ГУ является проявлением имеющегося заболевания или воздействия факторов окружающей среды, требующих особого, специфического лечения.

Необходимо подробно собрать анамнез, получить данные общего, биохимического анализа крови (электролиты, показатели функции почек и печени, уровень кальция) и анализа мочи. Как правило, около 80–90% пациентов будут иметь одну или несколько причин ГУ вследствие повышения продукции уратов или снижения их почечного клиренса.

Дифференциальный диагноз между экзогенно обусловленной (вследствие особенностей диеты) и эндогенной гиперпродукцией уратов можно провести после соблюдения больными изокалорийной диеты с пониженным содержанием пуринов в течение 3–5 дней, содержащей 1 г/кг белка ежедневно из молочных продуктов и с полным исключением алкоголя, мяса, морепродуктов и препаратов, влияющих на пуриновый обмен. У больных с повышенным потреблением экзогенных пуринов уровень экскреции МК снижается до нормальных значений 670 мг/сут (4 ммоль/сут).

К ФР ГУ и/или увеличения риска развития подагры относятся чрезмерное употребление пива и других алкогольных напитков, повышенное потребление мяса и морепродуктов, прием диуретиков, β-АБ, ИАПФ и БРА (кроме лозартана) [145], АГ и ожирение [146].

Отложения МУН в суставах могут быть выявлены при проведении ультразвукового исследования (УЗИ), двухэнергетической КТ и непосредственно при проведении артроскопии. Ряд исследований показал, что приблизительно 1/4 больных с бессимптомной ГУ имеют отложения кристаллов МУН [147, 148], но в меньшем количестве, чем пациенты с подагрой [149].

Очевидной является связь между ГУ и ХБП, однако причинно-следственная связь между ними продолжает изучаться. Как экспериментальные, так и клинические данные говорят о том, что повышенный уровень VR сам по себе может приводить к развитию болезни почек без отложения кристаллов МУН [150, 151].

Важно помнить о том, что ГУ является относительно частой находкой среди больных, принимающих петлевые или тиазидные диуретики [145, 146, 152]. Эти препараты снижают экскрецию МК как прямо, так и опосредованно путем повышения реабсорции МК и снижения ее секреции [153]. Эффект является дозозависимым. Несмотря на то, что лечение бессимптомной ГУ не показано, в случае развития ГУ, индуцированной диуретиками, может проводиться терапия препаратами, снижающими уровень МК (аллопуринолом).

5.3.3. Лечение гиперурикемии

Основная задача терапии заключается в снижении уровня МК в сыворотке крови. Эксперты Европейского общества кардиологов и эксперты Российского медицинского общества по артериальной гипертензии включили в рутинные тесты измерение концентрации МК в сыворотке крови.

Согласно существующим рекомендациям и руководствам оптимальный целевой уровень МК в сыворотке крови на терапии должен составлять менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Таким образом, концентрацию МК в сыворотке крови следует контролировать и поддерживать на уровне, составляющем менее 6 мг/дл [137]. Это соответствует рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR) от 2012 г., в которых уратснижающая терапия показана пациентам с ГУ и клиническими проявлениями подагры, целевой уровень МК в сыворотке рекомендовано поддерживать менее 360 мкмоль/л (6 мг/дл) для всех пациентов, проходящих уратснижающую терапию [154]. Британское общество ревматологов рекомендует целевой уровень МК в сыворотке крови, составляющий менее 5 мг/дл для всех пациентов с подагрой [155]. В рекомендациях EULAR обращается внимание, что целевой уровень МК на терапии должен быть ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л), а для пациентов с тяжелым течением заболевания (тофусы, хроническая артропатия, частые обострения) – ниже 5 мг/дл (300 мкмоль/л) [137]. Следует отметить, что и в ходе исследования PAMELA был обоснован уровень МК в сыворотке, составляющий приблизительно 5 мг/дл, для пациентов с высоким ССР. Таким образом, существующие на сегодняшний день данные позволяют считать целевым уровень МК в сыворотке крови, составляющий менее 5 мг/дл для пациентов с высоким ССР, включающим не менее 2 из следующих ФР: АГ, СД, дислипидемия, недавно перенесенный инсульт или инфаркт миокарда, ХБП, и менее 6 мг/дл для пациентов, у которых не отмечаются указанные выше ФР. Однако для обоснования этого мнения по-прежнему необходимо проведение большего числа РКИ.

Немедикаментозное лечение

Основой ведения пациентов с бессимптомной ГУ являются изменение образа жизни и обучение больных. Одними из самых важных мероприятий являются снижение массы тела с изменением рациона, количества потребляемой пищи, исключение алкоголя, напитков с содержанием сахара, регулярная физическая активность. Было доказано, что следующие диетические факторы оказывают неблагоприятное воздействие на уровень МК в сыворотке: бессолевая диета, потребление красного мяса, морепродуктов, фруктозы и напитков с содержанием сахара или алкоголя [156, 157]. К известным диетическим факторам, понижающим уровень МК в сыворотке, относятся кофе, молочные продукты, вишня и аскорбиновая кислота. Кроме того, некоторые исследования подтвердили, что снижение массы тела и регулярная физическая активность эффективно снижают концентрацию МК в сыворотке. Поэтому следует настоятельно рекомендовать поддержание оптимальной массы тела и увеличение физической активнос-

сти. Пациенты с высокой концентрацией МК в сыворотке должны избегать пищи, богатой фруктозой, и продуктов животного происхождения с высоким содержанием пуринов, а также потребления алкоголя.

При наличии различных вариантов препаратов для лечения сопутствующей патологии следует предпочитать те, которые способны дополнительно снижать уровень МК, и избегать лекарственных средств, способствующих развитию ГУ.

Медикаментозное лечение

При лечении бессимптомной гиперурикозурии [экскреции МК свыше 1100 мг (6,5 ммоль) в сутки] показаны обильная гидратация (≥ 2 л жидкости в сутки) и назначение аллопуринола. Также необходимо помнить о важности снижения потребления пуринов до начала медикаментозной терапии.

В качестве базовой терапии при ГУ и подагре наиболее часто используются ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол), урикозурические средства (бензбромарон, пробенецид, лезинурад) и препараты уриказы (пеглотиказа, расбуриказа). Учитывая данные исследования CARES, терапия ингибитором ксантиноксидазы фебуксостатом не показана, особенно пациентам с высоким ССР [158].

Аллопуринол снижает продукцию и уровень МК крови, блокируя фермент ксантиноксидазу, и относится к 1-й линии препаратов, снижающих уровень МК.

Суточная доза аллопуринола (от 200 до 600 мг/сут) зависит от выраженности ГУ. Начальная доза аллопуринола обычно составляет 100 мг/сут. В случае неэффективности она увеличивается до 400–600 мг/сут, а при достижении клинического эффекта постепенно снижается. Поддерживающая доза определяется уровнем ГУ и обычно составляет 100–300 мг/сут.

В начале применения аллопуринола высока вероятность обострения подагрического артрита и поэтому в течение первых 7–10 дней его целесообразно комбинировать с нестероидными противовоспалительными препаратами. Кроме этого, при лечении уратного нефролитиаза аллопуринол необходимо сочетать с препаратами, повышающими растворимость уратов в моче (магурлит, уралит, блемарен). Аллопуринол противопоказан при тяжелой хронической почечной недостаточности (креатинин сыворотки более 500 мкмоль/л), и необходима коррекция его дозы при хроническом тубулоинтерстициальном нефрите в зависимости от величины клубочковой фильтрации.

Наиболее часто используемый препарат для уменьшения образования МК аллопуринол продемонстрировал способность оказывать положительное влияние на эндотелийзависимую вазодилатацию у пациентов с СД и АГ. Недавно было показано, что назначение аллопуринола в дозе 300 мг/сут на протяжении 3 мес существенно улучшает показатели пуринового и липидного обмена, а также уменьшает ИР у пациентов с МС. В ходе масштабного наблюдательного исследования с участием пациентов с ХСН и подагрой в анамнезе ($n=25\,090$) терапия ингибитором ксантиноксидазы аллопуринолом была ассоциирована с уменьшением числа повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, смертности вследствие ХСН (ОР 0,69, 95% ДИ 0,60–0,79, $p<0,001$) и смертности от всех причин (ОР 0,74, 95% ДИ 0,61–0,90, $p<0,001$) [159].

Урикозурические препараты корригируют ГУ за счет увеличения экскреции МК с мочой. Они используются при бессимптомной ГУ и подагрическом хроническом тубулоинтерстициальном нефрите. Классические урикозурические препараты противопоказаны при гиперурикозурии, уратном нефролитиазе и ХБП.

При развитии ГУ вследствие приема диуретиков препараты необходимо отменить и заменить на другие, если это возможно. Так, для больных АГ рекомендуется переходить на прием лозартана, обладающего прямым урикозурическим эффектом, или АК. Чаще всего этой группе пациентов дополнительно назначают аллопуринол, если они не принимали его ранее.

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Целевые значения МК для пациентов на терапии составляют менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л)	I	C	137, 154, 155
Аллопуринол рекомендован в качестве препарата 1-й линии. Стартовая доза аллопуринола должна составлять 100 мг/сут с последующим титрованием дозы каждые 2–4 нед до достижения целевого уровня МК	I	B	160, 161
Целевой уровень МК должен поддерживаться пожизненно	I	C	162
В случае развития подагры у пациента, получающего диуретики, необходимо заменить диуретик на другой класс препаратов, если это возможно	IIA	B	145, 163

5.4. Дислипидемии

5.4.1. Эпидемиология и факторы риска дислипидемий

По данным исследования ЭССЕ-РФ среди лиц в возрасте 25–64 лет в России гиперхолестеринемия встречается примерно у 60%, а гипертриглицеридемия – приблизительно у каждого 4-го [164]. По данным исследования INTERHEART дислипидемия вносит максимальный вклад в развитие первого инфаркта миокарда (отношение шансов 3,25), опережая другие классические ФР атеросклероза, включая АГ, СД и ожирение.

5.4.2. Диагностика дислипидемий

Первичные дислипидемии

У больных АГ могут быть различные метаболические нарушения – первичная гиперхолестеринемия или гиперлипидемия IIa типа, смешанная гиперлипидемия IIb типа, изолированное повышение уровня ТГ и снижение уровня ХС ЛПВП. Кроме того, у больных АГ могут быть наследственные нарушения липидного обмена – семейная гиперхолестеринемия, гиперлипопротеинемия (а), семейная дисбеталипопротеинемия (гиперлипидемия III типа), наследственные дефект липопротеиновой липазы, апобелка апоС-II и другие. С учетом того, что до 80–90% больных АГ имеют нарушения липидного обмена, основные рекомендации для ведения больных с дислипидемиями применимы для ведения больных АГ и сопутствующими дислипидемиями.

Наличие наследственного нарушения липидного обмена у больного АГ, особенно семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии (геСГХС), существенно влияет на прогноз. У больного с геСГХС стратегию первичной и, особенно, вторичной профилактики нужно осуществлять в соответствии с национальными рекомендациями по семейной гиперхолестеринемии, одобренными Минздравом России [165].

Вторичные дислипидемии

Вторичные дислипидемии у больных АГ весьма разнообразны и могут включать нарушения продукции и/или снижение катаболизма либо липопротеидов, насыщенных преимущественно ХС (липопротеиды низкой плотности – ЛПНП и ЛПВП), либо ТГ (хиломикроны, ЛПОНП, липопротеиды промежуточной плотности, ремнанты хиломикронов). Основные причины вторичных дислипидемий у больных АГ представлены в табл. 10.

Выявление ФР, включая дислипидемию, нужно проводить у мужчин, достигших 40 лет, и у женщин с 50 лет или после наступления менопаузы. Однако при СД, отягощенной наследственностью скрининг следует проводить у мужчин и женщин с 20 лет.

Образцы крови для анализа липидов обычно берутся натощак, однако последние исследования говорят о том, что

Таблица 10. Основные причины вторичных дислипидемий (адапт. из P. Durrington и соавт., 2000)

Table 10. Main causes of secondary dyslipidemia (from P. Durrington et al., 2000)

Причины	Заболевания или метаболические нарушения
Эндокринные	СД, болезни щитовидной железы, беременность
Болезни печени	Холестаза, гепатоцеллюлярная болезнь, холелитиаз
Болезни почек	Нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность
Избыток иммуноглобулинов	Миелома, макроглобулинемия, системная красная волчанка
Препараты	β-АБ, тиазидные диуретики, стероидные гормоны, дериваты ретиноидной кислоты (изотретиноин), микросомальные энзимы (фенитоин, гризеофульвин)
Факторы, связанные с питанием	Ожирение, алкоголь, anorexia nervosa
Другие причины	Подагра, болезнь накопления гликогена, липодистрофия

колебания концентрации липидов плазмы крови, за исключением ТГ, существенно не зависят от приема пищи и поэтому для скрининга забор крови можно проводить независимо от приема пищи [166].

Наиболее распространенным способом определения ХС ЛПНП в клинических лабораториях является расчетный. В этом случае определяют концентрации ХС и ТГ в сыворотке крови и концентрацию ХС ЛПВП в супернатанте после преципитации липопротеидов, содержащих апоВ (ЛПОНП и ЛПНП), и вычисляют уровень ХС ЛПНП по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПНП (в мг/дл)} = \text{общий ХС} - (\text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/5),$$

$$\text{ХС ЛПНП (в ммоль/л)} = \text{общий ХС} - (\text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/2,2)$$

Формула Фридвальда не применяется при высоких ТГ > 4,5 ммоль/л (> 400 мг/дл). В настоящее время разработаны прямые методы выделения ЛПНП [167]. У лиц с концентрацией ТГ > 4,5 ммоль/л, 3-м типом гиперлипопротеинемии и СД 2-го типа анализ крови нужно брать натощак [168].

5.4.3. Лечение дислипидемий

Конкретные указания по тактике ведения больных АГ в первичной профилактике представлены в алгоритме SCORE для стран высокого ССР, к которым причислена РФ.

В табл. 11 представлены целевые уровни липидов ХС ЛПНП и других липидных показателей для лиц с разной категорией риска, адаптированные в соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению дислипидемий. В отличие от них, нами введена категория экстремального ССР.

В табл. 12 представлены целевые значения для всех параметров липидного профиля. Следует отметить, что ХС ЛПВП не является мишенью для липотропной терапии.

Немедикаментозное лечение липидных нарушений – первый и обязательный шаг как первичной, так вторичной профилактики инфаркта миокарда и инсульта. Изменения по образу жизни для коррекции дислипидемии представлены в табл. 13.

