

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Systemic Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE RUSSIAN SOCIETY OF HYPERTENSION



Камилль Писсарро (1872)

РЕПРИНТ

Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа

Материал опубликован в №1, 2020 г.

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.1.200051>

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)

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» (ЭСССЕ-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 обнов-

*Публикуется с сокращениями.

ления 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 преимущества степени ССР перед уровнем гликемии при выборе сахароснижающей терапии.

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, поскольку 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] боль-

шинство 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 гиполипидемической 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, традиционная используется система стратификации риска, представленная в табл. 2 [7], где величина АД является важнейшим, но не единственным 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.

Таблица 1. Стратификация риска у больных СД для выбора тактики сахароснижающей и гиполипидемической 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 ≤ 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 ≥ 180 или ДАД ≥ 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 ≥ 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 Общий ХС > 4,9 ммоль/л (190 мг/дл) и/или ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл) ХС ЛПВП ТГ	Дислипидемии (принимается во внимание каждый из представленных показателей липидного обмена) > 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-EP1)****
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.

** $186 \times (\text{креатинин}/88, \text{мкмоль/л})^{-1,154} \times (\text{возраст, лет})^{0,203}$, для женщин результат умножают на 0,742.

*** $88 \times (140 - \text{возраст, лет}) \times \text{масса тела, кг} / 72 \times \text{креатинин, мкмоль/л}$ (для женщин результат умножают на 0,85)

**** женщины (возраст/креатинин) $\leq 62 / \leq 0,7$ СКФ = $144 \times (\text{креатинин}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{возраст}}$
 $> 62 / > 0,7$ СКФ = $144 \times (\text{креатинин}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{возраст}}$
 мужчины (возраст/креатинин) $\leq 80 / \leq 0,9$ СКФ = $141 \times (\text{креатинин}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{возраст}}$
 $> 80 / > 0,9$ СКФ = $141 \times (\text{креатинин}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{возраст}}$

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

Артериальная гипертензия 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 (ЛЖ) и поражения почек [10]. Более того, ожирение является предрасполагающим 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 расстройствах 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 гиперволемии, 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 гиперсимпатикотонию [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].

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 гиперfiltrации и микроальбуминурии (МАУ), снижению эластичности аорты и артерий. По данным суточного мониторинга 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 большими 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 гипертензии.

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

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
- 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)

менее 80% окружности плеча; измерения окружности руки в верхней трети плеча могут быть полезны при выборе соответствующего 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.

