

Динамика уровня глюкозы крови у пациентов, проходящих третий этап кардиореабилитации после перенесенного острого коронарного синдрома

И. В. Друк, К. А. Неумержицкая, М. В. Савченко, М. М. Ибрагимова, О. Ю. Кореннова, С. П. Подольная

В Российской Федерации (РФ), как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности сахарного диабета (СД). По данным федерального регистра СД в РФ на конец 2016 г. состояло на диспансерном учете 4,35 млн человек (3,0% населения), из них 92% (4 млн) — с СД 2 типа. Эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Результаты масштабного российского эпидемиологического исследования NATION подтверждают, что диагностируется лишь 50% случаев СД 2 типа [1]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 8–9 млн человек (около 6% населения), что представляет чрезвычайную угрозу для долгосрочной перспективы, поскольку значительная часть пациентов остается недиагностированными, а следовательно, не получает лечения и имеет высокий риск развития сосудистых осложнений [2]. У пациентов с дисгликемией именно сердечно-сосудистые осложнения (ССО) являются основной причиной смертности. Очевидно, что развитию СД 2 типа предшествуют зачастую скрытые от внимания практических врачей нарушения углеводного обмена — повышенная гликемия натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ). Однако если значимость СД 2 типа как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) широко известна и его наличие сразу стратифицирует большинство пациентов в группу высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска, то вклад предиабета в развитие ССЗ пока остается недооцененным как среди терапевтического, так и среди кардиологического сообщества [3]. Кроме того, не следует забывать о возможных особых условиях формирования нарушений углеводного обмена у пациента с ССЗ — стрессовой гипергликемии (в частности, на фоне острого коронарного синдрома) и гипергликемии, индуцированной или усугубляемой приемом препаратов, способных повышать уровень глюкозы крови (диуретики, статины, бета-блокаторы), что требует тщательной оценки в каждом клиническом наблюдении. В связи с этим мы поставили цель — изучить динамику показателей метаболического статуса (углеводный, липидный обмен, массы тела) у пациентов, проходящих третий этап кардиореабилитации после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы исследования

Мы провели ретроспективный анализ результатов третьего этапа кардиореабилитации пациентов после ОКС, проведенного в условиях БУЗОО ККД, г. Омск. В период с 01.07.2018 по 01.02.2019 гг. 1004 пациента, перенесших ОКС и стентирование коронарных артерий, были взяты на диспансерное наблюдение (ДН) врачами-кардиологами в первые 3 дня после выписки из сосудистых отделений стационаров г. Омска. Через $31,3 \pm 5,2$ дня 773 пациента (77,0%) были проконсультированы врачом-кардиологом — специалистом по медицинской реабилитации для установления реабилитационного потенциала и формирования индивидуальной программы кардиореабилитации. Программа кардиореабилитации на амбулаторном этапе осуществлялась в течение 12 месяцев и включала: адекватную медикаментозную терапию (в том числе пациенты получали аторвастатин в монотерапии или в комбинации с эзетимибом, двойную антиагрегантную терапию, антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), бета-блокаторы), физическую реабилитацию (индивидуально подобранные программы, в зале лечебной физкультуры под контролем инструктора-методиста и/или дома), психологическую реабилитацию, лечебное питание, профилактическое групповое консультирование (школы здоровья). Критерии включения в анализ: наличие показаний к проведению третьего этапа кардиореабилитации после ОКС, завершение программы кардиореабилитации в полном объеме. Критерии исключения из анализа: наличие противопоказаний к проведению программы кардиореабилитации в полном объеме (аневризма левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса (ФК); желудочковые экстрасистолы и/или желудочковая тахикардия высоких градаций по Лауну; пароксизмальные тахикардии, возникающие при физических нагрузках, синоатриальная и/или атриовентрикулярная блокады 2–3 степеней; выраженный аортальный стеноз; синкопальные состояния в анамнезе; атеросклероз сосудов нижних конечностей 3-й степени; неконтролируемый сахарный диабет; тромбоэмболия или тромбофлебит в сроки до 3 месяцев; острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в сроки до 3 месяцев; стабильная артериальная гипертензия (АГ) или гипертоническая реакция на физические нагрузки с повышением артериального давления (АД) более 180/100 мм рт. ст., снижение систолического АД на 20 мм рт. ст. и более при физических нагрузках); наличие терминальных стадий хронической болезни почек, печеночная недостаточность, противопоказания и/или непереносимость препаратов, включенных в медикаментозную составляющую программы, низкий комплаенс, прерывание наблюдения или отказ от выполнения программы кардиореабилитации на любом этапе. В соответствии с указанными критериями и календарным планом программы в анализ было включено 130 пациентов. Медиана возраста пациентов составила 62,5 года (56,25; 67,00), 97 мужчин (74,62%). Изучаемыми параметрами были: уровень глюкозы плазмы крови натощак, холестерина общего, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), масса тела, индекс массы тела (ИМТ) (исходно, через 6 и 12 месяцев), доля пациентов с нормальным