Для профилактики ССЗ доказали свое преимущество DASH-диета (диета для профилактики и лечения гипертонии), а также диета с преимущественным употреблением фруктов, овощей, цельнозерновых злаков и клетчатки, бобовых культур, орехов, рыбы, птицы и молочных продуктов с низким содержанием жира и ограниченным потреблением сладостей, сладких напитков и красного мяса. Наблюдательные исследования подтверждают рекомендации о том, что потребление рыбы, по крайней мере, дважды в неделю и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в низких дозах в качестве пищевой добавки может снижать риск сердечно-сосудистой смерти и инсульта в первичной профилактике без влияния на метаболизм липопротеидов плазмы. Следует реально представлять

Таблица 11. Категории ССР с учетом экстремального риска и целевые уровни ХС ЛПНП

Table 11. Cardiovascular risk categories with consideration of extreme risk and target levels of low density lipoprotein cholesterol

Риск	Определение	Целевой уровень ХС ЛПНП, ммоль/л
Экстремальный	Сочетание АССЗ* с СД 2-го типа и/или СГХС или 2 сердечно-сосудистых осложнения в течение 2 лет** у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию*** и/или достигнутый уровень ХС ЛПНП ≤ 1,4 ммоль/л	<1,4 оптимально <1,0
Очень высокий	<ul style="list-style-type: none"> Документированное ССЗ, клинически или по результатам обследования (перенесенный ОКС, стабильная стенокардия, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, атеросклероз периферических артерий) Значимая атеросклеротическая бляшка по данным КАГ/КТ (стеноз >50% в двух коронарных артериях) или дуплексное сканирование сонных артерий [стеноз(-ы) более 50%] СД+ПОМ, +≥3 ФР, а также раннее начало СД 1-го типа с длительностью более 20 лет Выраженная ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² Оценка риска по шкале SCORE ≥10% СГХС+ССЗ или ФР 	<1,4 и снижение ≥50% от исходного
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> Значимо выраженный ФР – ХС >8 ммоль/л и/или ХС ЛПНП >4,9 ммоль/л. и/или АД ≥180/110 мм рт. ст. СГХС без ФР СД без ПОМ, СД с длительностью заболевания ≥10 лет или с ФР Умеренная ХБП с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² Оценка риска по шкале SCORE ≥5% и <10% Гемодинамически незначимый атеросклероз периферических артерий [стеноз(-ы) более 25–49%] 	<1,8 и снижение ≥50% от исходного
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> Молодые пациенты (СД 1-го типа у лиц моложе 35, СД 2-го типа у лиц моложе 50 лет) с длительностью течения СД <10 лет без ПОМ и ФР Оценка риска по шкале SCORE ≥1% и менее 5% 	<2,6
Низкий	Оценка риска по шкале SCORE <1%	<3,0

*ИБС: стенокардия напряжения III–IV функционального класса, нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ЧКВ, операция КШ, ангиопластика сонных артерий или артерий нижних конечностей, каротидная эндартерэктомия, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование; **инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, перемежающаяся хромота, ТИА/ишемический инсульт; ***назначение статинов в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом.

Примечание. ТИА – транзиторная ишемическая атака, КАГ – коронарная ангиография.

*Ischemic heart disease of III–IV functional class, unstable angina, previous myocardial infarction, ischemic stroke, percutaneous coronary intervention, coronary bypass surgery, carotid artery or lower extremities arteries angioplasty, carotid endarterectomy, iliofemoral or femoropopliteal bypassing; **myocardial infarction, unstable angina, dysbasia intermittens, transient ischaemic attack/ischemic stroke; ***statins prescription in maximum tolerable doses in combination with ezetimibe.

возможности коррекции образа жизни в улучшении показателей липидного обмена. Так, уменьшение насыщенных жиров менее 7% от суточного калоража, ХС пищи менее 200 мг/дл и общего калоража сопровождается снижением ХС ЛПНП на 5–10, 1–3 и 5–20% соответственно. Уменьшение потребления алкоголя и увеличение физической активности приводят к снижению уровня ТГ на 50 и 10–40% соответственно.

Медикаментозное лечение дислипидемий у больных АГ с метаболическими нарушениями

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что статины значительно снижают заболеваемость и смертность от ССЗ при назначении их с целью первичной и вторичной профилактики во всех возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин. В клинических исследованиях статины замедляли прогрессирование и даже вызвали регрессию атеросклеротических бляшек. Крупнейший метаанализ 26 исследований с участием 170 тыс. пациентов показал снижение риска инфаркта миокарда, смерти от ИБС, инсульта на 20–25% при снижении уровня ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л [169]. Метаанализ исследований, включивший 18 686 пациентов с СД, показал, что снижение на статинах уровня ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л ассоциируется со снижением смертности от всех причин на 9% и сердечно-сосудистых событий на 21% [170]. Подобные преимущества были отмечены для СД 1 и 2-го типов.

Основная тактика гиполипидемической терапии у больных очень высокого и высокого риска заключается в назначении статина в максимально рекомендуемой или максимально переносимой дозе для достижения целевых уровней ХС ЛПНП. Терапия статинами не только улучшает качество жизни, но и увеличивает ее продолжительность, снижая общую смертность. Статины – единственный класс гиполипидемических препаратов, который по данным проспективных контролируемых исследований снижает риск инсультов.

Таблица 12. Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска

Table 12. Optimal values of lipid parameters depending on risk category

Параметр	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Общий ХС	Рекомендовано измерение для расчета риска по SCORE			
ХС ЛПНП, ммоль/л	<3,0	<2,6	<1,8	<1,4
ХС ЛПВП, ммоль/л	мужчины более 1,0; женщины более 1,2			
ТГ, ммоль/л	<1,7			
Липопротеид (а), мг/дл	<50		<30	

В РФ представлены (в порядке убывания величины гиполипидемического эффекта) розувастатин в дозах 5, 10, 15, 20 и 40 мг; аторвастатин – 10, 20, 30, 40 и 80 мг/сут; питавастатин – 1, 2 и 4 мг; симвастатин – 10, 20 и 40 мг; флувастатин – 40 и 80 мг. Максимальное снижение ХС ЛПНП на 50–55% возможно при применении высоких доз розувастатина и аторвастатина. Статины различаются по своим свойствам всасывания, биодоступности, связывания с белками плазмы, выведения и растворимости. Многие статины в значительной степени подвергаются метаболизму в печени с участием изоферментов цитохрома P450, за исключением правастатина и питавастатина.

В табл. 14 представлены дозы статинов и процент достигаемого снижения ХС ЛПНП.

Особую осторожность необходимо соблюдать, если у больного на фоне лечения статинами развивается острая инфекция с необходимостью приема антибиотиков, либо получена тяжелая травма с большим поражением мышц, необходима полостная операция, либо если есть эндокринные или электролитные нарушения. На фоне приема статинов могут возникать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (диа-

Таблица 13. Влияние изменения образа жизни на уровень липидов (адапт. из Европейских рекомендаций 2019 г. ESC/EAS) [167]
Table 13. Influence of lifestyle change on lipid level (from European recommendations 2019 ESC/EAS) [167]

Изменения образа жизни для снижения уровня общего ХС и ХС ЛНП		Уровень
Исключение трансжиров	++	A
Снижение употребления насыщенных жиров	++	A
Увеличить потребление пищевых волокон	++	A
Употребление продуктов, богатых фитостеролами	++	A
Красный дрожжевой рис	++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение количества ХС с пищей	+	B
Повышение уровня регулярной физической активности	+	B
Изменение образа жизни для снижения уровня ТГ		
Снижение избыточной массы тела	+	A
Исключение алкоголя	+++	A
Повышение уровня регулярной физической активности	++	A
Снижение общего количества углеводов, поступающих с пищей	++	A
Применение омега-3-ПНЖК в качестве пищевой добавки	++	A
Снижение потребления моно- и дисахаридов	++	B
Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами	+	B
Изменения образа жизни для повышения уровня ХС ЛПВП		
Снижение потребления трансжиров	++	A
Повышение уровня регулярной физической активности	+++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение количества углеводов, поступающих с пищей, и замена их на ненасыщенные жиры	++	A
Умеренное употребление алкоголя	++	B
Прекращение курения	+	B

Примечание. +++ – общее соглашение об эффективности влияния на уровень липидов; ++ – менее выраженное влияние на уровень липидов; имеющиеся свидетельства/мнения специалистов указывают на эффективность мероприятий, + – противоречивые сведения.
Note. +++ – general agreement on effectiveness in influence on lipid levels; ++ – less prominent influence on lipid level change; available evidence/expert opinion that indicate effectiveness of measures; + – conflicting information.

Таблица 14. Интенсивность терапии статинами
Table 14. Statins treatment intensity

Суточная доза статинов высокой интенсивности для ↓ХС ЛНП≥50%, мг	Суточная доза статинов умеренной интенсивности для ↓ХС ЛНП от 30% до менее 50%, мг
Аторвастатин – 40–80	Аторвастатин – 10–20
Розувастатин – 20–40	Флувастатин XL – 80
	Питавастатин – 2–4
	Розувастатин – 5–10
	Симвастатин – 20–40

рея, тошнота, неприятные ощущения в области печени, запоры) и нервной системы (бессонница, головные боли и т.д.). Как правило, эти явления исчезают в течение первых 2–3 нед лечения или после снижения дозы. Перед тем как назначить статины, целесообразно взять анализ крови на липиды, аланинаминотрансферазу (АЛТ) и аспартатаминотрансферазу (АСТ), креатининфосфокиназу (КФК). Через 4–8 нед лечения следует оценить его переносимость и безопасность (повторный анализ крови на липиды, АЛТ). При титровании дозы в первую очередь надо ориентироваться на переносимость и безопасность лечения, во вторую – на достижение целевых уровней липидов.

Статины противопоказаны при заболеваниях печени в активной фазе, гиперферментемии любой этиологии (повышении активности АСТ и АЛТ более 3 верхних границ нормы – ВГН). Статины противопоказаны беременным, кормящим женщинам и женщинам репродуктивного возраста, которые не используют адекватные методы контрацепции.

Ответ пациента на терапию рекомендуется оценивать через 6–8 нед после начала приема статинов или при изменении дозы препарата. Стандартная практика последующего мониторинга предполагает проведение повторного анализа через 6–12 мес. Минимальный объем исследований включает определение общего ХС, ХС ЛПВП, ТГ, расчет ХС ЛПНП. Целесообраз-

но, наряду с определением липидного профиля, оценивать отношение пациентов к соблюдению рекомендаций, касающихся изменения образа жизни и приема лекарственных препаратов.

Миалгия и миопатия – наиболее часто встречающиеся побочные явления терапии статинами, в рамках наблюдаемых в этих исследованиях их частота в пределах от 10 до 15%. Активность КФК следует определить перед началом терапии, и если уровень превышает 4 ВГН, не инициировать терапию статинами. Рутинный контроль уровня КФК не требуется. При развитии у пациента миалгии или миопатии, если уровень КФК > 10 ВГН, прекратить лечение, повторить исследование функции почек и контролировать КФК каждые 2 нед. Если уровень КФК повышен до 10 ВГН, то при отсутствии симптомов рекомендовано продолжать липидснижающую терапию, контроль уровня КФК проводить через 2 и 6 нед. При наличии симптомов прекратить прием статинов, проводить контроль нормализации уровня КФК, затем назначить низкие дозы статинов, рассмотреть назначение комбинированной терапии или альтернативного препарата. Если повышение КФК до 4 ВГН, то продолжить прием статинов при отсутствии мышечных симптомов, при наличии симптомов прекратить прием статинов и повторно оценить симптомы через 6 нед; повторно оценить показание к лечению статинами.

Рутинное повторное определение уровня КФК не обладает прогностической ценностью для выявления рабдомиолиза, так как уровень данного фермента может повышаться при ином повреждении мышц или чрезмерной мышечной нагрузке.

Активность в плазме крови АЛТ и АСТ определяется для оценки функционального состояния печени. При заболеваниях печени по АЛТ судят об активности поражения: минимальная активность – повышение в 1,5–4 раза, умеренная активность – повышение в 5–10 раз, высокая активность – в 10 раз. Рутинный контроль АЛТ не рекомендуется во время лечения статинами, за исключением наличия симптомов со стороны гепатобилиарной системы. Если АЛТ менее 3 ВГН, продолжать терапию, контроль

Аллопуринол-ЭГИС

аллопуринол 100 мг N50, 300 мг N30

Лидер*
среди препаратов
для снижения
мочевой кислоты
в крови¹



АЛТ через 4–6 нед. Если АЛТ > 3 ВГН, прекратить гиполипидемическую терапию или уменьшить дозу и повторить анализ в течение 4–6 нед. С осторожностью повторно начать терапию возможно после нормализации уровня АЛТ. Если АЛТ остается повышенным, необходимо провести поиск других причин. Следует помнить, что вирусные гепатиты, алкогольный гепатит, цирроз печени, токсическое повреждение печени лекарствами и при отравлениях, длительный прием хлорпромазина, инфекционный мононуклеоз, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, холестаз сопровождаются повышением АЛТ. При остром инфаркте миокарда отмечается повышение уровня АСТ через 4–8 ч после болевого приступа и сохраняется в течение 3–6 дней. АСТ также может повышаться при застойной сердечной недостаточности, после операций на сердце, после реанимационных мероприятий. К другим состояниям, приводящим к увеличению уровня АСТ, относятся мышечная дистрофия, повреждение мышц, панкреатит, миокардит, перикардит, гемолитическая анемия, инфаркт легкого, гипотиреоз, синдром Рея.

Еще одно важное побочное явление, связанное с приемом статинов, – развитие в некоторых случаях СД. Все эти нежелательные явления требуют тщательного контроля в процессе терапии статинами. Следует регулярно проверять уровень HbA_{1c} (1 раз в 3 мес) или глюкозы у пациентов с высоким риском развития диабета и при лечении статинами в высоких дозах. Группы для контроля уровня глюкозы: пожилые и пациенты с метаболическим синдромом, ожирением или другими признаками резистентности к инсулину.

Ингибитор абсорбции ХС в кишечнике. Эзетимиб

Эзетимиб является лекарственным средством, которое ингибирует всасывание в кишечнике ХС, поступающего с пищей и из желчи, не влияя на всасывание других жирорастворимых пищевых веществ. Ингибируя всасывание ХС на уровне ворсинок слизистой тонкого кишечника, эзетимиб снижает количество ХС, поступающего в печень. В ответ на снижение поступления ХС гепатоциты экспрессируют на своей поверхности большее количество рецепторов ЛПНП, что сопровождается увеличением клиренса ХС ЛПНП из крови. В клинических исследованиях монотерапия эзетимибом сопровождалась снижением уровня ХС ЛПНП на 15–22%. Комбинация эзетимиба со статинами обеспечивает дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 15–20%, а также приводит к умеренному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. Дополнительный анализ исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) среди больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и СД доказал более существенное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (-15% в сравнении с -6,5% в общей группе) при сравнении комбинации симвастатина с эзетимибом с монотерапией симвастатином [17]. Таким образом, эзетимиб может назначаться в комбинации со статинами, когда монотерапия статинами не позволяет достичь целевого уровня ХС ЛПНП, а также при непереносимости статинов или наличии противопоказаний к их применению.

Ингибиторы PCSK9 – эволокумаб и алирокумаб

С 2016 г. в РФ одобрены к применению и с 2017 г. вошли в список жизненно важных лекарственных средств ингибиторы пропротеин-конвертазы субтилизин/кесин 9-го типа (PCSK9) – белка, контролирующего экспрессию рецепторов к ХС ЛПНП на гепатоцитах. Повышенный уровень/функция PCSK9 снижают число рецепторов ЛПНП и увеличивают концентрацию ХС ЛПНП в плазме, в то время как снижение уровня/функции PCSK9 вызывает уменьшение ХС ЛПНП в плазме крови. Ингибиторы PCSK9 в клинических исследованиях существенно снижали уровень ХС ЛПНП и риск сердечно-сосудистых событий у больных с атеросклеротическими ССЗ (АССЗ). В РФ одобрены к применению эволокумаб в дозировке 140 мг и алирокумаб в дозировках 75 и 150 мг в одном шприце-ручке. Оба препарата вводятся подкожно 2 раза в месяц.