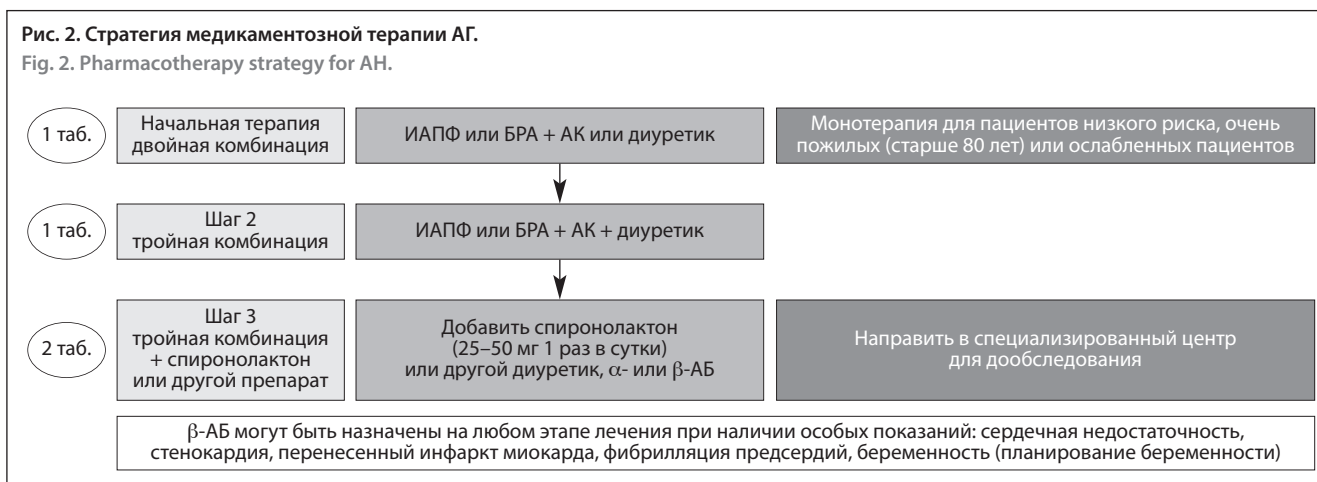
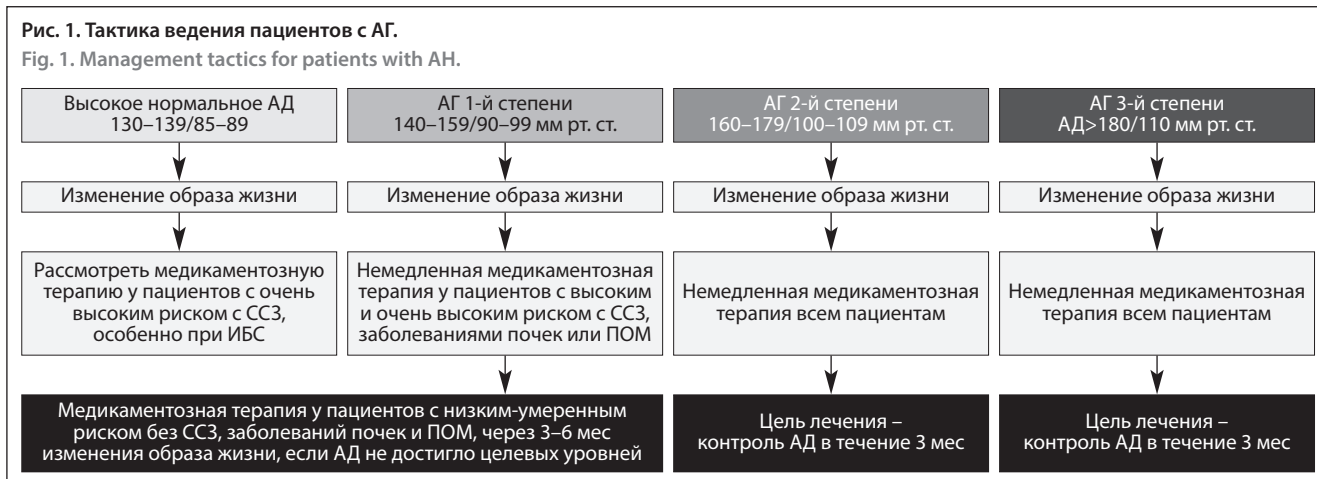
Быстро накачать воздух в манжету до уровня давления, на 20 мм рт. ст. превышающего систолическое АД – САД (по исчезновению пульса). АД измеряют с точностью до 2 мм рт. ст. Снижать давление в манжете со скоростью примерно 2 мм рт. ст. в 1 с. Уровень давления, при котором появляется I тон, соответствует 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, ко-

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
Пациентам с СД на АГ необходимо рекомендовать СКАД	IIa	C	17
Пациентам с СД на АГ необходимо рекомендовать проведение СМАД для выявления нарушений суточного профиля АД	IIa	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	IIa	B	21–23
Оценка коронарного кальция с помощью КТ может быть показана асимптомным пациентам с АГ и СД для оценки ССР	IIb	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	IIb	B	25–32
Определение лодыжечно-плечевого индекса может быть показано больным АГ и СД для оценки ССР	IIb	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

торая 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 лече-

нии 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 значе-

ниям 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.

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 неосложненной 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 наблюдательных исследованиях, где были установлены показания для их предпочтительного назначения.

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

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 лекарственных 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 АГП 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 обмен.

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 (PHYLLIS, 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, зопеноприл), 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, – «ускользание» 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 обеспечивают более высокую приверженность терапии среди больных АГ из-за лучшего профиля переносимости, отсутствия «ускользания» гипотензивного эффекта.

БРА не оказывают влияние на липидный и пуриновый обмен, за исключением лозартана, для которого доказана возможность снижения уровня МК, кроме того, липофильные БРА улучшают чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмен 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.

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 вазо-

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности	Ссылки
АГ рекомендована всем пациентам с СД и АД \geq 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

дилатирующее 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 обмен. 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 (CAPE), 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.