уровнем глюкозы крови (до 5,5 ммоль/л), высоконормальным уровнем (5,6–6,0 ммоль/л), предиабетическим уровнем (6,1–6,9 ммоль/л), уровнем ≥ 7 ммоль/л; доля пациентов с верифицированными СД 2 типа и предиабетом.

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов Excel, Statistica 10. Проверка нормальности распределения производилась с использованием метода Шапиро–Уилка, данные записывались как медиана и нижний/верхний квартиль (распределение, отличное от нормального; Me (LQ; UQ)). Проводился анализ таблиц сопряженности для двух зависимых групп с применением критерия Мак-Немара с поправкой Эдвардса. Для сравнения количественных данных применялись процедуры непараметрической статистики для зависимых выборок (критерий Вилкоксона). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень р-значения принимался менее 0,05.

Результаты исследования

Клиническая характеристика группы пациентов представлена в табл. 1. Инфаркт миокарда (ИМ) перенесли 106 человек (81,54%), повторный ИМ — 17 (13,08%; 17/106; 16,04%) пациентов, нестабильную стенокардию — 24 пациента. Все 130 человек были стентированы по поводу ОКС. Большинство пациентов имели АГ, 1 из 10 — фибрилляцию предсердий. У части больных были анамнестические указания на наличие внекоронарного атеросклероза, при этом примерно каждый пятый пациент имел признаки мультифокального атеросклероза ($n = 32$; 24, 62%). Большинство пациентов имели хроническую сердечную недостаточность (ХСН) ФК I–II, преобладали пациенты с ХСН и сохраненной фракцией выброса (ФВ). Абсолютное большинство пациентов имели избыточную массу тела или ожирение, только 17,69% — нормальную массу тела, дефицит массы тела не регистрировался. У 36,92% имелись нарушения углеводного обмена в виде СД 2 типа или предиабета (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе или их сочетание).

Характеристика группы пациентов (исходные данные)		Таблица 1
Признак	Характеристика	
Мужчины, абс. (%)	97 (74,62)	
Возраст, лет; Me (LQ; UQ)	61,72 (56,25; 67,00)	
Масса тела, кг; Me (LQ; UQ)	83 (75; 93)	
ИМТ, кг/м ² ; Me (LQ; UQ)	28,52 (25,80; 31,56)	
Острый ИМ, абс. (%)	106 (81,54)	
Нестабильная стенокардия, абс. (%)	24 (18,46)	
Стентирование, абс. (%)	130 (100,00)	
Аортокоронарное шунтирование (по анамнезу), абс. (%)	5 (3,85)	
Артериальная гипертензия, абс. (%)	124 (95,38)	
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	13 (10,00)	
Церебральный атеросклероз, абс. (%)		
ОНМК/ТИА, резидуальный период (по анамнезу)	10 (7,69)	
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, гемодинамически незначимый	24 (18,46)	
Атеросклероз сосудов нижних конечностей, абс. (%)	6 (4,62)	
Мультифокальный атеросклероз, абс. (%)	32 (24,62)	
ХСН, абс. (%)	127 (97,69)	
ФК I, абс. (%)	33 (25,38)	
ФК II, абс. (%)	95 (73,08)	
ФК III, абс. (%)	0	
Низкая ФВ, абс. (%)	8 (6,15)	
Промежуточная ФВ, абс. (%)	16 (12,31)	
Сохраненная ФВ, абс. (%)	104 (80,00)	
СД 2 типа (по анамнезу), абс. (%)	24 (18,46)	
Предиабет (по анамнезу), абс. (%)	24 (18,46)	
Ожирение/избыточная масса тела, абс. (%)	107 (82,31)	
Примечание. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака.		