Целевой уровень МК²:
<360 мкмоль/л (или <6 мг/дл)
<300 мкмоль/л (или <5 мг/дл)
у сердечно-сосудистых больных

хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии), острый приступ подагры, детский возраст до 3-х лет, беременность, период грудного вскармливания. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактоза моногидрат). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** При нарушении функции печени, гипотиреозе, сахарном диабете, артериальной гипертензии, первичном гемохроматозе, одновременном приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или диуретиков, детском возрасте, пожилом возрасте, нарушении функции почек. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наблюдаемые в пострегистрационном периоде нежелательные реакции, связанные с терапией аллопуринолом, встречаются редко или очень редко. В общей популяции пациентов в большинстве случаев носят легкий характер. Частота развития нежелательных явлений увеличивается при нарушениях функций почек и (или) печени. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частые: сыпь; у пациентов, принимающих аллопуринол, наиболее распространены нежелательные реакции со стороны кожи. На фоне терапии препаратом эти реакции могут развиваться в любое время. Кожные реакции могут проявляться зудом, макулопапулезными и чешуйчатыми высыпаниями. При развитии подобных реакций терапию аллопуринолом необходимо немедленно прекратить. Если реакция со стороны кожи носит легкий характер, то после исчезновения этих изменений можно возобновить прием аллопуринола в меньшей дозе (например, 50 мг в сутки). Впоследствии дозу можно постепенно увеличивать. **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами:** Пациенты, принимающие препарат, не должны управлять транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока они не будут уверены в том, что аллопуринол не оказывает неблагоприятного влияния на соответствующие способности. **КОД АТХ:** M04AA01.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата

* по продажам в упаковках и деньгах по данным IQVIA, Россия, июнь 2019

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аллопуринол-ЭГИС
2. Cardiology Journal 2018, Vol. 25, No. 5: 558

Реклама АЛР_08/2018

РН: П № 012684/01
Организация, принимающая претензии потребителей:
ООО «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31,
e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ
МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Фибраты. Фенофибрат

У пациентов с высоким уровнем ТГ [более 2,3 ммоль/л (200 мг/дл)] рекомендации по образу жизни (с упором на снижение массы тела и исключение алкоголя) и улучшение контроля глюкозы являются основными целями. При высоком ССР и уровне ТГ > 2,3 ммоль/л рекомендуется назначение статинов, а при недостижении целевого уровня ТГ – присоединение к терапии фибратов или омега-3-ПНЖК. Механизм действия фибратов заключается в активации ядерных α -рецепторов пероксисом (PPAR α). Основная роль PPAR α -рецепторов заключается в регуляции метаболизма липидов и липопротеидов, воспаления, функции эндотелия. Активированные PPAR α -рецепторы связываются со специфическими участками ДНК, стимулируя или угнетая гены, кодирующие метаболические процессы.

В России из фибратов зарегистрирован фенофибрат. Назначение фенофибрата снижает уровень ТГ на 50% и повышает уровень ХС ЛПВП на 10–30%. При высоком ССР и уровне ТГ > 2,3 ммоль/л рекомендуется назначение статинов, а при недостижении рекомендуемого уровня ТГ – присоединение к терапии фенофибрата или омега-3-ПНЖК (этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты 2 г 2 раза в день).

Исследования FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) и ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) показали, что терапия фенофибратом или добавление фенофибрата к статину значительно снижало сердечно-сосудистые события, но только у пациентов с повышенным уровнем ТГ и сниженным уровнем ХС ЛПВП.

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Определение уровня ХС-не-ЛПВП рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС-ЛПНП	I	C	167, 170
Определение уровня апоВ рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением, МС или очень низким уровнем ХС ЛПНП. Данный показатель можно использовать в качестве альтернативы ХС ЛПНП (при наличии такой возможности), как основной показатель липидного профиля при проведении скрининга, диагностики и лечения, также ему может отдаваться предпочтение в сравнении с ХС-не-ЛПВП у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС ЛПНП	I	C	167
Измерение липопротеида (а) следует проводить по меньшей мере 1 раз в течение жизни у каждого взрослого человека для выявления лиц с наследственно обусловленным очень высоким уровнем липопротеида (а) > 180 мг/дл (более 430 нмоль/л). Риск АССЗ в течение жизни у таких пациентов эквивалентен риску, связанному с геСГХС	IIa	C	167
Измерение липопротеида (а) следует проводить у отдельных пациентов с семейным анамнезом преждевременного развития ССЗ, а также в целях реклассификации у лиц с пограничным (между умеренным и высоким) уровнем риска	IIa	C	167
Больным СД с высоким (нецелевым) уровнем ХС ЛПНП рекомендована терапия статинами в качестве препаратов 1-й линии в максимально переносимых дозах	I	A	170
Если на фоне максимально переносимых доз статинов у пациентов с СД целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут, рекомендовано добавить эзетимиб	I	B	171, 172
Для вторичной профилактики пациентам с СД и очень высоким ССР, если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба – рекомендовано добавить ингибитор PCSK9*	I	A	173–176
Для первичной профилактики пациентам с СД и очень высоким ССР, если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба – рекомендовано добавить ингибитор PCSK9*	I	C	167
При непереносимости статинов в любой дозе пациентам с СД и высоким (нецелевым) уровнем ХС ЛПНП следует рассмотреть назначение эзетимиба	IIa	C	177–179
При непереносимости статинов пациентам с СД и высоким (нецелевым) уровнем ХС ЛПНП можно рассмотреть добавление ингибитора PCSK9* к эзетимибу	IIb	C	177–179
Изменение образа жизни, направленное на снижение массы тела за счет ограничения потребления легкоусваиваемых углеводов, алкоголя и увеличения потребления клетчатки, рекомендовано пациентам с СД и низким уровнем ХС ЛПВП и/или высоким уровнем ТГ	IIa	B	167
*Эволокумаб или алирокумаб.			

6. Метаболический синдром

6.1. Эпидемиология и факторы риска метаболического синдрома

Успехи в развитии науки и технологий, произошедшие за последние несколько десятилетий, привели к значительному изменению образа жизни и окружающей среды в большинстве стран. Потребление легкодоступных высококалорийных продуктов, а также драматичное снижение физической активности привело к пандемии ожирения, которая сопровождается увеличением распространенности состояний и заболеваний, тесно с ним связанных. Известно, что ожирение, наряду с метаболическими нарушениями, такими как дислипидемия и гипергликемия, а также АГ, относится к основным факторам повышенного риска преж-

двременно смерти, инфаркта миокарда, мозгового инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений, а их сочетание приводит к многократному возрастанию этого риска. Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обмена и АГ послужило основанием для выделения их в самостоятельный синдром – «метаболический».

Объединение ФР, ассоциированных с ИР, в понятие МС обусловлено формированием точки зрения о том, что ССР повышается еще до развития СД 2-го типа, в то время как микроваскулярные осложнения (ретинопатия, нефропатия, нейропатия) формируются на стадии значительного и устойчивого повышения уровня глюкозы крови. Эта концепция подчеркивает прогрессирующую природу СД 2-го типа

и ассоциированного с ним ССР, что свидетельствует о необходимости максимальной коррекции факторов, влияющих на риск развития осложнений СД, как можно раньше и на протяжении всего так называемого кардиометаболического континуума.

Социальная значимость проблемы МС связана с повышением образовательной активности в среде пациентов, необходимостью внедрения основных принципов первичной профилактики ожирения, СД, гиподинамии, особенно среди детей и молодежи, пропагандой принципов здорового питания, повышением роли физической культуры и спорта. Медицинская сторона проблемы МС связана с улучшением диагностики и появлением новых эффективных способов медикаментозной коррекции основных ФР, составляющих МС (ожирения, АГ, нарушений углеводного и липидного обмена).

Метаанализ широкомасштабных исследований показал, что в популяции взрослого населения МС выявляется у 15–30% населения в зависимости от ее особенностей и используемых критериев диагностики МС [180–182]. В России его распространенность по данным ЭССЕ-РФ составляет около 44% в возрасте 25–64 лет, причем у женщин он встречается в 2,5 раза чаще и с возрастом число больных увеличивается [1, 3]. Факторами, предрасполагающими к развитию МС, являются генетическая предрасположенность, пожилой возраст, постменопаузальный статус у женщин, поведенческие факторы (малоподвижный образ жизни, преобладание жирной пищи в рационе), низкий социально-экономический статус.

По данным крупного метаанализа среди больных с МС риск общей смертности повышен в 1,5 раза, сердечно-сосудистых заболеваний – в 2,3 раза, сердечно-сосудистой смертности – в 2,4, инфаркта миокарда – в 1,9 раза, инсульта – в 2,2 раза по сравнению с пациентами без метаболических нарушений [183–185].

Результат метаанализа 3 проспективных исследований (IRAS, MDCDC и SAHS) продолжительностью 5–7,5 года, в которых отслеживались инциденты развития СД у различных групп с метаболическими нарушениями, показал, что у лиц с МС и НТГ риск развития СД в ближайшие 5 лет составляет 40%, что в 2,5 раза выше по сравнению с группой больных с НТГ без МС [186, 187]. У больных с МС и нормальной толерантностью к глюкозе риск развития СД был почти в 3 раза выше по сравнению с практически здоровыми людьми.

Генетическая предрасположенность

Формирование МС генетически детерминировано. Существует множество исследований семей, обширных родословных и близнецов, родственники которых страдали СД 2-го типа. Результаты этих исследований позволили прийти к твердому убеждению, что ИР может быть генетически обусловлена. ГИ и ИР выявлялись у потомков родственников, имевших в анамнезе СД 2-го типа.

Избыточное питание

Наиболее важными факторами внешней среды, способствующими развитию МС, являются избыточное употребление пищи, содержащей жиры, и низкая физическая активность. В основе накопления жировых масс в организме лежит переизбыток животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его окислению, происходят развитие и прогрессирование ожирения. Насыщенные жирные кислоты, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку. Кроме того, жиры более калорийны, чем белки и углеводы, 1 г жира содержит 9 ккал, тогда как белки и углеводы – по 4 ккал. Поэтому при употреблении жиров организм получает в 2 раза больше калорий, чем при употреблении белков и углеводов при одинаковом объеме пищи.

Гиподинамия

Снижение физической активности – второй по значимости после переизбытка фактор внешней среды, способствующий развитию ожирения и ИР. При гиподинамии происходят замедление липолиза и утилизации ТГ в мышечной и жировой ткани и снижение транслокации транспортеров глюкозы в мышцах, что и приводит к развитию ИР.

Синдром обструктивного апноэ во время сна

Имеется высокая частота сочетания СОАС и МС. Ожирение – основной ФР развития СОАС, имеющийся у 50% тучных людей [188, 189]. С другой стороны, если СОАС развивается в связи с наличием других ФР (любые причины, приводящие к нарушению нормального носового дыхания), МС может быть следствием нарушений дыхания во время сна. При этом в результате хронической гипоксии во время сна отсутствуют ночные пики выделений соматотропного гормона, что приводит к развитию ИР. Эффект изменения массы тела на течение СОАС был широко изучен в клинических исследованиях. Уровень глюкозы натощак и после нагрузки возрастал в зависимости от тяжести СОАС. Чувствительность тканей к инсулину уменьшалась также с увеличением тяжести апноэ. Отношение между СОАС и НТГ – независимо от ожирения и возраста.

Артериальная гипертензия

АГ является одним из основных симптомов, объединенных в понятие МС. В ряде случаев АГ может быть первичным звеном в патогенезе МС. Длительная нелеченая или плохо леченная АГ вызывает ухудшение периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, к относительной ГИ и ИР.

В последние десятилетия МС все больше ассоциируют и с другими хроническими заболеваниями и состояниями, такими как неалкогольный жировой гепатоз, гипогонадизм, синдром поликистозных яичников, сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера, рак поджелудочной железы и колоректальный рак.

6.2. Диагностика метаболического синдрома

Понятие МС было предложено в качестве способа выделения группы людей, имеющих повышенный риск развития ССЗ и СД 2-го типа, являющихся основными причинами повышенной смертности населения.

МС характеризуется увеличением объема висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и ГИ, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ.

Критерии диагностики МС

В настоящее время существует как минимум 7 альтернативных критериев (WHO – World Health Organization, EGIR – European Group for the Study of Insulin Resistance, NCEP-ATP III – National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, AACE – American Association of Clinical Endocrinologists; IDF; Международного института метаболического синдрома, «Рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома ВНОК») диагностики МС [190]. В этой связи сегодня приходится опираться на эпидемиологические данные и прогностические исследования, проведенные в странах Америки и Западной Европы, и единичные эпидемиологические исследования, посвященные распространенности МС в РФ. При этом практически отсутствуют какие-либо прогностические данные, касающиеся преимуществ различных критериев постановки диагноза МС. В связи с этим очевидно необходимо стандартизация и адаптации существующих диагностических критериев для РФ, поскольку необходимо учитывать этнические, генетические отличия российской популяции, национальные особенности питания, образа жизни и экономические возможности государства. Поэтому наиболее обоснованным представляется следующее определение МС.

Основной критерий:

- центральный (абдоминальный) тип ожирения, ОТ > 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

- уровень АД > 140 и 90 мм рт. ст. или лечение АГ препаратами;
- повышение уровня ТГ (1,7 ммоль/л);
- снижение уровня ХС ЛПВП (менее 1,0 ммоль/л у мужчин; менее 1,2 ммоль/л у женщин);
- повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л или лечение липидснижающими препаратами;
- НТГ – повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ 7,8 и менее 11,1 ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л;
- НГН – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак 6,1 и менее 7,0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л;
- комбинированное нарушение НГН/НТГ – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак 6,1 и менее 7,0 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ 7,8 и менее 11,1 ммоль/л.

Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных.

Кроме этого, необходимо целенаправленно исключать МС при обнаружении МАУ, ИР, повышенного уровня МК, фибриногена, высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-1, -6, -18, фактора некроза опухоли и лептина.

МС развивается постепенно и длительное время протекает без явной клинической симптоматики. Наличие МС можно предположить уже при внешнем осмотре пациента и сборе анамнеза. Абдоминальный тип ожирения можно распознать по характерному перераспределению жировой ткани. Это андронидный тип ожирения, с преимущественным отложением жира в области живота и верхнего плечевого пояса (тип «яблоко»), в отличие от гиноидного (типа «груша») с отложением жира в области бедер и ягодиц.

У больных с подобным типом ожирения часто, до 70%, может присутствовать СОАС, о котором сами больные могут не знать. Большой может отмечать только наличие храпа. Индекс апноэ–гипопноэ (ИАГ) – частота эпизодов апноэ и гипопноэ, т.е. среднее количество эпизодов апноэ и гипопноэ за 1 ч сна. Тяжесть СОАС квалифицируется по ИАГ: легкая степень – при ИАГ от 5 до 14 соб/ч, средняя степень – при ИАГ от 15 до 29 соб/ч и тяжелая степень – при ИАГ > 30 соб/ч.

Основными симптомами СОАС являются:

- Дневная сонливость.
- Неосвежающий сон.
- Громкий (часто прерывистый) храп.
- Остановки дыхания во время сна (со слов родственников, партнера по кровати).
- Пробуждения с удущем, задыхаясь.
- Ночное беспокойство.
- Бессонница с частыми пробуждениями.
- Сниженная концентрация внимания.
- Когнитивный дефицит.
- Изменения в настроении.
- Утренние головные боли.
- Яркие, странные или угрожающие сны.
- Ноктурия.

Скрининг на предмет наличия СОАС проводится с использованием:

- анкетирование (модифицированный опросник Страдлинга, STOP-Bang, шкала сонливости Эпворта);
- ночная компьютерная пульсоксиметрия.

Верификация диагноза СОАС: полисомнографическое исследование с видеоконтролем («золотой стандарт» диагностики). Метод представляет собой синхронную регистрацию во время сна: электроэнцефалограмма, электроокулограмма (движения глаз), электромиограмма (тонус подбородочных

мышц), движения нижних конечностей, электрокардиограмма (ЭКГ), храп, носо-ротовой поток воздуха, дыхательные движения грудной и брюшной стенки, положение тела, степень насыщения крови кислородом. Достаточно точным методом диагностики нарушений дыхания во время сна является:

- кардиореспираторное мониторирование (амбулаторно) и стационарно;
- полиграфия (респираторное мониторирование).

При наличии у пациента абдоминального типа ожирения необходимо подробно выяснить анамнез заболевания, жизни, наследственности и провести дополнительные исследования. Это может иметь значение не только для диагностики МС, оценки прогноза, но и при определении тактики лечения.

Рекомендуемые исследования:

- Взвешивание пациента и измерение роста для вычисления ИМТ.
- Измерение ОТ.
- Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение глюкозы в крови натощак и через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы – или ПГТТ.
- Определение в крови показателей липидного обмена (общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ). Наличие МС в первичной профилактике атеросклероза может служить основанием для назначения анализа на дополнительные показатели липидного обмена с целью дальнейшей оценки ССР.
- Определение уровня МК.
- Измерение уровня АД методом Короткова, СМАД.
- Опрос больного для выявления скрытых нарушений дыхания во время сна (см. опросник).