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 обмена 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 известные 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.

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).

Современные высокоселективные β₁-АБ – бисопролол, 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 (бисопролол, 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.

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 АГТ 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 обмен. 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 избыточной 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 обмен, 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.

Гиперурикемия

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 заболеваний 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, стимулируя РААС, и ингибируют высвобождение эндотелиального NO. Это способствует почечной вазоконстрикции, повреждению афферентных артериол клубочков почек и развитию перманентной натрий-чувствительной АГ. Стойкое сужение сосудов почек может способствовать развитию артериолосклероза и внести 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.

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), двухэнергети-

ческой 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).

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 уровнем 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 активности. 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 способ-

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.

ность 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 корректируют 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.

Сахарный диабет 2-го типа

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

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	<6,1
	<7,8	<7,8
<i>СД ***</i>		
Натощак или через 2 ч после ПГТТ или случайное определение****	≥6,1	≥7,0
	≥11,1	≥11,1
	≥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

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 фактором 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 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/м^2 – в любом возрасте при наличии дополнительных факторов (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 факторов). Скрининг проводится с частотой не реже 1 раз в 3 года – при нормальном результате, у лиц с предиабетом – 1 раз в год.

Факторы развития СД 2-го типа:

- Возраст 45 лет.
- Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ 25 кг/м^2 для европеоидной расы; 23 кг/м^2 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 ($\geq 140/90$ мм рт. ст. или медикаментозная АГ).
- ХС ЛПВП $< 0,9$ ммоль/л и/или уровень ТГ $> 2,82$ ммоль/л.
- Синдром поликистозных яичников.
- Наличие ССЗ.

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 $\geq 7,0$ ммоль/л и/или глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы в ходе ПГТТ $\geq 11,1$ 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 усло-

вием 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 отнести 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.

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

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
идГПП-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

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. Достижение 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 образа 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 уг-

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 Клинические характеристики/риски	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилые возраст			
			функционально независимые	функционально зависимые		
				без старческой астении и/или деменции	старческая астения и/или деменция	завершающий этап жизни
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%			

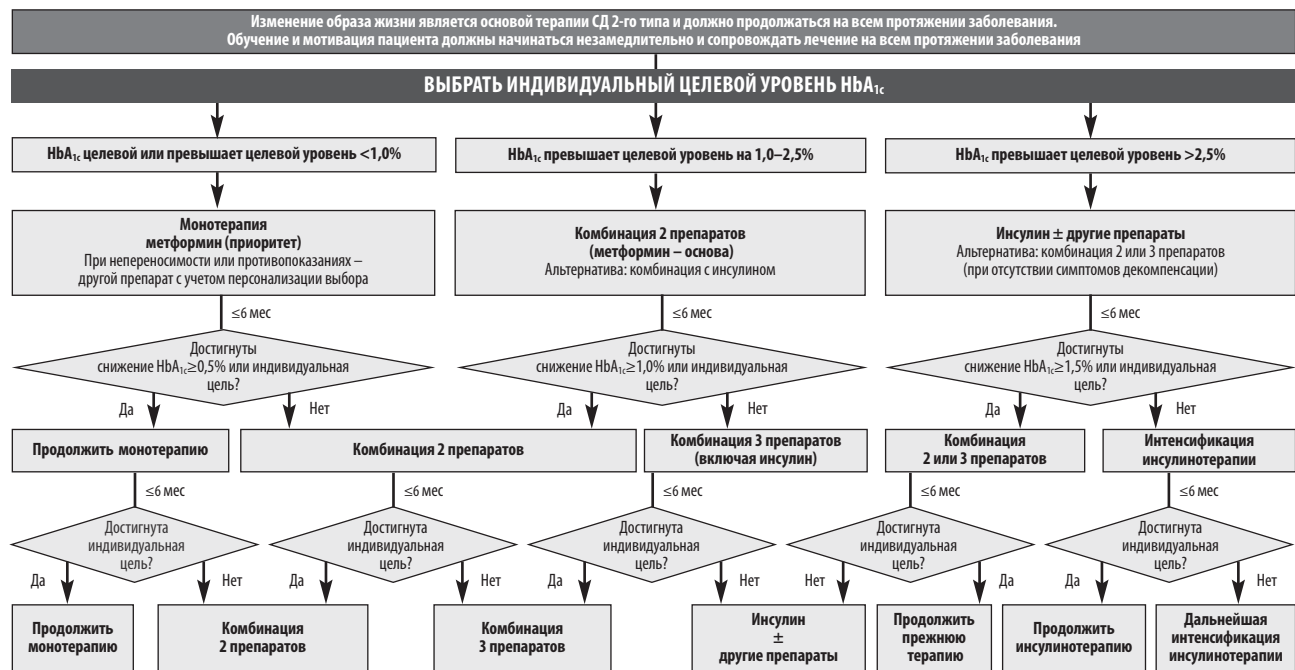
При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими

*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.

леводов, 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 секретагоги 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, на-

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 \geq 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 IIIb–V стадии (СКФ $<$ 45 мл/мин/1,73 м ²)		• Метформин (до ХБП IIIb 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).

личия 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 $HbA_{1c} < 7,0\%$.

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 вариабельны. 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 не-

обходимости 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 глюкозотоксичности, для уменьшения которой необходимо начать 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 выраженно-го 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 $HbA_{1c} \geq 1,5\%$ 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 недостижении 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 препараты) 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»)

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

ПСМ – представители: глибенкламид, глимепирид, гликлазид, гликлазид с модифицированным высвобождением, гликвидон. 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 скорости 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 сопо-

ставим 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 угле-

водов 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 гиперглюкагонию. 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 метформинном.

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

Агонисты рецепторов глюкоганоподобного пептида-1 (арГПП-1) – *эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид*. Механизм действия обусловлен активацией рецепторов ГПП-1 – инкретинового гормона, вызывающего стимуляцию глюкозозависимой секреции

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 (лираглутид, 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	IIa	B	221, 226

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 АССЗ) 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% событий 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 компонентного вторичной комбинированной конечной точки микрососудистых осложнений показал, что применение дулаглутида 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 кардиоваскулярных событий без учета уровня HbA_{1c} .

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

Представители класса: *дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, траглифлозин*. 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 комбинированной 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 редукцией 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 кардиоваскулярных 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 стабильном 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-болюсный 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. Требует 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.

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.
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.
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.
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.
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.
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.
10. Sharma AM. Is there a rationale 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-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000; 342: 1378–84.
12. Siebenhofer A, Jeitler 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; TASMIND Investigators. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMIND4): 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, Hajeihrahimi 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, Goshō 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, Hartaigh 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, Maraua 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. Fağlia E, Manuela M, Antonella O 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: nine-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: 2285–90.
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 for 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. Discontinuities 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. Kastorini 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. Tocchi 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. *Kardiovaskuliamaia terapia 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 IJ, 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, hypercholesterolemia 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 гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кardiovaskuliamaia terapia i profilaktika*. 2014; 14 (4): 4–14.
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, Ahem 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, Daskalopoulou 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.
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. Torgerson 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
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/ijo.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
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
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.
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
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).
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 Ggycated 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, Schmittiel 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_480.

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
132. Haig A. On uric acid and arterial tension. *Br Med J* 1889; 1 (1467): 288–91. DOI: 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
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
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
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
137. Richte 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
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
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
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
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.
142. Nugent BCA, Tyler FH. The renal excretion of uric acid in patients with gout and in nongouty subjects. *t. 1959*: 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
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
145. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodriguez 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, Athinson 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, Gytopoulos 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, Fitzgarrd 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/kex250.
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.0b013e3182383438e13, 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: 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 (11): 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, Chiolerio A et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia 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.
165. Ежов М.В., Бажан С.С. Ершова А.И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии Атеросклероз и дислипидемии. 2019; 1 (34): 5–43.
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 AL 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, Woehrlle 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 Nantasenamat. 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 Минздрава России, Москва. Системные гипертензии. 2011; 8 (1): 40.
200. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. IDF, 2019.
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.
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.
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.
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 JI 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 macroVascular 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 IIIa 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/pipeline/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, Poitout 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. Maruthur 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.
251. Kannangara 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



У пациентов с гиперурикемией может продлится жизнь и улучшить ее качество^{1,2,3,4}



Гиперурикемия может увеличить риск СС заболеваний³, вызвать подагру, нефропатию, мочекаменную болезнь^{5,6}. Милурит снижает уровень мочевой кислоты через ингибирование ксантиноксидазы⁷.