Медикаментозная терапия			Таблица 2
Препараты	Исходно, абс. (%)	Через 12 мес, абс. (%)	
Антагонисты РААС	120 (92,31)	118 (90,77)	
Бета-блокаторы	115 (88,46)	108 (83,08)	
Ивабрадин	2 (1,54)	3 (2,31)	
Амиодарон	7 (5,38)	0	
Диуретики	35 (26,92)	40 (30,77)	
Индапамид	10 (7,69)	23 (17,63)	
Торасемид	10 (7,69)	3 (2,31)	
Хлорталидон	1 (0,77)	3 (2,31)	
Гидрохлоротиазид	3 (2,31)	4 (3,08)	
Спиронолактон	12 (9,23)	6 (4,61)	
Антагонисты кальция	31 (23,85)	42 (32,31)	
Гиполипидемические средства	124 (95,38)	130 (100)	
Аторвастатин 80 мг/сут	79 (60,77)	51 (39,23)	
Аторвастатин 40 мг/сут	45 (34,61)	5 (3,85)	
Эзетимиб 10 мг/сут	0	64 (49,23)	
Аторвастатин 40 мг/сут + Эзетимиб 10 мг/сут	0	7 (5,38)	
Аторвастатин 80 мг/сут + Эзетимиб 10 мг/сут	0	56 (43,08)	
Розувастатин 20 мг/сут	1 (0,77)	0	
Розувастатин 20 мг/сут + Эзетимиб 10 мг/сут	0	2 (1,54)	
Розувастатин 40 мг/сут	0	4 (3,08)	
Розувастатин 40 мг/сут + Эзетимиб 10 мг/сут	0	3 (2,31)	
Фенофибрат	0	1 (0,77)	
Антиагреганты, антикоагулянты			
Аспирин	128 (98,46)	119 (91,54)	
Клопидогрел	97 (74,62)	17 (13,08)	
Тикагрелор	32 (24,61)	2 (1,54)	
Варфарин	6 (4,61)	1(0,77)	
Новые оральные антикоагулянты (НОАК)			
Апиксабан	3 (2,31)	4 (3,08)	
Ривароксабан	1 (0,77)	5 (3,85)	
Дабигатран	1 (0,77)	1 (0,77)	

Исходная медикаментозная терапия определялась в условиях сосудистых отделений, в которых пациенты проходили терапию ОКС, и корректировалась в ходе амбулаторного наблюдения на этапе реабилитации (табл. 2). Следует отметить, что по данным анамнеза меньше половины пациентов до развития ОКС регулярно принимали гиполипидемические и гипотензивные препараты.

Основными классами препаратов, которые получали пациенты в большинстве случаев, были антагонисты РААС, бета-блокаторы, антиагреганты и статины. В ходе наблюдения проводилась коррекция терапии: несколько увеличилась доля назначений антагонистов кальция и диуретиков (табл. 2). Холестеринснижающие препараты получали все пациенты, в виде статиновой монотерапии или в виде комбинации статина с эзетимибом (49,23%). Все пациенты с СД 2 типа получали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), 2 пациента с СД 2 типа комбинированную терапию (инсулинотерапия, ПССП). Пациентам с предиабетом были рекомендованы мероприятия по изменению образа жизни, медикаментозная профилактика СД 2 типа не проводилась.

За время наблюдения отмечено значимое снижение уровня общего холестерина через 12 месяцев наблюдения, у 63,8% (83/130) группы общий холестерин снизился значимо (Ме: –1,545; LQ: –3,90; UQ: –0,40); так же значимо снизился уровень холестерина ЛПНП (Ме: –1,275; LQ: –2,32; UQ: –0,17) в 64,6% случаев (84/130) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у 59,23% пациентов (Ме: –0,285; LQ: –1,08; UQ: 0,02). При этом достижение целевых уровней холестерина ЛПНП было отмечено только в трети случаев к концу наблюдения, что, безусловно, превышало исходный показатель, но было недостаточным (табл. 3).