Диагностические возможности специализированных стационаров и клиник позволяют расширить возможности выявления МС за счет определения объема висцерального жира методом КТ или МРТ, более полного липидного спектра, исследования ИР прямыми и непрямими методами. Эти показатели позволяют наиболее точно и корректно судить о наличии у больного МС и определять тактику лечения.

Дифференциальная диагностика МС

При необходимости дифференциальной диагностики МС с болезнью Иценко–Кушинга, акромегалией, феохромоцитомой, гипотиреозом и другими эндокринными заболеваниями, сопровождающимися АГ, ожирением и ИР, необходимо проведение дополнительных методов обследования:

- КТ или МРТ гипофиза и надпочечников;
- УЗИ щитовидной железы;
- определение содержания в крови гормонов.

У пациентов с МС также может наблюдаться небольшое повышение уровней кортизола, пролактина, тиреотропного гормона, адренкортикотропного гормона, но в значительно меньшей степени, чем при первичной эндокринной патологии.

6.3. Принципы лечения метаболического синдрома

Терапевтические мероприятия при лечении пациентов с МС должны быть направлены на основные звенья патогенеза данного синдрома.

Главными целями лечения больных МС следует считать:

- снижение массы тела;
- достижение оптимального уровня АД;
- достижение хорошего метаболического контроля (достижение целевых уровней глюкозы, липидов, МК);
- нормализацию ночного дыхания;
- предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Основными звеньями патогенеза МС и его осложнений являются ожирение, ИР, нарушение углеводного обмена, дислипидемия и АГ. При этом данный симптомокомплекс может протекать с преобладанием нарушения того или иного вида обмена, что в конечном итоге определяет приоритетные направления его терапии.

Краеугольным камнем в лечении МС являются немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем, повышение физической активности, т.е. формирование так называемого здорового образа жизни. Присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных мероприятий, а должно проводиться параллельно. Немедикаментозное лечение является более физиологичным, доступным и не требует больших материальных затрат, в то же время необходимы значительные усилия со стороны врачей и самого больного, так как проведение данного вида лечения связано с затратами дополнительного времени. Эти мероприятия должны проводиться пожизненно, потому что ожирение относится к хроническим заболеваниям.

Немедикаментозное лечение МС включает диетические мероприятия и физические упражнения (см. раздел «Лечение ожирения»), результатом которых должно быть уменьшение выраженности ожирения. Снижение массы тела и, особенно, массы висцерального жира способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению АД, значительно уменьшая и отдаляя риск осложнений. При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения или наличии определенных показаний возникает необходимость медикаментозной или даже хирургической коррекции массы тела (см. раздел «Лечение ожирения»), но эти мероприятия должны осуществляться только на фоне продолжающихся немедикаментозных вмешательств. Определяя медикаментозную тактику лечения ожирения, необходимо помнить о высокой степени ССР у больных МС и учитывать влияние на него лекарственных средств.

Во многих системах здравоохранения инновационные подходы (системы поддержки на основе приложений и веб-продуктов) усилили эффективность немедикаментозных вмешательств. Однако многие проблемы остаются нерешенными. В большинстве случаев эффект вмешательства является кратковременным. Вмешательство не меняет основные экологические и социально-демографические факторы, которые определяют поведение, связанное со здоровьем, в результате чего основные поведенческие ФР сохраняются.

В случае преобладания изменений углеводного обмена, заключающихся в нарушении толерантности к углеводам или гликемии натощак, отсутствии эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД 2-го типа или атеросклероза, показано присоединение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен периферического действия (см. раздел «Лечение нарушений углеводного обмена»).

Преобладание в клинической картине МС дислипидемии может служить основанием для назначения гиполипидемиче-

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Для пациентов с СОАС рекомендовано лечение ожирения. Успешная потеря массы тела на фоне диетических мероприятий может приводить к уменьшению тяжести СОАС (улучшение ИАГ) у пациентов с ожирением и обструктивным апноэ во сне	IIb	B	191, 192
Потеря массы тела на фоне диетических мероприятий должна сочетаться с первичным лечением СОАС	IIb	B	193
Бариатрическая хирургия может быть дополнительной методикой при лечении СОАС у пациентов с ожирением	IIb	B	194–197
Для улучшения контроля АД у пациентов с СОАС рекомендуется применение ПАП-терапии	IIb	B	198, 199

ской терапии. Показания к назначению данного вида терапии определяются степенью ССР и критическим уровнем основных показателей липидного обмена (см. раздел «Лечение дислипидемий»).

Важным условием терапии, направленной на улучшение углеводного и липидного обмена, является достижение целевых уровней глюкозы и липидов, что снижает степень риска развития СД 2-го типа, атеросклероза и ССЗ и повышает продолжительность жизни больных МС.

Лечение АД относится к патогенетической терапии МС, поскольку, как уже говорилось ранее, она может вносить определенный вклад в формирование и прогрессирование данного синдрома (см. раздел «Лечение артериальной гипертензии»). При этом необходимо учитывать влияние того или иного АПТ на углеводный и липидный обмен. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, по крайней мере, нейтрально действующие на метаболические процессы, еще лучше, если они будут обладать свойствами снижать ИР и улучшать показатели углеводного и липидного обмена. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболические процессы. Еще одним из важных условий АГ является достижение целевых уровней АД < 140/90 мм рт. ст., так как именно при условии достижения этих уровней наблюдается наименьшее число сердечно-сосудистых осложнений.

7. Сахарный диабет 2-го типа

7.1. Эпидемиология и факторы риска сахарного диабета 2-го типа

Распространенность СД давно приобрела масштабы неинфекционной эпидемии. По данным IDF, распространенность СД в мире в 2019 г. составила 463 млн человек, что соответствует 9,3% населения в возрастной группе 20–79 лет. При этом прогнозируется, что уже к 2030 г. произойдет увеличение до 578 млн человек, абсолютное большинство из которых – пациенты с СД 2-го типа [200]. Важно, что с учетом реальных темпов роста заболеваемости прогнозы постоянно корректируются в сторону увеличения – еще десятилетие назад предполагалось, что к 2030 г. мировая распространенность СД составит лишь 438 млн человек [201]. В России за последние 18 лет число больных СД, состоящих на учете, увеличилось на 2,5 млн человек [202]. На 01.01.2019 по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом на диспансерном учете состояли 4,2 млн пациентов с СД 2-го типа (92% от общего

числа больных СД). Реальная распространенность СД 2-го типа в России была оценена в 2016 г. в масштабном эпидемиологическом исследовании NATION. По данным исследования фактическая распространенность СД 2-го типа среди взрослого населения России составляет 5,4% в популяции [203].

В 50–80% случаев СД 2-го типа сочетается с АГ. АГ сама по себе является мощным ФР развития сердечно-сосудистых осложнений, а в сочетании с СД риск существенно увеличивается. Повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. у больных с СД увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий на 20%. Наличие АГ при СД повышает риск не только макрососудистых (ИБС, сердечная недостаточность, инсульт), но и микрососудистых (диабетическая нефропатия, ретинопатия) осложнений. Поражение коронарных, церебральных и периферических сосудов представляет собой основу макрососудистых осложнений при СД 2-го типа и во многом определяет прогноз заболевания. АГ значительно увеличивает и без того повышенный риск заболеваемости и смертности у больных

Таблица 15. Классификация СД (ВОЗ, 1999 г., с дополнениями) [120, 204, 205]

Table 15. DM classification (WHO, 1999, as supplemented) [120, 204, 205]

СД 1-го типа • Иммуноопосредованный • Идиопатический	Деструкция β-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД 2-го типа	• С преимущественной ИР и относительной инсулиновой недостаточностью или • С преимущественным нарушением секреции инсулина с ИР или без нее
Другие специфические типы СД	• Генетические дефекты функции β-клеток • Генетические дефекты действия инсулина • Заболевания экзокринной части поджелудочной железы • Эндокринопатии • СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами • Инфекции • Необычные формы иммунологически опосредованного СД • Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
Гестационный СД	Возникает во время беременности*

*Кроме манифестного СД.

Примечание. В отличие от Международной классификации болезней 10-го пересмотра в отечественной и зарубежной практике используются термины "СД 1-го типа (вместо инсулинзависимый СД) и СД 2-го типа (вместо инсулиннезависимый СД).

*Except overt diabetes mellitus.

Note. Unlike International Classification of Diseases, 10th Edition, in Russian and foreign medicine terms DM type 1 (instead of insulin dependent DM) and DM type 2 (instead of non insulin dependent DM) are used.

СД. У пациентов с АГ и СД 2-го типа общая смертность в 4–7 раз выше, чем у пациентов с нормальным АД без СД.

Регулярный скрининг СД 2-го типа предусмотрен в следующих основных группах риска [204]:

- у взрослых с ИМТ 25 кг/м² – в любом возрасте при наличии дополнительных ФР (см. ниже);
- у взрослых с высоким риском при проведении анкетирования (результат опросника FINDRISC 12) – у всех взрослых в возрасте старше 45 лет (вне зависимости от наличия ФР).

Скрининг проводится с частотой не реже 1 раз в 3 года – при нормальном результате, у лиц с предиабетом – 1 раз в год.

ФР развития СД 2-го типа:

- Возраст 45 лет.
- Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ 25 кг/м² для европеоидной расы; 23 кг/м² для азиатской популяции).
- Семейный анамнез СД (родители или сибсы с СД 2-го типа).
- Привычно низкая физическая активность.
- НГН или НТГ в анамнезе.
- Гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе.
- АГ (≥140/90 мм рт. ст. или медикаментозная АГТ).
- ХС ЛПВП ≤ 0,9 ммоль/л и/или уровень ТГ ≥ 2,82 ммоль/л.
- Синдром поликистозных яичников.
- Наличие ССЗ.

7.2. Диагностика сахарного диабета 2-го типа

СД – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, развившейся вследствие нарушения секреции и/или действия инсулина. СД определяется как повышенный уровень глюкозы плазмы натощак ≥7,0 ммоль/л и/или глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы в ходе ПГТТ ≥11,1 ммоль/л.

В настоящее время в России используется классификация СД ВОЗ 1999 г. с дополнениями (табл. 15).

Диагностические критерии СД, утвержденные ВОЗ, представлены в табл. 16.

С 2011 г. ВОЗ одобрена возможность использования показателя HbA_{1c} для диагностики СД (табл. 17). Основным условием использования HbA_{1c} является его определение при помощи методов, сертифицированных в соответствии с National Glycohemoglobin Standardisation Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Главными преимуществами использования HbA_{1c} являются удобство (не требует состояния натощак) и меньшая вариабельность результатов в разные дни. К основным недостаткам можно от-

Таблица 16. Диагностические критерии СД (ВОЗ, 1999–2013) [120, 204, 205]

Table 16. DM diagnostic criteria (WHO, 1999–2013) [120, 204, 205]

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма**
<i>Норма</i>		
Натощак и через 2 ч после ПГТТ	<5,6 <7,8	<6,1 <7,8
<i>СД ***</i>		
Натощак или через 2 ч после ПГТТ или случайное определение****	≥6,1 ≥11,1 ≥11,1	≥7,0 ≥11,1 ≥11,1
<i>Норма у беременных</i>		
Натощак и через 1 ч после ПГТТ и через 2 ч после ПГТТ		<5,1 <10,0 <8,5
<i>Гестационный СД</i>		
Натощак или через 1 ч после ПГТТ или через 2 ч после ПГТТ		≥5,1<7,0 ≥10,0 ≥8,5<11,1

*Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня гликемии; **возможно использование сыворотки; ***диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами, диагноз гестационного СД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии; ****при наличии классических симптомов гипергликемии.

*Diagnostics is performed in accordance with laboratory glycemic levels; **serum use is available; ***DM diagnosis should always be confirmed with repeated glycemia measurement in following days with exception of cases of undoubted hyperglycemia with acute metabolic decompensation and evident symptoms, diagnosis of gestational DM may be established after single glycemia measurement; ****if classical hyperglycemia symptoms are present.

Таблица 17. Использование показателя HbA_{1c} в диагностике СД (%)
Table 17. HbA_{1c} level use in DM diagnostics (%)

Норма	<6,0
Повышенный риск СД	6,0–6,4
СД	≥6,5

нести относительно высокую стоимость исследования и возможное искажение результатов в ситуациях, влияющих на обмен эритроцитов (анемии различного генеза, гемоглобинопатии, недавнее переливание крови, использование препаратов, стимулирующих эритропоэз, терминальная почечная недостаточность, беременность) [204].

В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации **диагноз СД должен быть поставлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне**, например, дважды определенный HbA_{1c} или однократное определение HbA_{1c} + однократное определение уровня глюкозы крови.

Диагностическим критерием СД установлен уровень $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль).

Нормальным считается уровень HbA_{1c} до 6,0% (42 ммоль/моль). Согласно рекомендациям ВОЗ, уровень HbA_{1c} 6,0–6,4% (42–47 ммоль/моль) сам по себе не позволяет устанавливать какие-либо диагнозы, но не исключает возможности диагностики СД по уровню глюкозы крови.

7.3. Алгоритм лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

До недавнего времени основным подходом к снижению риска осложнений СД, в том числе макроваскулярных, было достижение целевого уровня HbA_{1c} , АД и липидов. И в этом направлении были достигнуты несомненные успехи. Появление новых классов сахароснижающих препаратов, способных не только снижать уровень гликемии, но и влиять на ССР, привело к изменению парадигмы лечения больных СД. С 2019 г. для выбора тактики сахароснижающей терапии предложено ориентироваться не на уровень гликемии, а на степень ССР [204, 207]. Несомненно, что для максимального снижения риска микро-, а главное – макроваскулярных осложнений СД необходимо контролировать и уровень гликемии, и уровень АД, и уровень липидов крови, для чего должна быть реализована концепция мультидисциплинарного подхода к ведению больных СД.

Основными направлениями лечения СД 2-го типа являются:

- Питание.
- Физическая активность.
- Сахароснижающие препараты.
- Самоконтроль гликемии.
- Обучение принципам управления заболеванием.
- Хирургическое лечение (метаболическая хирургия) при морбидном ожирении

Основные положения рекомендаций по питанию при СД 2-го типа [204]:

1. Питание должно быть частью плана лечения и способствовать достижению метаболических целей при любом варианте медикаментозной сахароснижающей терапии. В то же время, поскольку питание является важной составляющей образа жизни и оказывает сильное влияние на качество жизни, при формировании рекомендаций по питанию должны учитываться персональные предпочтения. В целом речь идет не о жестких диетических ограничениях, которые трудно реализовать на долгосрочной основе, а о постепенном формировании стиля питания, отвечающего актуальным терапевтическим целям.

2. Всем пациентам с избыточной массой тела/ожирением рекомендуется ограничение калорийности рациона с целью снижения массы тела. Это обеспечивает положительный эффект в отношении гликемического контроля, липидов и АД, особенно в ранний период заболевания. Достижения снижения массы тела наиболее эффективно при одновременном применении физических нагрузок и обучающих программ.

3. Резкие, нефизиологические ограничения в питании и голодание противопоказаны.

4. Идеального процентного соотношения калорий из белков, жиров и углеводов для всех пациентов с СД не существует.

Рекомендации формируются на основе анализа актуального образца питания и метаболических целей. Как правило, полезным для снижения массы тела может быть максимальное ограничение жиров (прежде всего животного происхождения) и сахаров; умеренное (в размере половины привычной порции) – продуктов, состоящих преимущественно из сложных углеводов (крахмалов) и белков; неограниченное потребление – продуктов с минимальной калорийностью (в основном богатых водой и клетчаткой овощей).

5. Учет потребления углеводов важен для достижения хорошего гликемического контроля. Если пациент с СД 2-го типа получает инсулин короткого/ультракороткого действия, оптимальным подходом является обучение подсчету углеводов по системе «хлебных единиц». В других случаях может быть достаточно практически ориентированной оценки.

6. С точки зрения общего здоровья следует рекомендовать потребление углеводов в составе овощей, цельнозерновых, молочных продуктов, в противовес другим источникам углеводов, содержащих дополнительно насыщенные или трансжиры, сахара или натрий. Важно также включать в рацион продукты, богатые мононенасыщенными жирными кислотами и ПНЖК (рыба, растительные масла).

7. Не доказана польза от употребления препаратов витаминов (в отсутствие признаков авитаминоза), антиоксидантов, микроэлементов, а также каких-либо пищевых добавок растительного происхождения при СД.

8. Допустимо умеренное потребление некалорийных сахарозаменителей.

9. Употребление алкогольных напитков возможно в количестве не более 1 условной единицы для женщин и 2 условных единиц для мужчин в сутки (но не ежедневно) при отсутствии панкреатита, выраженной нейропатии, гипертриглицеридемии, алкогольной зависимости. Одна условная единица соответствует 15 г этанола, или примерно 40 г крепких напитков, или 140 г вина, или 300 г пива. Употребление алкоголя увеличивает риск гипогликемии, в том числе отсроченной, у тех пациентов, которые получают секретогоги и инсулин. Необходимы обучение и постоянный контроль знаний о профилактике гипогликемий.

Физическая активность

У пациентов с СД 2-го типа регулярная физическая активность способствует улучшению компенсации углеводного обмена, снижению и поддержанию массы тела, уменьшению ИР, улучшению дислипидемии, повышению сердечно-сосудистой тренированности. Физическая активность подбирается индивидуально, с учетом возраста пациента, осложнений СД, сопутствующих заболеваний, а также переносимости.

Рекомендуются аэробные физические упражнения продолжительностью 30–60 мин, предпочтительно ежедневно, но не менее 3 раз в неделю, суммарной продолжительностью не менее 150 мин в неделю для получения стойкого эффекта.

Физическая активность может вызвать гипогликемию у пациентов, получающих инсулин либо сахароснижающие препараты, стимулирующие секрецию инсулина (и крайне редко – относящиеся к другим классам). Противопоказания и меры предосторожности определяются наличием осложнений СД и сопутствующих заболеваний. Риск ИБС требует обязательного проведения ЭКГ (по показаниям – нагрузочных проб и т.д.) перед началом программы физической активности.

Медикаментозная терапия

В настоящее время в России применяются 9 групп сахароснижающих препаратов, перечисленные в табл. 18.

Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия функциональной зависимости, наличия сопутствующих заболеваний, прежде всего атеросклеротических ССЗ и ХБП и риска тяжелой гипогликемии. Для большинства взрослых пациентов с СД адекватным является целевой уровень $HbA_{1c} < 7,0\%$.

Таблица 18. Группы сахароснижающих препаратов и механизм их действия

Table 18. Antihyperglycemic medications use and their mechanism of action

Группы препаратов	Механизм действия
ПСМ	• Стимуляция секреции инсулина
Глиниды (меглитиниды)	• Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды (метформин)	• Снижение продукции глюкозы печенью • Снижение ИР мышечной и жировой ткани
ТЗД (глитазоны)	• Снижение ИР мышечной и жировой ткани • Снижение продукции глюкозы печенью
Ингибиторы α -глюкозидаз	• Замедление всасывания углеводов в кишечнике
арГПП-1	• Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина • Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью • Замедление опорожнения желудка • Уменьшение потребления пищи • Снижение массы тела
идПП-4	• Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина • Глюкозозависимое подавление секреции глюкагона • Снижение продукции глюкозы печенью • Не вызывают замедления опорожнения желудка • Нейтральное действие на массу тела
инГЛТ-2	• Снижение реабсорбции глюкозы в почках • Снижение массы тела • Инсулиннезависимый механизм действия
Инсулины	• Все механизмы, свойственные эндогенному инсулину

Алгоритм выбора индивидуальных целей терапии представлен в табл. 19 (не относится к детям, подросткам и беременным женщинам).

Стратификация лечебной тактики и выбор сахароснижающей терапии.

Показатель HbA_{1c} является очень важным ориентиром при выборе стратегии лечения, так как значения гликемии в течение суток могут быть очень переменными. При инициации терапии в зависимости от того, насколько исходный HbA_{1c} превышает индивидуальную цель, может быть принято решение о старте моно- или комбинированной терапии, а также о необходимости инсулинотерапии. Схема стратификации лечебной тактики в зависимости от уровня HbA_{1c} в дебюте представлена на рис. 3.

Для избрания оптимального режима терапии следует определить доминирующую клиническую проблему пациента и руководствоваться рекомендациями по персонализации выбора сахароснижающих препаратов [204].

Если исходный показатель HbA_{1c} находится в целевом диапазоне или превышает индивидуальный целевой уровень менее чем на 1,0%, то лечение можно начинать с монотерапии (приоритетным препаратом является метформин при отсутствии противопоказаний). При непереносимости метформина или наличии противопоказаний к его приему могут быть назначены другие препараты с учетом рекомендаций по персонализации выбора сахароснижающих препаратов (табл. 20). На данном этапе предпочтительны препараты с низким риском гипогликемий. Эффективным считается темп снижения HbA_{1c} $\geq 0,5\%$ за 6 мес наблюдения.

Если исходный показатель HbA_{1c} превышает индивидуальный целевой уровень на 1,0–2,5%, то следует рассмотреть в качестве стартовой терапии комбинацию 2 сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы развития гипергликемии с учетом рекомендаций по персонализации выбора сахароснижающих препаратов (см. табл. 20). На данном этапе предпочтительны препараты с низким риском гипогликемий. Эффективным считается темп снижения HbA_{1c} $\geq 1,0\%$ за 6 мес наблюдения.

Если исходный показатель HbA_{1c} превышает индивидуальный целевой уровень более чем на 2,5%, то данная ситуация часто характеризуется наличием выраженной глюкозоток-

Таблица 19. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c}*, ** [204]

Table 19. Algorithm of personalized choice of treatment targets according to HbA_{1c}*, ** [204]

Категории пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилые возраст			
			функционально независимые	функционально зависимые		
				без старческой астении и/или деменции	старческая астения и/или деменция	завершающий этап жизни
Клинические характеристики/риски						
Нет АССЗ*** и/или риска тяжелой гипогликемии****	<6,5%	<7,0%	7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть АССЗ и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%			

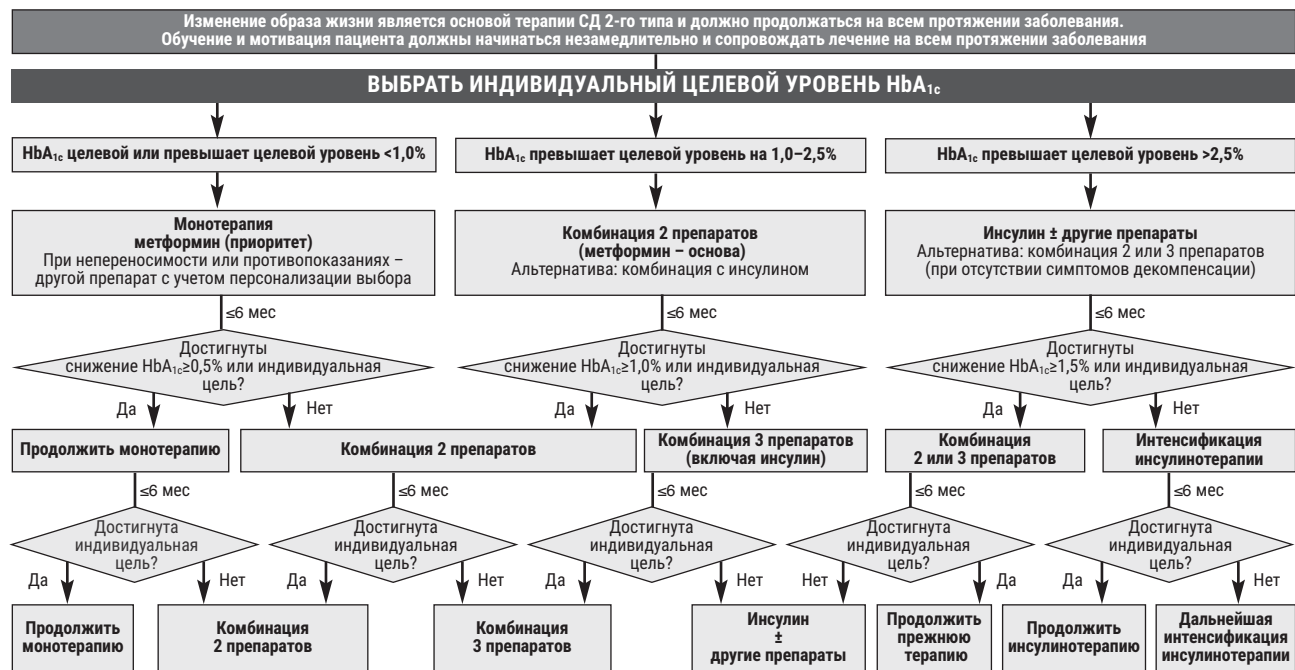
При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими

*Данные целевые значения не относятся к беременным женщинам; **нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%; ***ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой); ****основные критерии риска тяжелой гипогликемии: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП III–V стадии, деменция.

Примечание. Следует учитывать, что биологический и паспортный возраст часто не совпадают, поэтому определения молодого, среднего и пожилого возраста относительно условны. В то же время существует понятие «ожидаемой продолжительности жизни», которая в большей степени, чем возраст, позволяет определить общее состояние пациента и клиническую значимость развития у него осложнений. Даже в пожилом возрасте ожидаемая продолжительность жизни может быть достаточно высокой, и в этих случаях не следует допускать завышения индивидуальных целей лечения.

*These target levels do not apply to pregnant women; **normal level in accordance with DCCT standards: up to 6%; ***IHD (history of myocardial infarction, coronary arteries stenting/bypass, angina); history of cerebrovascular accident; lower extremity arteries disorders (symptomatic); ****main criteria of severe hypoglycemia risk: history of severe hypoglycemia, asymptomatic hypoglycemia, DM long duration, chronic renal disease of III–V stages, dementia.

Note. It should be considered that biological and chronological age may differ, so definition of young, middle and senior age are relative. At the same time there is a concept of “life expectancy” that allows to establish patient’s condition and clinical significance of complications development better than age. Even in senior age life expectancy may be relatively high, in these cases overstatement of individual treatment goals.

Рис. 3. Стратификация лечебной тактики в зависимости от уровня HbA_{1c} в дебюте.Fig. 3. Management tactics stratification depending on HbA_{1c} level at the onset.

Примечание. Индивидуальный подход к больному с определением индивидуального целевого уровня HbA_{1c} должен являться основой выбора стратегии сахароснижающего лечения. Мониторинг эффективности терапии по уровню HbA_{1c} рекомендуется осуществлять каждые 3 мес. Принятие решения об интенсификации не позже, чем через 6 мес (у лиц с низким риском целесообразно не позже, чем через 3 мес). Выбор препаратов в составе комбинаций или при непереносимости метформина проводится с учетом рекомендаций по персонализированному выбору (при наличии сердечно-сосудистых ФР, АССЗ, ХСН, ХБП, ожирения, риска гипогликемий определенные препараты/классы имеют преимущества). При использовании комбинаций следует учитывать рациональность сочетаний препаратов. Метформин рекомендуется использовать в любой комбинации сахароснижающих средств при отсутствии противопоказаний.

Note. Individual approach to the patient with establishment of individual target level of HbA_{1c} should be at the basis of strategy of antihyperglycemic treatment. It is recommended to perform therapy effect monitoring using HbA_{1c} level establishment every 3 months. Decision of treatment intensification should be made within 6 months (in patients with low risk it is advised to be made within 3 months). Medications choice in combinations or in case of metformin intolerance is made with consideration of guidelines on personalized choice (in case of cardiovascular risk factors, atherosclerotic cardiovascular disorders, chronic heart failure, chronic renal disease, obesity, hypoglycemia risk some medications/groups of medications have some advantages). It is recommended to consider rationality of medications combination in fixed combinations use. It is recommended to use metformin in all combinations of antihyperglycemic medications unless contraindicated.

сичности, для уменьшения которой необходимо начинать инсулинотерапию (или комбинацию инсулина с другими сахароснижающими препаратами), в дальнейшем возможна отмена инсулинотерапии. Если в дебюте заболевания исходный уровень HbA_{1c} превышает индивидуальное значение более чем на 2,5%, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы метаболической декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.), можно начать лечение с альтернативного варианта – комбинации 2 или 3 сахароснижающих препаратов, воздействующих на различные механизмы развития гипергликемии, при этом препараты сульфонилмочевины (ПСМ) могут обеспечить быстрый сахароснижающий эффект за счет выраженного инсулинсекреторного действия. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) оказывают сахароснижающий эффект независимо от наличия инсулина в крови, однако не должны использоваться при состояниях с выраженной инсулиновой недостаточностью. Эффективным считается темп снижения HbA_{1c} ≥1,5% за 6 мес наблюдения.

Для избрания оптимальной лечебной тактики в дальнейшем оценивать эффективность следует посредством мониторинга уровня HbA_{1c} (каждые 3 мес). При выявлении неэффективности лечения проводится его поэтапная интенсификация. Безопасные темпы интенсификации лечения при недостаточности целевого контроля гликемии на предшествующем этапе терапии – не позднее чем через 6 мес (у лиц с низким риском целесообразно не позднее чем через 3 мес).

Доказанные преимущества, которые имеют определенные классы сахароснижающих средств (либо отдельные препара-

ты) в некоторых клинических ситуациях (наличие АССЗ, сердечной недостаточности, ХБП, ожирения, риск гипогликемий) суммированы в табл. 20.

Также следует учитывать следующие характеристики сахароснижающих препаратов.

Бигуаниды

(см. раздел «Лечение нарушений углеводного обмена»)

Тиазолидинионы – ТЗД (глитазоны) – класс препаратов, очень редко применяющийся в нашей стране. Представители класса: пиоглитазон, росиглитазон. Механизм действия заключается в снижении ИР мышечной и жировой ткани посредством активации рецепторов PPAR_γ в ядрах клеток, в результате чего повышается экспрессия генов, ответственных за метаболизм глюкозы и липидов. Начало действия медленное. Глитазоны снижают HbA_{1c} на 0,5–1,4%, а также улучшают липидный профиль. Обладают потенциальным протективным эффектом в отношении β-клеток.

С 2010 г. использование росиглитазона было резко ограничено в связи с данными о повышении риска инфаркта миокарда, однако впоследствии это предупреждение было отозвано [209]. Пиоглитазон не увеличивает ССР, более того, в ряде исследований отмечаются кардиопротективные эффекты (IRIS, PROactive) [210, 211], однако терапия глитазонами ассоциируется с достоверным повышением риска сердечной недостаточности. Побочными эффектами глитазонов являются задержка жидкости, отеки, увеличение массы тела. Серьезным осложнением, особенно у женщин в постменопау-

Таблица 20. Персонализация выбора сахароснижающих препаратов [204]

Table 20. Personalization of antihyperglycemic medications choice [204]

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Наличие ССР	Возможно, эффективны в качестве первичной профилактики: • иНГЛТ-2 • арГПП-1	• Метформин • ПСМ • иДПП-4 • ТЗД • Акарбоза • Инсулины	
АССЗ* (кроме ХСН)	• иНГЛТ-2 • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид)	• Метформин • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1 • ТЗД • Акарбоза • Инсулины	• ПСМ (глибенкламид)
ХСН	• иНГЛТ-2	• Метформин • ПСМ (осторожность при выраженной декомпенсации) • иДПП-4 • арГПП-1 • Акарбоза • Инсулины (осторожность на старте)	• ПСМ (глибенкламид) • иДПП-4 (саксаглиптин) • ТЗД
ХБП I–IIIa (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м ²)	• иНГЛТ-2 • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид, дулаглутид) • ПСМ (гликлазид с модифицированным высвобождением)	• Метформин • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1 • ТЗД • Акарбоза • Инсулины	• ПСМ (глибенкламид при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)
ХБП IIIб–V стадии (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м ²)		• Метформин (до ХБП IIIб стадии) • ПСМ (до ХБП IV стадии) • иДПП-4 • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид до ХБП IV стадии) • Инсулины	• Метформин (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²) • ПСМ (глибенкламид) • иДПП-4 (гозоглиптин) • иНГЛТ-2 (ипраглифлозин при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²) • арГПП-1 (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²) • ТЗД • Акарбоза
Ожирение	• Метформин • арГПП-1 • иНГЛТ-2	• иДПП-4 • Акарбоза	Вызывают прибавку массы тела (но при клинической необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта) • ПСМ • ТЗД • Инсулины
Гипогликемии	Препараты с низким риском: • Метформин • иДПП-4 • арГПП-1 • иНГЛТ-2 • ТЗД • Акарбоза		Препараты с высоким риском: • ПСМ/глиниды • Инсулины

*ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

*IHD (history of myocardial infarction, coronary arteries stenting/bypass, angina); history of cerebrovascular accident; lower extremity arteries disorders (symptomatic).