Динамика некоторых показателей метаболического статуса у пациентов				Таблица 3
Показатель	Исходно (n = 130)	Через 12 мес (n = 130)	Критерий, p	
Масса тела, кг; Me (LQ; UQ)	83 (75,00; 93,00)	83 (76,00; 93,00)	T 689,5; Z 0,885; p = 0,376	
ИМТ, кг/м ² ; Me (LQ; UQ)	28,52 (25,80; 31,56)	28,75 (26,01; 31,72)	T 1211,0; Z 0,767; p = 0,443	
Ожирение/избыточная масса тела, абс. (%)	107 (82,31)	102 (78,46)	χ^2 Мак-Немара A/D 47,81; p = 0,000; B/C 1,13; p = 0,289	
Холестерин общий, ммоль/л; Me (LQ; UQ)	4,75 (3,93; 5,5)	3,8 (3,41; 4,50)	T 621,5; Z 5,378; p = 0,000	
Холестерин ЛПНП, ммоль/л; Me (LQ; UQ)	2,99 (2,3; 3,76)	2,25 (1,87; 2,83)	T 473,5; Z 5,849; p = 0,000	
Достижения целевого уровня холестерина ЛПНП, абс. (%)	12 (9,23)	44 (33,84)	χ^2 Мак-Немара A/D 62,46; p = 0,000; B/C 20,89; p = 0,000	
Холестерин ЛПВП, ммоль/л; Me (LQ; UQ)	1,12 (0,94; 1,34)	1,02 (0,89; 1,26)	T 20,00; Z 7,522; p = 0,000	
Глюкоза крови, ммоль/л; Me (LQ; UQ)	5,72 (5,10; 6,60)	5,60 (4,93; 6,27)	T 1717,00; Z 1,003; p = 0,316	
АсАТ, Ед/л, Me (LQ; UQ)	29,00 (21; 42,50)	24,00 (19,00; 30,00)	T 1017,00; Z 3,164; p = 0,002	
АлАТ, Ед/л, Me (LQ; UQ)	29,00 (20,00; 41,00)	23,00 (17,00; 33,00)	T 1094,00; Z 2,808; p = 0,005	
Креатинин, мкмоль/л, Me (LQ; UQ)	90,00 (75,75; 100,3)	92 (76,4; 106,00)	T 1541,5,00; Z 0,188; p = 0,851	
СД 2 типа, абс. (%)	24 (18,46)	28 (21,54)	χ^2 Мак-Немара A/D 47,06; p = 0,000; B/C 2,25; p = 0,135	
Предиабет, абс. (%)	24 (18,46)	31 (23,85)	χ^2 Мак-Немара A/D 44,52; p = 0,000; B/C 5,14; p = 0,023	
СД 2 типа и предиабет, абс. (%)	48 (36,92)	59 (45,38)	χ^2 Мак-Немара A/D 4,07; p = 0,044; B/C 93,09; p = 0,002	

Было отмечена значимая положительная динамика по уровням аланинаминотрансферазы (АлАт) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) у 63,07% пациентов. В общей группе пациентов не было отмечено значимой динамики уровня гликемии натощак (табл. 3). Тем не менее была отмечена негативная тенденция — к концу периода наблюдения было выявлено 11 (8,46%) новых случаев нарушения углеводного обмена: 4 случая СД 2 типа и 7 случаев предиабета de novo.

Анализ подгруппы пациентов без исходно верифицированных нарушений углеводного обмена (n = 82) показал статистически значимый прирост уровня глюкозы крови в течение периода наблюдения (табл. 4).

Динамика некоторых показателей метаболического статуса у пациентов без предшествовавших нарушений углеводного обмена				Таблица 4
Показатель	Исходно (n = 82)	Через 12 мес (n = 82)	Критерий, p	
Масса тела, кг; Me (LQ; UQ)	82 (75,00; 92,00)	83,00 (76,00; 93,00)	T 272,00; Z 0,704; p = 0,481	
ИМТ, кг/м ² ; Me (LQ; UQ)	28,06 (25,35; 30,49)	28,63 (24,98; 30,47)	T 304,50; Z 0,709; p = 0,478	
Глюкоза крови, ммоль/л, Me (LQ; UQ)	5,35 (4,9; 5,8)	5,45 (4,9; 5,9)	T 634,00; Z 2,401; p = 0,016	
Глюкоза крови натощак до 5,5 ммоль/л, абс. (%)	54 (65,85)	51 (62,19)	χ^2 Мак-Немара A/D 10,76; p = 0,001; B/C 0,11; p = 0,742	
Глюкоза крови натощак 5,6–6,0 ммоль/л, абс. (%)	21 (25,61)	20 (24,39)	χ^2 Мак-Немара A/D 46,91; p = 0,000; B/C 0,03; p = 0,859	
Глюкоза крови натощак 6,1–6,9 ммоль/л, абс. (%)	5 (6,09)	7 (8,54)	χ^2 Мак-Немара A/D 67,01; p = 0,000; B/C 0,08; p = 0,773	
Глюкоза крови натощак $\geq$ 7 ммоль/л, абс. (%)	2 (2,44)	4 (4,88)	χ^2 Мак-Немара A/D 74,01; p = 0,000; B/C 0,17; p = 0,683	

В нашем наблюдении увеличение показателя было отмечено в 3/4 случаев (62/82): Me: 0,09; LQ: –1,32; UQ: 0,70. Отмечена тенденция увеличения доли пациентов с глюкозой крови в диагностически значимом диапазоне — более 6,0 ммоль/л. Обследование этих пациентов привело к выявлению новых случаев нарушений углеводного обмена в группе. При этом масса тела и ИМТ у пациентов существенно не менялись, что косвенно указывает на наличие других факторов риска повышения уровня глюкозы крови.