зе, является повышение риска остеопороза и переломов. В комбинации с инсулином может использоваться только в подтвержденных случаях выраженной ИР.

ПСМ – представители: глибенкламид, глиметирид, гликлазид, гликлазид с модифицированным высвобождением, гликовидон. ПСМ стимулируют секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы. Этот класс препаратов применяется начиная с 1950-х гг. и продолжает весьма широко использоваться в настоящее время, прежде всего вследствие низкой стоимости. ПСМ оказывают мощный сахароснижающий эффект, снижая HbA_{1c} на 1,0–2,0%, однако приводят к более быстрому истощению β-клеток по сравнению с более современными сахароснижающими средствами (например, ингибиторами дипептидилпептидазы 4-го типа – иДПП-4).

ПСМ изучались в исследованиях по оценке влияния гликемического контроля на развитие осложнений СД, таких как UKPDS и ADVANCE (с использованием гликлазида модифицированного высвобождения), где было показано снижение риска микрососудистых осложнений [212, 213].

Негативными эффектами терапии ПСМ являются высокий риск гипогликемий и увеличение массы тела. Вместе с тем выраженность побочных эффектов внутри класса существенно различается. Наибольшим риском гипогликемий характеризуется терапия глибенкламидом, при этом наиболее уязвимыми группами пациентов являются пожилые, пациенты с ИБС и другой тяжелой сердечно-сосудистой патологией, автономной нейропатией (снижением или отсутствием распознавания гипогликемий), нарушением функции почек (при скоро-

сти клубочковой фильтрации – СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² глибенкламид противопоказан, тогда как гликлазид, глимепирид и гликвидон можно применять при СКФ > 15 мл/мин/1,73 м² с коррекцией дозы).

В отношении сердечно-сосудистой безопасности ПСМ нет однозначных данных, особенно в комбинации с метформином, однако недавнее исследование CAROLINA показало, что у лиц с СД 2-го типа и высоким ССР ПСМ глимепирид по влиянию на сердечно-сосудистые исходы был сопоставим с иДПП-4 линаглиптином (т.е. с препаратом с ранее доказанным нейтральным воздействием).

В целом в последние несколько лет позиции ПСМ в рекомендациях смещаются к использованию в клинических ситуациях, характеризующихся более выраженной декомпенсацией углеводного обмена.

Меглитиниды. Представители – репаглинид и натеглинид. Стимулируют секрецию инсулина β-клетками, но действуют на рецепторы, отличные от сульфонилмочевинных. Достаточно выраженное, но короткое (3–4 ч) сахароснижающее действие. Кратность приема соответствует количеству приемов пищи. Практически не влияют на гликемию натощак. Уступают по эффективности метформину и ПСМ – снижают уровень HbA_{1c} на 0,5–1,5%. Спектр побочных эффектов и место в терапии аналогичны ПСМ.

Препараты, блокирующие всасывание глюкозы. Одним из самых безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальный уровень глюкозы и ИР, является **акарбоза** – представитель класса ингибиторов α-глюкозидаз. Исследование STOP-NIDDM наглядно продемонстрировало высокую эффективность акарбозы в предотвращении СД 2-го у больных с НТТ. Главным итогом исследования STOP – NIDDM явилось то, что у больных, находившихся на активном лечении акарбозой, ОР развития СД 2-го типа был на 36% меньше, чем в группе плацебо. ОР развития новых случаев АГ на фоне активного лечения снизился на 34%, инфаркта миокарда – на 91%, а любого зафиксированного сердечно-сосудистого события – на 49%. Механизм действия акарбозы – обратимая блокада α-глюкозидаз (глюкомиллазы, сахаразы, мальтазы) в верхнем отделе тонкой кишки. Это приводит к нарушению ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасыванию моносахаридов, вследствие чего предотвращается развитие постпрандиальной гипергликемии и снижается уровень инсулина.

Обычно первые 10–15 дней акарбозу принимают по 50 мг 3 раза в день непосредственно перед или во время еды, затем дозу постепенно увеличивают до 100 мг 3 раза в день с учетом переносимости. Подобная тактика назначения акарбозы позволяет предотвратить или уменьшить желудочно-кишечные симптомы, такие как метеоризм и диарея. При расстройствах кишечника, вызванных приемом препарата, необходимо строго соблюдать диету с ограничением углеводов и уменьшить его дозу. Противопоказаниями к назначению акарбозы являются заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания, язвы, дивертикулы, трещины, стенозы. Акарбозу не следует назначать лицам моложе 18 лет, при беременности и лактации.

иДПП-4 – *ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, гозоглиптин, гемиглиптин, эвоглиптин*. Препараты для перорального применения. Сахароснижающий эффект связан с повышением в крови до физиологических концентраций уровня ГПП-1 – гормона желудочно-кишечного тракта, который является стимулятором секреции инсулина при приеме пищи (посредством ингибирования расщепляющего его фермента ДПП-4). Влияют на дисфункцию α-клеток поджелудочной железы и уменьшают гиперглюкагонемию. Потенциал снижения HbA_{1c} составляет 0,5–1,0%.

иДПП-4 не влияют на массу тела и обладают очень хорошим профилем переносимости и безопасности. Имеются данные о риске панкреатитов, которые требуют подтверждения. Могут применяться на всех стадиях ХБП, включая терминальную с

соответствующим снижением дозы (линаглиптин без снижения дозы).

Риск гипогликемий низкий, так как действие препаратов является глюкозозависимым. Результаты недавнего исследования VERIFY [214] поддерживают стратегию ранней комбинированной терапии СД 2-го типа – начало лечения с комбинации вилдаглиптина и метформина обеспечило значительные долгосрочные преимущества: риск ухудшения углеводного обмена (по показателю превышения HbA_{1c} > 7,0%) был на 49% ниже по сравнению с традиционной монотерапией метформином.

Для большинства иДПП-4 проведены исследования, продемонстрировавшие их нейтральное влияние на ССР: саксаглиптин (SAVOR) [215], алоглиптин (EXAMINE) [216], ситаглиптин (TECOS) [217], линаглиптин (CARMELINA) [218], однако саксаглиптин не рекомендуется к применению при сердечной недостаточности.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) – *эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид*. Механизм действия обусловлен активацией рецепторов ГПП-1 – инкретинового гормона, вызывающего стимуляцию глюкозозависимой секреции инсулина в β-клетках поджелудочной железы. Препараты обладают комплексным механизмом действия:

- 1) стимуляция секреции инсулина (в норме за счет инкретинового эффекта обеспечивается до 70% постпрандиальной секреции инсулина);
- 2) подавление секреции глюкагона;
- 3) замедление эвакуации пищи из желудка;
- 4) центральное действие, связанное с ускорением насыщения и уменьшением аппетита.

Действие этих препаратов является глюкозозависимым и проявляется только при повышенном уровне глюкозы крови. При нормализации гликемии стимуляция секреции инсулина и подавление секреции глюкагона прекращаются, поэтому риск развития гипогликемий очень низкий.

Зарегистрированные в РФ препараты имеют инъекционный путь введения, создавая фармакологические концентрации ГПП-1, что обеспечивает выраженность эффектов (потенциал снижения HbA_{1c} составляет 0,8–1,8%). Наиболее частые нежелательные эффекты – тошнота и рвота, как правило, легкой или умеренной степени выраженности и могут быть существенно снижены за счет уменьшения объема порций пищи. Снижение массы тела при применении арГПП-1 является самым выраженным по сравнению с другими сахароснижающими средствами. На фоне терапии арГПП-1 отмечается улучшение показателей ряда сердечно-сосудистых ФР – уровня АД и атерогенных фракций липидов.

Общие противопоказания связаны с крайне осторожным назначением у пациентов с острым панкреатитом в анамнезе. При снижении функции почек арГПП-1 могут применяться при СКФ > 30 мл/мин/1,73 м² (а лираглутид, дулаглутид, семаглутид при СКФ > 15 мл/мин/1,73 м²).

Как иДПП-4, так и арГПП-1 могут применяться на любых этапах лечения СД 2-го типа, как в монотерапии, так и в комбинации с любыми пероральными сахароснижающими препаратами, а также с базальным инсулином, однако одновременная комбинация арГПП-1 и иДПП-4 является нерациональной.

Результаты исследований по оценке влияния арГПП-1 на ССР показали неоднородные результаты. Препараты ликсисенатид и пролонгированный эксенатид в исследованиях EXCEL и ELIXA показали нейтральный эффект, тогда как другие арГПП-1 в исследованиях, выполненных на различающихся популяциях пациентов с СД 2-го типа, продемонстрировали снижение ССР:

- применение лираглутида в исследовании LEADER (у 85% участников имелись ACC3) было связано со снижением событий первичной конечной точки на 13%, риска смерти от сердечно-сосудистых причин – на 22%, общей смертности – на 15% [219];
- семаглутид в исследовании SUSTAIN-6 (в популяции, сходной с исследованием LEADER) показал снижение на 26% со-

бытий комбинированной первичной конечной точки по сравнению с плацебо – преимущественно за счет значимого (на 39%) снижения частоты нефатального инсульта и незначимого (на 26%) снижения нефатального инфаркта миокарда. Различий в смерти от сердечно-сосудистых причин выявлено не было [220].

- дулаглутид в популяции, в которой преобладали участники с ФР (только 31% участников с АССЗ), в исследовании REWIND показал снижение числа событий первичной конечной точки на 12 % по сравнению с плацебо [221].

В этих же исследованиях в качестве вторичных точек анализировались и почечные исходы. Лираглутид снижал риск развития или прогрессирования нефропатии (развитие стойкой макроальбуминурии, удвоение креатинина, развитие терминальной почечной недостаточности, ренальной смерти) на 22% в сравнении с плацебо (преимущественно за счет уменьшения развития макроальбуминурии) [222]. Терапия семаглутидом уменьшала риск развития и прогрессирования нефропатии [определялось как появление стойкой альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин мочи > 300 мг/г), удвоение креатинина, развитие терминальной почечной недостаточности] на 36% [220]. В исследовании REWIND анализ ренального компонента вторичной комбинированной конечной точки микрососудистых осложнений показал, что применение дулаглутита сопровождалось снижением развития стойкой макроальбуминурии, стойкого снижения СКФ на 30% и более и инициации заместительной почечной терапии на 15% [223].

Таким образом, лираглутид должен быть назначен пациентам с АССЗ или высоким/очень высоким ССР для снижения смертности. Лираглутид, семаглутид или дулаглутид рекомендованы пациентам с СД и АССЗ или высоким/очень высоким риском АССЗ для снижения риска сердечно-сосудистых событий без учета уровня HbA_{1c}.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (глифлозины)

Представители класса: *дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин*. Глифлозины снижают реабсорбцию глюкозы в проксимальных отделах почечных канальцев и вызывают лекарственно-индуцированную глюкозурию, что опосредованно приводит к снижению уровня глюкозы в крови. Потенциал снижения HbA_{1c} – 0,8–0,9%. Потеря глюкозы с мочой сопровождается увеличением диуреза и натрийуреза, что, в свою очередь, приводит к умеренному снижению массы тела и АД.

Механизм сахароснижающего действия является инсулин-независимым, поэтому сахароснижающий эффект глифлозинов не зависит от длительности заболевания, выраженности ИР, а применение возможно в комбинации с любыми другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин.

В исследованиях по оценке сердечно-сосудистой безопасности глифлозинов, выполненных на различающихся популяциях пациентов с СД 2-го типа, препараты группы иНГЛТ-2 показали следующие результаты:

- эмпаглифлозин в EMPA-REG Outcome (98% участников с АССЗ): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт), снижение общей смертности на 32%, сердечно-сосудистой смертности на 38%, снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 38% [224];
- канаглифлозин в программе CANVAS (65% участников с АССЗ и 35% с ФР): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки, снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 13% [225];
- дапаглифлозин в DECLARE-TIMI 58 (40% участников с АССЗ и 60% с ФР): тенденция к снижению комбинированной конечной точки 3-МАСЕ, не достигшая статистической достоверности; снижение на 17% частоты развития событий комби-

нированной первичной конечной точки (госпитализация по поводу ХСН и/или сердечно-сосудистая смерть) [226]. В субанализе у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе также было показано снижение комбинированной конечной точки на 16% [227].

Многие эффекты глифлозинов (снижают АД, снижают внутриклубочковое давление, уменьшают выраженность альбуминурии, снижают уровень МК в крови, замедляют темпы снижения СКФ) можно отнести к нефропротективным, хотя механизмы ренальных воздействий иНГЛТ-2 продолжают изучаться.

Инструкционные ограничения по СКФ для иНГЛТ-2 составляют 45 мл/мин/1,73м² для дапаглифлозина, эмпаглифлозина, канаглифлозина и 30 мл/мин/1,73м² для ипраглифлозина.

Основным побочным эффектом является повышение риска урогенитальных инфекций. Следует соблюдать осторожность у лиц пожилого возраста, при приеме мочегонных средств. В редких случаях, как правило, связанных с резким увеличением потребности в инсулине (либо чрезмерной редуцией его дозы), возможно развитие кетоацидоза. В связи с этим препараты следует временно отменить при больших оперативных вмешательствах, инфекциях, тяжелых заболеваниях, требующих госпитализации.

Канаглифлозин в исследовании CANVAS был ассоциирован с увеличением риска ампутаций нижних конечностей, в связи с чем необходима осторожность и у других представителей класса.

Таким образом, эмпаглифлозин рекомендован пациентам с СД и АССЗ или высоким/очень высоким риском АССЗ для снижения риска смертности. Эмпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин должны быть назначены пациентам с СД и АССЗ или высоким/очень высоким риском АССЗ для снижения риска сердечно-сосудистых событий. Назначение этих препаратов для указанных целей должно быть рассмотрено независимо от уровня HbA_{1c}.

Инсулинотерапия

Назначение инсулина у пациентов с СД 2-го типа является эффективным методом интенсификации терапии и достижения целевых показателей гликемии. Абсолютным показанием для назначения инсулинотерапии является развитие кетоацидоза как клинического проявления выраженной декомпенсации углеводного обмена. Перевод на инсулинотерапию может быть временным – при окончании воздействия острого фактора, повлекшего декомпенсацию, и устранении явлений глюкозотоксичности возможно возвращение к другим схемам сахароснижающей терапии при условии сохранения целевых параметров углеводного обмена.

Показания для перевода на инсулинотерапию:

- у лиц с впервые выявленным СД 2-го типа – при уровне HbA_{1c}, превышающем индивидуальный целевой уровень более чем на 2,5%, и наличии выраженной клинической симптоматики метаболической декомпенсации (назначение инсулинотерапии может быть временно);
- у лиц с анамнезом СД 2-го типа – при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне лечения оптимальными дозами других сахароснижающих препаратов или их комбинаций;
- при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов;
- при кетоацидозе;
- при оперативных вмешательствах, острых интеркуррентных и обострении хронических заболеваний, сопровождающихся нецелевыми уровнями гликемического контроля (возможен временный перевод на инсулинотерапию).

Возможные варианты инсулинотерапии при СД 2-го типа:

- **Базальный режим:** самый распространенный вариант инициации инсулинотерапии в сочетании с другими сахароснижающими препаратами. Наиболее эффективен при преимущественном повышении гликемии натощак и/или ста-

бильном умеренном повышении гликемии в течение дня без выраженных прандиальных пиков. Возможным вариантом является введение в ФК с арГПП-1.

- **Введение 1–3-кратных инъекций готовых смесей инсулина:** является методом выбора у пациентов, которые не могут или не хотят осуществлять частый самоконтроль гликемии, а также плохо обучаемых пациентов (например, пожилых). Необходимым условием эффективности данного режима является соблюдение достаточно стандартного образа жизни и режима питания.
- **Присоединение только прандиального инсулина перед едой:** эффективен у пациентов с преимущественным повышением гликемии после еды при удовлетворительных показателях гликемии натощак и препрандиальной. Один из наиболее лабильных режимов инсулинотерапии, который оптимально подходит пациентам, ведущим активный образ жизни и адекватно осуществляющим самоконтроль.

- **Режим базал плюс:** комбинация базального инсулина и прандиального (который вводится 1 раз в день перед приемом пищи, содержащим наибольшее количество углеводов).
- **Базис-болусный режим:** имитирует физиологический режим секреции инсулина у здорового человека. Как правило, применяется в качестве постоянного режима инсулинотерапии у пациентов с неэффективностью коррекции гликемии другими методами. Требуется обязательного обучения и частого самоконтроля гликемии не менее 4 раз в сутки – перед каждым приемом пищи и перед сном. Любой режим инсулинотерапии может сочетаться с другими сахароснижающими препаратами, кроме нерациональных комбинаций: для инсулина короткого, ультракороткого действия нерационально сочетание с иДПП-4, арГПП-1, ПСМ и глинидами; глитазоны можно использовать только в подтвержденных случаях выраженной ИР.

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Рекомендуется выбор индивидуальных целей гликемического контроля в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, функциональной зависимости, наличия АССЗ и риска тяжелой гипогликемии лицам с СД 2-го типа с целью безопасной терапии, обеспечивающей профилактику или замедление прогрессирования осложнений СД	I	C	120, 206–208
Рекомендуется использовать метформин в составе любой комбинации 2 и более сахароснижающих препаратов у пациентов с СД 2-го типа при отсутствии противопоказаний и хорошей переносимости для достижения целевых показателей гликемического контроля	I	A	228
Рекомендуется использование иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин) или арГПП-1 (пироглиглутид, семаглутид, дулаглутид), обладающих доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами, у пациентов с СД 2-го типа с АССЗ или высоким/очень высоким риском с целью снижения ССР и почечных рисков	I	A	229
Лираглутид рекомендован пациентам с СД и АССЗ или высоким/очень высоким риском АССЗ для снижения риска смертности	I	B	219–221, 224–226, 228, 230, 231
Эмпаглифлозин рекомендован пациентам с СД и АССЗ или высоким/очень высоким риском АССЗ для снижения риска смертности			224–226, 232
Рекомендуется применение у пациентов с СД 2-го типа и ХБП иНГЛТ-2 или арГПП-1, обладающих доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами, для снижения риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий	I	B	220–223, 225, 226, 228
У пациентов с СД 2-го типа с сердечно-сосудистыми ФР целесообразно включение в состав терапии иНГЛТ-2 или арГПП-1 с целью получения дополнительных преимуществ	Ila	B	221, 226

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 4–11. [Muromtseva G.A., Kontsevaia A.V., Konstantinov V.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevaniy v rossiiskoi populatsii v 2012–2013 gg. Rezultaty issledovaniia ESSE-RF. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2014; 13 (6): 4–11 (in Russian).]
2. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии. 2018; 15 (1): 56–62. [Zhernakova Iu.V., Chazova I.E., Oshchepkova E.V. et al. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta v populatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Po dannym issledovaniia ESSE-RF. Systemic Hypertension. 2018; 15 (1): 56–62 (in Russian).]
3. Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Чазова И.Е. Оценка качества обследования больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным российского Регистра артериальной гипертензии). Системные гипертензии. 2017; 14 (2): 29–35. [Oshchepkova E.V., Lazareva N.V., Chazova I.E. Otsenka kachestva obsledovaniia bol'nykh arterial'noi gipertoniei v pervichnom zvene zdoravookhraneniia (po dannym rossiiskogo Registra arterial'noi gipertoniei). Systemic Hypertension. 2017; 14 (2): 29–35 (in Russian).]
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2016; 37: 2315–81.
5. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Рос. кардиолог. журн. 2018; 23 (6): 7–122. [Boitsov S.A., Pogossova N.V., Bubnova M.G. et al. Kardiovaskuliarnaia profilaktika 2017. Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii. Ros. kardiolog. zhurn. 2018; 23 (6): 7–122 (in Russian).]
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans 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 2019; 1–69
7. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Iu.V. ot imeni ekspertov. Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertoniei. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russian).]
8. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE et al. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. JAMA 2004; 292: 1462–8.
9. Чазова И.Е. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10 (54): 4–12. [Chazova I.E. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistykh zabolevaniy v rossiiskoi populatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Kardiologiya. 2014; 10 (54): 4–12. (in Russian).]
10. Sharma AM. Is there a rational for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension. Hypertension 2004; 44: 12–9.
11. Peppard PE, Young T, Palta M et al. Prospective study of the association between sleep-disorders breathing and hypertension. N Eng J Med 2000; 342: 1378–84.
12. Siebenhofer A, Jettler K, Horvath K et al. Long-term effect of weight reducing drug in people with hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2016; 3: CD007654.
13. Lambert E, Sari CI, Dawood T et al. Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults. Hypertension 2010; 56 (3): 351–8.
14. Lambert GW, Straznicki NE, Lambert EA et al. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome – causes, consequences and therapeutic implications. Pharmacol Ther 2010; 126 (2): 159–72.
15. Vasilios Kotsis, Jens Jordan, Dragan Micic et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: partA: mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. J Hypertens 2018; 36: 1427–40.

16. Johnson AK, Xue B. Central nervous system neuroplasticity and the sensitization of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14 (12): 750–66.
17. McManus RJ, Mant J, Franssen M et al; TASMNH Investigators. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMNH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 949–59.
18. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846–53.
19. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104: 178–88.
20. Hadaegh F, Ehteshami-Afshar S, Hajeberahi MA et al. Silent coronary artery disease and incidence of cardiovascular and mortality events at different levels of glucose regulation; results of greater than a decade follow-up. *Int J Cardiol* 2015; 182: 334–9.
21. Katakami N, Mita T, Goshu M et al. Clinical utility of carotid ultrasonography in the prediction of cardiovascular events in patients with diabetes: a combined analysis of data obtained in five longitudinal studies. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 1053–66.
22. Kavousi M, Desai CS, Ayers C et al. Prevalence and prognostic implications of coronary artery calcification in low-risk women: a meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 2126–34.
23. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M et al. PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012; 379: 2053–62.
24. Valenti V, Hortaigh BO, Cho I et al. Absence of coronary artery calcium identifies asymptomatic diabetic individuals at low near-term but not long-term risk of mortality: a 15-year follow-up study of 9715 patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e003528.
25. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE et al. Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1954–61.
26. Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH et al. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 1001–10.
27. Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C et al, DYNAMIT investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and metaanalysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* 2011; 12: 23.
28. Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J et al. Non-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 838–46.
29. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 2234–43.
30. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA et al; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1547–55.
31. Faglia E, Manuela M, Antonella Q et al. Risk reduction of cardiac events by screening of unknown asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk: an open-label randomized pilot study. *Am Heart J* 2005; 149: e1–e6.
32. Turrini F, Scarlini S, Mannucci C et al. Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients? The DADDY-D trial. Screening diabetic patients for unknown coronary disease. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 407–13.
33. Hanssen NM, Huijberts MS, Schalkwijk CG et al. Associations between the ankle-brachial index and cardiovascular and all-cause mortality are similar in individuals without and with type 2 diabetes: nineteen-year follow-up of a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2012; 35: 1731–5.
34. Malik S, Budoff MJ, Katz R et al. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care* 2011; 34: 2285–91.
35. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 796–803.
36. Emerging Risk Factors Collaboration. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012; 367: 1310–20.
37. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2008; 5 (10): e207.
38. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617–22.
39. Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016; 59: 2298–307.
40. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 50: 238–63.
41. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data of one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
42. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35: 922–44.
43. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743–53.
44. 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) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–701.
45. Sundstrom J, Arima H, Jackson R et al, Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162: 184–91.
46. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J et al, HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2009–20.
47. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27: 923–34.
48. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 28–36.
49. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
50. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ et al, British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e006986.
51. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016; 34: 1921–32.
52. Yusuf S, Lonn E, Pais P et al, HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2032–43.
53. Corrao G, Zambon A, Parodi A et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008; 26: 819–24.
54. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.
55. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD et al. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 404–12.
56. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig* 2012; 32: 649–64.
57. Williams B, MacDonald TM, Morant S et al, British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386: 2059–68.
58. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–67.
59. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33: 1321–41.
60. Emdin CA, Rahimi K, Neal B et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 603–15.
61. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016; 34: 613–22.
62. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels – overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2296–304.
63. Zoungas S, Chalmers J, Neal B et al; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: 1392–1406.
64. Williams B, Mancia G, Spiering W et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
65. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565–76.
66. McBrien K, Rabi DM, Campbell N et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1296–1303.
67. Xie X, Atkins E, Lv J et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 435–43.
68. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344: 3–10.
69. Katorini CM, Milionis HJ, Esposito K et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1299–1313.
70. Toledo E, Hu FB, Estruch R et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med* 2013; 11: 207.
71. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–1010.
72. Niskanen L, Hedner T, Hansson L et al; CAPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; 24: 2091–96.
73. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS et al; ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008; 26: 2103–11.
74. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K et al; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 77–85.
75. Tocci G, Paneni F, Palano F et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and diabetes: a meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Am J Hypertens* 2011; 24: 582–90.
76. DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551–62.
77. NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362: 1477–90.
78. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 1997. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2014; 13 (6): 4–11.

79. Stamler J. Epidemic Obesity in the United States. *Arch Intern Med* 1993; 153 (9): 1040–4.
80. Chandra A, Neeland J, Berry JD et al. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: Observations from the Dallas heart study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 (10): 997–1002.
81. Booth HP, Prevost AT, Gulliford MC. Severity of obesity and management of hypertension, hypercholesterolaemia and smoking in primary care: population-based cohort study. *J Hum Hypertens* 2016; 30: 40–5.
82. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 14 (4): 4–14. [Boitsov S.A., Balanova Iu.A., Shal'nova S.A. i dr. Arterial'nai'a gipertonii'a sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2014; 14 (4): 4–14 (in Russian).]
83. Lim K, Jackson KL, Sata Y et al. Factors Responsible for Obesity-Related Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19 (7): 53.
84. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015; 116: 991–1006.
85. Neter JE, Stam BE, Kok FJ et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42: 878–84.
86. Jebb SA, Ahern AL, Olson AD et al. Primary care referral to a commercial provider for weight loss treatment versus standard care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1485–92.
87. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083–96.
88. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309: 71–82.
89. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser D et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016; 388: 776–86.
90. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e004473.
91. Leitzmann MF, Park Y, Blair A et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2453–60.
92. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulos SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens* 2012; 30: 1277–88.
93. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И.Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; с. 589–92. [Endocrinology. National leadership. Pod red. I.I.Dedova, G.A. Mel'nichenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; p. 589–92 (in Russian).]
94. Rucker D, Padwal R, Li S et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight updated meta-analysis. *Br Med J* 2007; 335: 1194–99.
95. Avenell A, Broom J, Brown T et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004; 8: iii–iv, 1–182.
96. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352: 167–72.
97. Torgeson JS, Hauptman J. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. *Diabetes Care* 2004; 27: 155–61.
98. Rossner S, Sjostrom L, Noack R et al. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *European Orlistat Obesity Study Group. Obes Res* 2000; 8 (1): 49–61.
99. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373 (1): 11–22. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>
100. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017; 389 (10077): 1399–1409. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7)
101. Blackman A, Foster GD, Zammit G et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40 (8): 1310–19. DOI: [10.1038/ij.2016.52](https://doi.org/10.1038/ij.2016.52)
102. Wadden TA, Hollander P, Klein S et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes* 2013; 37: 1443–51. DOI: [10.1038/ijo.2013.120](https://doi.org/10.1038/ijo.2013.120)
103. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375 (4): 311–22. DOI: [10.1056/NEJMoa1603827](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827)
104. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 1047–55.
105. Owen J, Yazdi F, Reisin E. Bariatric surgery and hypertension. *Am J Hypertens* 2018; 31 (1): 11–7.
106. Ricci C, Gaeta M, Rausa E et al. Long-term effects of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a meta-analysis and meta-regression study with 5-year follow-up. *Obes Surg* 2015; 25: 397–405.
107. Wilhelm SM, Young J, Kale-Pradhan PB. Effect of bariatric surgery on hypertension: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 674–82.
108. Heneghan HM, Meron-Eldar S, Brethauer SA et al. Effect of bariatric surgery on cardiovascular risk profile. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1499–507.
109. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S et al. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart* 2012; 98: 1763–77.
110. Sarkhosh K, Birch DW, Shi X et al. The impact of sleeve gastrectomy on hypertension: a systematic review. *Obes Surg* 2012; 22: 832–7.
111. Hallersund P, Sjöström L, Olbers T et al. Gastric bypass surgery is followed by lowered blood pressure and increased diuresis – long term results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *PLoS One* 2012; 7: e49696.
112. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122 (3): 248–56.e245. DOI: [10.1016/j.amjmed.2008.09.041](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.041)
113. Balk EM, Earley A, Raman G et al. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015; 163: 437–51.
114. MacLeod J, Franz MJ, Handu D et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: nutrition intervention evidence reviews and recommendations. *J Acad Nutr Diet* 2017; 117: 1637–58.
115. Hamdy O, Mottalib A, Morsi A et al. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; 5: e000259.
116. Brown MJ, Williams B, Morant SV et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 136–47.
117. Dondo TB, Hall M, West RM et al. Beta-blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2710–20.
118. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al. Bariatric Surgery A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA* 2004; 292 (14): 1724. DOI: [10.1001/jama.292.14.1724](https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1724)
119. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 9th edition. IDF; 2019; c.168.
120. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. Сахарный диабет. 2019; 22 (15). [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovo, A.Yu. Maiorova. 9-i vyp. Sakharnyi diabet. 2019; 22 (15) (in Russian)]
121. The Diabetes Prevention Program Research Group: The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002; 25: 2165–71.
122. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019; 42; (Suppl. 1): S1–193.
123. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011; 378: 156–67.
124. Herman WH, Ye W, Griffin SJ et al. Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality: a simulation of the results of the Anglo-Danish/Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Europe). *Diabetes Care* 2015; 38: 1449–55.
125. Johnson SL, Tabaei BP, Herman WH. The efficacy and cost of alternative strategies for systematic screening for type 2 diabetes in the U.S. population 45–74 years of age. *Diabetes Care* 2005; 28: 307–11 World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate and hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/ (June 14 2019).
126. World Health Organization. Use of Glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf (June 14 2019).
127. Opie LH. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. *Circulation* 2008; 117: 2172–7.
128. Moin T, Schmidtdiel JA, Flory JH et al. Review of metformin use for type 2 diabetes prevention. *Am J Prev Med* 2018; 55: 565–74.
129. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–50.
130. Li G, Zhang P, Wang J et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 474–80.
131. Campion EW, Glynn RJ, Delabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *Am J Med* 1987; 82 (3): 421–6. DOI: [10.1016/0002-9343\(87\)90441-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90441-4)
132. Haig A. On uric acid and arterial tension. *Br Med J* 1889; 1 (1467): 288–91. DOI: [10.1136/bmj.1.1467.288](https://doi.org/10.1136/bmj.1.1467.288)
133. Alderman MH. Uric acid and cardiovascular risk. *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2 (2): 126–30. DOI: [10.1016/S1471-4892\(02\)00143-1](https://doi.org/10.1016/S1471-4892(02)00143-1)
134. Johnson RJ, Feig DI, Herrera-Acosta J, Kang DH. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45 (1): 18–20. DOI: [10.1161/01.HYP.0000150785.39055.e8](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000150785.39055.e8)
135. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric acid and insulin sensitivity and risk of hypertension. *Arch Intern Med* 2009; 169 (2): 155–62. DOI: [10.1001/archinternmed.2008.521](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.521)
136. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (10): 3136–41. DOI: [10.1002/art.30520](https://doi.org/10.1002/art.30520)
137. Richebbe P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (1): 29–42. DOI: [10.1136/annrheumdis-2016-209707](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707)
138. Mumford SL, Dasharathy SS, Pollack AZ, et al. Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. *Hum Reprod* 2013; 28 (7): 1853–62. DOI: [10.1093/humrep/det085](https://doi.org/10.1093/humrep/det085)
139. Elisabeth AE, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women – The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther* 2008; 10 (5): 1–7. DOI: [10.1186/ar2519](https://doi.org/10.1186/ar2519)
140. Sumino H, Ichikawa S, Kanda T et al. Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia. *Lancet* 1999; 354 (9179): 650. DOI: [10.1016/S0140-6736\(99\)92381-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)92381-4)
141. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (2): 153–9. [Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. et al. Giperurikemiya i ee korrelyaty v rossiiskoi populiatcii (rezultaty epidemiologicheskogo issledovaniia ESSE-RF). Ratsional'nai'a farmakoterapiya v kardiologii. 2014; 10 (2): 153–9 (in Russian).]
142. Nugent BCA, Tyler FH. The renal excretion of uric acid in patients with gout and in nongouty subjects. *J Clin Invest* 1959; 38: 1890–8.
143. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Erasquin GG et al. Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. *Arthritis Rheum* 2002; 47 (6): 610–3. DOI: [10.1002/art.10792](https://doi.org/10.1002/art.10792)
144. Ichida K, Matsuo H, Takada T et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun* 2012; 3: 764–7. DOI: [10.1038/ncomms1756](https://doi.org/10.1038/ncomms1756)

145. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LAG. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 2012; 344: d8190-d8190. DOI: 10.1136/bmj.d8190
146. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: The Health professionals follow-up study. *Arch Intern Med* 2005; 165 (7): 742–8. DOI: 10.1001/archinte.165.7.742
147. Pineda C, Amezcua-Guerra LM, Solano C et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: An ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13 (1): R4. DOI: 10.1186/ar3223
148. Howard R, Pillinger M, Gyftopoulos S. Reproducibility of Musculoskeletal Ultrasound for Determining Monosodium Urate Deposition: Concordance Between Readers. *Arthritis Care Res* 2011; 63 (10): 1456–62. DOI: 10.1002/acr.20527
149. Dalbeth N, House ME, Aati O et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: A dual energy CT study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (5): 908–11. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206397
150. Kang DH, Nakagawa T, Feng L et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (12): 2888–97. DOI: 10.1097/01.ASN.0000034910.58454.FD
151. Mazzali M, Hughes J, Kim YG et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38 (5): 1101–6. DOI: 10.1161/hy1101.092839
152. Langford HG, Blaufox MD, Borhani NO et al. Is Thiazide-Produced Uric Acid Elevation Harmful? Analysis of Data From the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Arch Intern Med* 1987; 147 (4): 645–9. DOI: 10.1001/archinte.1987.00370040027005
153. Mandal AK, Mount DB. The Molecular Physiology of Uric Acid Homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2015; 77 (1): 323–45. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021113-170343
154. Khanna D, Fitzgarden J, Khanna P et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout Part I: Systematic Non-pharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. *Arthritis Care Res* 2012; 64 (10): 1431–46. DOI: 10.1002/acr.21772
155. Hui M, Carr A, Cameron S et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology* 2017; 56 (7): 1246. DOI: 10.1093/rheumatology/kez250
156. Fotherby MD, Potter JF. Metabolic and orthostatic blood pressure responses to a low-sodium diet in elderly hypertensives. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (6): 361–6, in Pubmed: 9249230.
157. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23 (2): 192–202. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283438e13, in Pubmed: 21285714.
158. Jansen TLTA, Janssen M. Gout lessons from 2018: CARES, a direct comparison of febuxostat vs allopurinol, and CANTOS, IL1 blocker for cardiovascular risk minimisation. *Clin Rheumatol* 2019; 38 (1): 263–5. DOI: 10.1007/s10067-018-4396-4
159. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H et al. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med* 2010; 170 (15): 1358–64. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.198, in Pubmed: 20696962
160. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: A 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Care Res* 2008; 59 (11): 1540–8. DOI: 10.1002/art.24209
161. Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ et al. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: A randomized clinical trial. *Am J Med* 2012; 125 (1): 1126–34.e7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.05.025
162. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: The "dirty Dish" hypothesis. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (12): 4002–6. DOI: 10.1002/art.30649
163. Würzner G, Gerster J-C, Chioloro A et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout. *J Hypertens* 2001; 19 (10). https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2001/10000/Comparative_effects_of_losartan_and_irbesartan_on_21.aspx.
164. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016; 19 (1): 15–23. [Metel'skaia V.A., Shal'nova S.A., Deev A.D. et al. Analiz rasprostranennosti pokazatelei, kharakterizuiushchikh aterogennost' spektra lipoproteinov, u zhitelei Rossiiskoi Federatsii (po dannym issledovaniia ESSE-RF). *Profilakticheskaiia meditsina*. 2016; 19 (1): 15–23 (in Russian).]
165. Езов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии Атеросклероз и дислипидемии. 2019; 1 (34): 5–43. [Ezhov M.V., Bazhan S.S., Ershova A.I. et al. Klinicheskie rekomendatsii po semeinoi giperkholesterinemiiu Ateroskleroz i dislipidemii. 2019; 1 (34): 5–43. (in Russian).]
166. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. *Pathology* 2019; 51 (2): 131–41. DOI: 10.1016/j.pathol.2018.09.062
167. Mach F, Baigent C, Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41 (1): 111–88. DOI: doi/10.1093/eurheartj/ehz455
168. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting Lipids, Lipoproteins, and Apolipoproteins in Individuals with and without Diabetes: 58 434 Individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem* 2010; 57 (3): 482–9. DOI: 10.1373/clinchem.2010.157164
169. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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.
170. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–90.
171. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA et al; IMPROVE-IT Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018; 137: 1571–82.
172. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
173. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Fourier Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22.
174. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 941–50.
175. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al; Odyssey Outcomes Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–107.
176. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M et al; Committees OO, Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 618–28.
177. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP et al; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 758769
178. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE et al; Gauss-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 15801590
179. Schreml J, Gouni-Berthold I. Role of anti-PCSK9 antibodies in the treatment of patients with statin intolerance. *Curr Med Chem* 2018; 25: 15381548.
180. National Center for Health Statistics, Division of Health Interview Statistics. Crude and age-adjusted percentage of civilian, noninstitutionalized adults with diagnosed diabetes, United States, 1980–2010. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Ed. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, Division of Diabetes Translation, 2012.
181. Obesity collaborators GBD, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017; 377: 13–27.
182. Mohammad G. Saklayen The Global Epidemic of the Metabolic. Syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20: 12.
183. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 629–36.
184. Mendrick DL, Diehl AM, Topor LS et al. Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. *Toxicol Sci* 2018; 162 (1): 36–42.
185. Lakka HM, Laaksonen DJ, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288 (21): 2709–16.
186. Isomaa B et al. Botnia study. *Diabetes Care* 2005; 683–9.
187. Eschwege E. The dysmetabolic syndrome, insulin resistance and increased cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetes: etiological factors in the development of CV complications. *Diabetes Metab* 2003; 29: 19–27.
188. Linz D, Woehrle H, Bitter T et al. The importance of sleep-disordered breathing in cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2015; 104: 705–18.
189. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328 (17): 1230–5.
190. Apilak Worachartcheewan, Nalini Schaduangrat, Virapong Prachayasittikul, Chanin Nantasenamata. Data mining for the identification of metabolic syndrome status. *EXCLI J* 2018; 17: 72–88.
191. Rauscher H, Formanek D, Popp W et al. Nasal CPAP and weight loss in hypertensive patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1993; 48: 529–33.
192. Kajaste S, Brander PE, Telakivi T et al. A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Med* 2004; 5: 125–31.
193. Sampol G, Munoz X, Sagales MT et al. Long-term efficacy of dietary weight loss in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998; 12: 1156–9.
194. Guardiano SA, Scott JA, Ware JC et al. The Long-Term Results of Gastric Bypass on Indexes of Sleep Apnea. *Chest* 2003; 124: 1615–9.
195. Scheuller M, Weider D. Bariatric surgery for treatment of sleep apnea syndrome in 15 morbidly obese patients: Long-term results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125: 299–302.
196. Valencia-Flores M, Orea A, Herrera M et al. Effect of Bariatric Surgery on Obstructive Sleep Apnea and Hypopnea Syndrome, Electrocardiogram, and Pulmonary Arterial Pressure. *Obes Surg* 2004; 14: 755–62.
197. Buchwald H, Avidor Y, Braundwald E et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724–37.
198. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36 (10): 1953–2041.
199. Сукмарова З.Н., Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Рогоза А.Н. Эффективность комплексной медикаментозной и СРАР-терапии у пациентов с артериальной гипертензией 2–3-й степени и тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во время сна. *ФГУ РКНПК Минздравоохранения РФ, Москва. Системные гипертензии*. 2011; 8 (1): 40 (in Russian). [Sukmarova Z.N., Litvin A.Ju., Chazova I.E., Rogoza A.N. Effektivnost' kompleksnoi medikamentoznoi i СРАР-terapii u patientsov s arterial'noi gipertoniei 2–3-i stepeni i tiazheloy stepeni'u sindroma obstruktivnogo apnoe vo vremia sna. FGU RKNPK Minzdravsozrazvitiia RF, Moskva. *Systemic Hypertension*. 2011; 8 (1): 40 (in Russian).]
200. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 9th ed. IDF, 2009.
201. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 4th ed. IDF, 2009.
202. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. Сахарный диабет. 2019; 22 (25): 4–61. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Atlas registra sakharnogo diabeta Rossiiskoi Federatsii. Status 2018 g. Sakharnyi diabet. 2019; 22 (25): 4–61 (in Russian).]
203. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19 (2): 104–12. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstian G.R. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa u vzoslogo naseleniia Rossii (issledovanie NATION). Sakharnyi diabet. 2016; 19 (2): 104–12 (in Russian).]
204. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva; 1999.
205. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. Geneva, 2006.
206. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015). Сахарный диабет. 2015; 18 (1): 5–23.

- [Dedov I.I., Shestakova M.V., Ametov A.S. i dr. Intensifikatsiia sakharnosnizhaisushchei terapii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa: obnovenie konsensusa sovetov ekspertov Rossiiskoi asotsiatsii endokrinologov (2015). *Sakharnyi diabet*. 2015; 18 (1): 5–23. (in Russian).]
207. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61 (12): 2461–98. DOI: 10.1007/s00125-018-4729-5
 208. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay J et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2019 executive summary. *Endocr Pract* 2019; 25 (1): 69–100.
 209. FDA Drug Safety Communication: FDA requires removal of some prescribing and dispensing restrictions for rosiglitazone-containing diabetes medicines. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm376389.htm>
 210. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro-Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9493): 1279–89.
 211. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; 374 (14): 1321–31.
 212. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352 (9131): 837–53.
 213. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
 214. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019; 394 (10208): 1519–29.
 215. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1317–26.
 216. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1327–35.
 217. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373 (3): 232–42.
 218. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321 (1): 69–79.
 219. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375 (4): 311–22.
 220. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375 (19): 1834–44.
 221. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394 (10193): 121–30.
 222. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377 (9): 839–48.
 223. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394 (10193): 131–8.
 224. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373 (22): 2117–28.
 225. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377 (7): 644–57.
 226. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380 (4): 347–57.
 227. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation* 2019; 139 (22): 2516–27.
 228. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393 (10166): 31–9.
 229. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352 (9131): 854–65.
 230. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375 (4): 323–34.
 231. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380 (24): 2295–306.
 232. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008.
 233. Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA et al. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology* 2017; 65 (1): 350–62. DOI: 10.1002/hep.28709
 234. Phase IIa clinical trial of chiglitazar completed. Chipscreen biosciences. 2007. <http://www.chipscreen.com/News/20130914081050132244224.html>. Accessed 15 Aug 2016.
 235. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010; 27: 136–42.
 236. Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium–glucose cotransporters. *Physiol Rev* 1994; 74: 993–1026.
 237. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011; 91: 733–94.
 238. Clinical trials: sotagliflozin (LX4211). Lexicon pharmaceuticals. 2016. <http://www.lexipharma.com/pi-peline/lx4211.html>. Accessed 23 Aug 2016.
 239. Tan T, Bloom S. Gut hormones as therapeutic agents in treatment of diabetes and obesity. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 996–1001.
 240. Mancini AD, Poirier V. GPR40 agonists for the treatment of type 2 diabetes: life after 'TAKing' a hit. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 622–9.
 241. Bharate SB, Nemmani KV, Vishwakarma RA. Progress in the discovery and development of small-molecule modulators of G-protein-coupled receptor 40 (GPR40/FFA1/FFAR1): an emerging target for type 2 diabetes. *Expert Opin Ther Pat* 2009; 19: 237–64.
 242. Friedrich Mittermayer, Erica Caveney, Claudia De Oliveira et al. Addressing Unmet Medical Needs in Type 2 Diabetes: A Narrative Review of Drugs under Development. *Curr Diabetes Rev* 2015; 11 (1): 17–31.
 243. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients (Review). *The Cochrane Library* 2013, Issue 3.
 244. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015; 115: 1447–63.
 245. Wang P, Smith SE, Garg R et al. Identification of monosodium urate crystal deposits in patients with asymptomatic hyperuricemia using dual-energy CT. *RMD Open* 2018; 4 (1): 1–6. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000593
 246. Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB et al. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology* 2003; 42 (2): 321–5. DOI: 10.1093/rheumatology/keg103
 247. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41 (2): 255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.
 248. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359 (15): 1577–89.
 249. Maruthu NM, Tseng E, Hutfless S et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 164: 740–51.
 250. Мустафина С.В., Рымар О.Д., Сазонова О.В. и др. Валидизация финской шкалы риска «FINDRISC» на европеоидной популяции Сибири. *Сахарный диабет*. 2016; 19 (2): 113–8. [Mustafina S.V., Ryamar O.D., Sazonova O.V. i dr. Validizatsiia finskoi shkaly riska "FINDRISC" na evropeoidnoi populiatsii Sibiri. *Sakharnyi diabet*. 2016; 19 (2): 113–8. (in Russian).]
 251. Kannagara DRW, Ramasamy SN, Indraratna PL et al. Fractional clearance of urate: Validation of measurement in spot-urine samples in healthy subjects and gouty patients. *Arthritis Res Ther* 2012; 14 (4): R189. DOI: 10.1186/ar4020
 252. Roddy E, Choi H. Epidemiology of Gout. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40 (2): 155–75. DOI: 10.1016/j.rdc.2014.01.001
 253. Dennis M, Benos DJ, Editor D et al. Physiology in medicine: a series of articles linking medicine with science Review Pathogenesis of Gout. *Ann Intern Med* 2005; 143 (7): 499–516. DOI: 10.7326/0003-4819-143-7-200510040-00009

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.03.2020