Обсуждение

В ходе нашего исследования мы получили значимый прирост уровня глюкозы крови в течение периода наблюдения, что помогло выявить новые случаи нарушения углеводного обмена (СД 2 типа, предиабет), результаты по уровню ИМТ оказались без динамики — все это косвенно указывает на возможные негативные метаболические эффекты препаратов.

Следует отметить, что основу медикаментозной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза, АГ, ХСН составляют антагонисты РААС. В нашем наблюдении абсолютное большинство пациентов (90,77%) получали препараты этой категории. По данным метаанализа (n = 72 128) терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) ассоциирована со значительным снижением числа новых случаев СД 2 типа в сравнении с бета-блокаторами, диуретиками, антагонистами кальция (блокаторами кальциевых каналов) и плацебо у пациентов с АГ (OR 0,80; 95% ДИ 0,68–0,93), ИБС или ССЗ (OR

0,83; 95% ДИ 0,68–1,00), наиболее значимо — у пациентов с ХСН (OR 0,22; 95% ДИ 0,10–0,47). Среди пациентов с предиабетом рамиприл способствует увеличению частоты нормогликемии, но не снижает риск СД 2 типа [4]. Противодиабетический эффект сартанов (блокаторов рецепторов к ангиотензину II, БРА) основан на следующих свойствах препаратов, клинически реализующихся в повышении чувствительности к инсулину и снижении гликемии: активация PPAR-γ-рецепторов; увеличение притока крови к мышцам и регуляция транспортеров глюкозы в мышечной ткани; подавление окислительного стресса; противовоспалительное действие; защита от глюкозотоксичности, ингибирование фиброза за счет ингибирования TGF-β (трансформирующего ростового фактора бета (англ. Transforming growth factor beta)); усиление эффектов инсулина; повышение уровня адипонектина [5, 6]. Метаанализ показал, что в сравнении с плацебо в группе пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и/или АГ лозартан, кандесартан, валсартан, телмисартан демонстрируют клинически значимое снижение риска развития СД 2 типа (на 16–20%). По данным когортных исследований пациентов с АГ, сравнимый протективный эффект отмечали у валсартана, ирбесартана, кандесартана, телмисартана. Новый препарат азилсартан также повышает чувствительность к инсулину, демонстрируя протективный потенциал. Единственный БРА — олмесартан повышает риск СД 2 типа, и его назначение следует избегать при СД 2 типа [6] и в группе риска СД 2 типа.

Треть наших пациентов получала препараты группы блокаторов кальциевых каналов. Эти препараты в целом считаются препаратами нейтрального действия в отношении риска СД 2 типа. Многие исследования показали, что антагонисты кальция связаны с большим риском СД 2 типа, чем иАПФ и БРА, но с более низким, чем бета-блокаторы и тиазидные диуретики [7].

Пациенты в нашем наблюдении, как и абсолютное большинство пациентов в сходной клинической ситуации, получали метаболически значимые препараты с негативным эффектом в отношении уровня глюкозы крови — бета-блокаторы, диуретики, статины.

Данные систематического обзора свидетельствуют, что некоторые бета-блокаторы могут дозозависимо повышать риск СД 2 типа [8]. Механизмы, лежащие в основе негативных метаболических эффектов бета-блокаторов с возможными клиническими последствиями в виде увеличения массы тела и возникновения нарушений углеводного обмена, включают: ингибирование высвобождения инсулина; инсулинорезистентность; down-регуляцию инсулиновых рецепторов; увеличение массы тела; снижение общих энергетических затрат; снижение энергетических затрат в покое; снижение термогенетического эффекта пищи; снижение термогенеза, не связанного с физической нагрузкой; ингибирование липолиза; снижение активности липопротеинлипазы; эндотелиальную дисфункцию [9]. По некоторым данным, бета-блокаторы повышают риск СД 2 типа на 12% (OR 1,12; 95% ДИ 1,04–1,21) [7]. Тем не менее отрицательные метаболические эффекты не являются класс-эффектом: наибольшее количество данных касается позитивных эффектов карведилола (повышение чувствительности к инсулину), недостаточно данных для окончательных выводов по лабеталолу и небивололу — также препаратам с потенциально лучшим метаболическим профилем в сравнении, в частности, с метопрололом, атенололом [10].

Диуретики могут дозозависимо повышать риск СД 2 типа на 10–45% вследствие развития инсулинорезистентности и нарушения высвобождения инсулина на фоне гипокалиемии [7, 8].

Применение статинов связано с увеличением вероятности новых случаев СД 2 типа в зависимости от дозы и длительности приема препаратов [11–13]. По данным метаанализа, в течение более чем 4-летней терапии статинами риск диабета составляет около 9% [14]. Этой проблеме посвящено множество работ в различных группах больных (от пациентов с инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к глюкозе до СД 2 типа). Во всех исследованиях полученные результаты свидетельствуют о несомненной пользе применения статинов за счет их основного гиполипидемического действия, значимого снижения общего сердечно-сосудистого риска и смертности, но при этом с очевидностью обнаруживается их способность увеличивать инсулинорезистентность и уровень глюкозы. Этот класс препаратов, безусловно, один из лидеров в управлении неблагоприятными конечными сердечно-сосудистыми событиями, в том числе и у пациентов с СД 2 типа (табл. 5).

Таблица 5

Результаты клинических исследований по вторичной сердечно-сосудистой профилактике среди пациентов с СД 2 типа [15]

Исследование	Пациенты с СД 2 типа, n	Общая численность, n	Препарат	Риск ИБС vs плацебо у пациентов с СД 2 типа
4S Reanalysis	202 483	4444	Симвастатин 20–40 мг/сут	–55 (p = 0,002) –42 (p = 0,001)
CARE	586	4159	Правастатин 40 мг/сут	–25 (p = 0,05)
LIPID	1077	9014	Правастатин 40 мг/сут	–19 (NS)
LIPST	202	1677	Флувастатин 80 мг/сут	–47 (p = 0,04)
HPS	3051	13 386	Симвастатин 40 мг/сут	–18 (p = 0,002)
4D	3051	1255	Аторвастатин 20 мг/сут	–8 (NS)
VA-HIT	769	2351	Гемфиброзил 1200 мг/сут	–32 (p = 0,004)
DAIS	418	418	Фенофибрат 200 мг/сут	–23 (NS)

Таблица 6

Потенциал липидснижающего эффекта статинов в отношении ЛПНП [18, 19]

Интенсивность липидснижающего эффекта		
Высокая (снижение ЛПНП на ≥ 50%)	Умеренная (снижение ЛПНП на 30–49%)	Низкая (снижение ЛПНП на < 30%)
Аторвастатин 40–80 мг/сут* Розувастатин 20–40 мг/сут*	Аторвастатин 10–40 мг/сут* Розувастатин 5–10 мг/сут* Симвастатин 20–40 мг/сут* Правастатин 40–80 мг/сут* Ловастатин 40–80 мг/сут* Флувастатин 40 мг 2 раза в сут* Флувастатин XL 80 мг/сут Питавастатин 1–4 мг/сут	Симвастатин 10 мг/сут Правастатин 10–20 мг/сут* Ловастатин 20 мг/сут* Флувастатин 20–40 мг/сут
Примечание. * Статины и дозы изучены в рандомизированных клинических исследованиях.		

Таблица 7

Факторы риска, повышающие риск статин-ассоциированных нарушений углеводного метаболизма [14, 17]

1. Старший возраст
2. Более высокие дозы или интенсивность липидснижающего действия (например, применение высоких доз статинов в связи с предшествовавшим ОНМК или ТИА)
3. Предиабет
4. Избыточная масса тела

В нашем наблюдении большинство пациентов (92,31%) получали аторвастатин. Как известно, в трех крупных рандомизированных исследованиях (TNT, IDEAL, SPARCL) было показано, что у пациентов, принимавших разные дозы аторвастатина — от 10 до 80 мг/сут, прослеживалась четкая прямая зависимость между дозой препарата и выявлением новых случаев СД 2 типа. Во всех трех исследованиях уровень глюкозы, масса тела, степень АГ и гипертриглицеридемия являлись значимыми предикторами новых случаев СД 2 типа [16].

Учитывая прямые и плейотропные эффекты статинов, на сегодняшний день уже не вызывает сомнений отрицательный ответ на вопрос, есть ли клиническая выгода в отказе от применения статинов с целью снижения риска развития СД 2 типа. Тем не менее обсуждение диабетогенного потенциала статинов не потеряло своего значения, так как у нас есть возможность рационального выбора препарата, его дозы и режима применения (в монотерапии или в комбинации с другими липидснижающими средствами). Возможные механизмы, лежащие в основе негативного влияния статинов на углеводный обмен, следующие: некоторые статины влияют на секрецию инсулина через прямое, опосредованное или комбинированное действие на кальциевые каналы панкреатических β-клеток; снижение транслокации белков-переносчиков глюкозы 4-го типа в ответ на гипергликемию и гиперинсулинемию; снижение внутриклеточной сигнализации вследствие снижения уровня кофермента Q10, фарнезилпирофосфата, геранилгеранил пирофосфата и долихолов; ингибирование процессов фосфорилирования и уменьшение активности малых ГТФаз; ингибирование дифференцировки адипоцитов, приводящее к снижению PPAR-γ и ССАТ-энхансер-связывающего белка; снижение уровня лептина и адипонектина; увеличение массы тела [9]. Точные механизмы диабетогенных эффектов статинов до сих пор не установлены, не исключены генетические факторы, в частности, влияние полиморфного гена фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы — основной точки действия статинов как липидснижающего агента [17].

Следует помнить, что представители класса статинов различаются интенсивностью липидснижающего эффекта (табл. 6), которая является одним из факторов, влияющих на побочный гипергликемический эффект (табл. 7).

Показано, что частота развития СД 2 типа *de novo* на фоне приема статинов с высокой интенсивностью составляет 0,2% в год, на фоне статинов умеренной интенсивности липидснижающего эффекта — 0,1% в год [17].

Учитывая четко установленную умеренную степень повышения риска СД 2 типа (абсолютный риск 0,2%) на фоне применения статинов и выраженный положительный эффект препаратов в снижении сердечно-сосудистого риска, статины остаются препаратами первого выбора для профилактики ССЗ [11, 20]. Абсолютное снижение сердечно-сосудистого риска высокой степени у пациентов перевешивает возможные неблагоприятные последствия небольшого увеличения заболеваемости СД 2 типа [11]. Тем не менее диабетогенный потенциал статинов следует учитывать при планировании профилактических программ. Все вышеизложенные аргументы указывают на необходимость более тщательной индивидуализации терапии с предпочтительным выбором схем терапии с наименьшим негативным влиянием на углеводный обмен. Метаболический профиль препаратов, применяющихся для терапии ССЗ, и их потенциал повышения/снижения риска развития СД 2 типа следует учитывать при определении тактики наблюдения пациентов. Безусловно, еще большее внимание следует уделять немедикаментозным вмешательствам — модификации образа жизни с отказом от курения, повышением физической активности, снижением массы тела и уменьшением потребления быстрых углеводов. Категорически обязателен мониторинг уровня глюкозы крови, результаты которого должен компетентно оценивать любой специалист, будь то терапевт, врач общей практики, эндокринолог, кардиолог или специалист по медицинской реабилитации.

Расширение компетенций врачей-кардиологов, как и врачей любой другой специальности, в области профилактики, диагностики и лечения СД 2 типа — это не просто желательный элемент повышения врачебной квалификации, это не допускающая выбора необходимость реальной повседневной клинической практики. Тем более важна и эффективна работа в команде «пациент — терапевт — кардиолог — эндокринолог — ...», когда присутствуют единое понимание проблемы, общая цель и имеются соответствующие навыки. В этой связи врачи всех специальностей должны обладать достаточными знаниями в области профилактики, диагностики, лечения СД 2 типа и его осложнений [9].

Заключение

В данном исследовании продемонстрирована тенденция увеличения доли пациентов с повышенным уровнем глюкозы крови. К концу периода наблюдения было выявлено 8,46% новых случаев нарушений углеводного обмена ($p < 0,05$): СД 2 типа и предиабета *de novo*, что может быть связано с применением метаболически значимых препаратов, негативно влияющих на углеводный обмен. Метаболический профиль препаратов, применяющихся для терапии ССЗ, и их потенциал повышения/снижения риска развития СД 2 типа следует учитывать при определении тактики наблюдения пациентов. Ограничение проводимого исследования — ретроспективный характер, небольшая численность группы наблюдения, малое число значимых событий. Для углубленного изучения повышенного риска развития нарушений углеводного обмена и путей его преодоления в ходе планирования индивидуальных лечебно-реабилитационных программ у пациентов, получающих полифармакотерапию на третьем этапе кардиореабилитации после перенесенного ОКС, требуются дальнейшие проспективные исследования.

Литература

1. 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): 104–112.
2. Корнеева М. Н., Поддубская Е. А., Марданов Б. У., Дудинская Е. Н. Ранние нарушения углеводного обмена в кардиологической практике: диагностика и лечение: пособие / Под ред. М. Н. Мамедова. М.: ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, 2017. 108 с., илл.
3. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. Совет экспертов // Российский кардиологический журнал. 2019; 24 (4): 83–91. [dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-83-91](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-83-91).
4. Geng D.-F., Jin D.-M., Wu W. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors for prevention of new-onset type 2 diabetes mellitus: A metaanalysis of 72 128 patients // Int. J. Cardiol. 2013. Vol. 167 (6). P. 2605–2610.
5. Song H. F., Wang S., Li H. W. Effect of angiotensin receptor blockers in the prevention of type 2 diabetes and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized trials // Chinese Med. J. 2012. Vol. 125 (10). P. 1804–1810.
6. Devereux R. B. The Different Therapeutic Choices with ARBs. Which One to Give? When? Why? // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2016. Vol. 16. P. 255–266.
7. Liou Yi.-S., Chen H.-Yi., Tien L. et al. Antihypertensive Drug Use and New-Onset Diabetes in Female Patients with Coronary Artery Disease. A Population-based Longitudinal Cohort Study // Medicine. 2015. Vol. 94 (36). e1495.
8. Grimm C., Koberlein J., Wiosna W. New-onset diabetes and antihypertensive treatment // GMS Health Technol. Assess. 2010. Vol. 6. DOI: 10.3205/hta000081.
9. Друк И. В., Нечаева Г. И. Сахарный диабет 2-го типа для кардиологов. М.: МИА. 2017. 208 с.
10. Ripley T. L., Saseen J. J. β -Blockers: A Review of Their Pharmacological and Physiological Diversity in Hypertension // Ann. Pharmacotherapy. 2014. Vol. 48, № 6. P. 723–733.
11. Catapano A. L., Graham I., Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European

- Atherosclerosis Society (EAS and European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. P. 2999–3058.
12. Preiss D., Seshasai S. R., Welsh P. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis // JAMA. 2011. Vol. 305. P. 2556–2564.
 13. Mans I., Frei C. R., Wang C.-P., Mortensen E. M. Statins and New-Onset Diabetes Mellitus and Diabetic Complications: A Retrospective Cohort Study of US Healthy Adults // J. Gen. Intern. Med. Vol. 30 (11). P. 1599–1610.
 14. Sattar N., Preiss D., Murray H. M. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials // Lancet. 2010; 375: 735–742.
 15. Bays H., Abate N., Chandalia M. et al. Adiposopathy: sick fat causes high blood sugar, high blood pressure and dyslipidemia // Future Cardiol. 2005; 1: 39–59.
 16. Яковенко Е. И., Мамендов М. Н. Влияние метаболических эффектов статинов на клинические проявления атеросклероза // Российский кардиологический журнал. 2012. 2 (94): 85–90.
 17. Adhyaru B. B., Jacobson T. A. Safety and efficacy of statin therapy // Nat Rev Cardiol. 2018; 15: 757–769.
 18. Grundy S. M., Stone N. J., Bailey A. L. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines // J Am Coll Cardiol. 2018; pii: S0735–1097(18)39034-X.
 19. Lloyd-Jones D. M., Morris P. B., Ballantyne C. M. et al. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk // J Am Coll Cardiol. 2017; 70: 1785–1822.
 20. Braut M., Ray J., Gomez Y.-H. et al. Statin treatment and new-onset diabetes: A review of proposed mechanisms // Metabolism. 2014. Vol. 63 (6). P. 735–745.
-

И. В. Друк*¹, доктор медицинских наук, профессор
О. Ю. Кореннова*, доктор медицинских наук, профессор
М. В. Савченко**
С. П. Подольная**
М. М. Ибрагимова*
К. А. Неумержицкая*

* **ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск**

** **БУЗОО ККД, Омск**

¹ Контактная информация: drukinna@yandex.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.88.19.006

Динамика уровня глюкозы крови у пациентов, проходящих третий этап кардиореабилитации после перенесенного острого коронарного синдрома/ И. В. Друк, О. Ю. Кореннова, М. В. Савченко, С. П. Подольная, М. М. Ибрагимова, К. А. Неумержицкая

Для цитирования: Лечащий врач № 12/2019; Номера страниц в выпуске: 38-44

Теги: метаболический статус, дисгликемия, сердечно-сосудистые осложнения