Способствует снижению сердечно-сосудистого риска^{2,3,5}, увеличению интервалов между обострениями подагры, предотвращению камнеобразования в почках^{4,2,3}.



Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Милурит®

РН: П N012684/01. **Торговое наименование:** Милурит®. **МНН:** аллопуринол. **Лекарственная форма:** таблетки. **Показания к применению:** Взрослые: все виды гиперурикемии, которые невозможно контролировать диетой, в том числе вторичная гиперурикемия различного происхождения, и ювенильные осложнения гиперурикемии, в частности, выраженная подагра, уратная нефропатия, а также растворение и предупреждение образования кристаллов мочевой кислоты (почечных камней); лечение рецидивирующих, смешанных кристаллов кальция оксалата, сопровождающихся гиперурикемией, если употребление различных жидкостей, соблюдение диеты и подобные меры не имеют эффекта. Дети и подростки: вторичная гиперурикемия различного происхождения, вызванная мочевой кислотой нефропатия при лечении лейкоза; врожденная ферментная недостаточность, синдром Тейш-Никона (полная или частичная недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы) и недостаточность аденин-фосфорибозилтрансферазы. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Гиперчувствительность к аллопуринолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии), острый приступ подагры, детский возраст до 3-х лет (с учетом формы лекарственной формы). Беременность и период грудного вскармливания. Пациенты с серьезными наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. (в состав таблеток входит лактозы моногидрат — только для таблеток 100 мг). **С осторожностью:** Нарушения функции печени, гипотиреоз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, первичный геморрагический диатез, артериальная гипертензия, повышенный гемоглобин, одновременный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или диуретиков, детский возраст, пожилой возраст, нарушение функции почек. **Нарушения функции почек.** Клиренс креатинина (КК) > 20 мл/мин — нормальная доза аллопуринола — 100–300 мг/сут; КК 10–20 мл/мин — 100–200 мг/сут; КК < 10 мл/мин — 100 мг/сут или увеличение интервалов дозирования. При тяжелой почечной недостаточности рекомендуется применять аллопуринол в дозе ниже 100 мг в сутки, или использовать разовые дозы по 100 мг с интервалом более одного дня. Гемодиализ: если сеансы гемодиализа проводятся 2–3 раза в неделю, то прием 300–400 мг аллопуринола сразу после завершения сеанса гемодиализа (между сеансами гемодиализа препарат не принимается). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Наблюдается в пострегистрационном периоде нежелательные реакции, связанные с стерильной аллопуринолом, встречается редко или очень редко. В общей популяции пациентов в большинстве случаев носят легкий характер. Частые: сыпь; повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ). **Нечастые:** реакции гиперчувствительности; тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) Сопутствующий васкулит или реакции со стороны тканей могут иметь различные проявления, включая гепатит, поражение почек, острый холангит, ксантиновые конкременты и, в очень редких случаях, судороги; рвота, тошнота, диарея; бессимптомное увеличение активности печеночных ферментов. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Описан случай приема аллопуринола в дозе до 22,5 г без нежелательных явлений. Острый приступ подагры. Если острый приступ подагры развивается на фоне терапии аллопуринолом, то прием препарата следует продолжить в той же дозе, а для лечения приступа необходимо назначить подходящий НПВП.

1. Chandrate P et al. "You want to get on with the rest of your life": a qualitative study of health-related quality of life in gout. *Clin Rheumatol* 2016 May;35(5):1197–205.
 2. Witekcka K et al. Hyperuricemia and its treatment in patients with a high cardiovascular risk — experts opinion. *Arterial Hypertens* 2017, vol. 23, no. 1, pages: 10–17.
 3. Borghi C et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiology Journal* 2018, Vol. 25, No. 5, 545–563.
 4. Shoji A et al. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 51, No. 3, June 15, 2004, pp 321–325.
 5. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2018) 39, 3021–3104.
 6. Borghi C et al. Hyperuricemia: a novel risk factor — relationship and potential mechanisms in heart failure. *Heart Fail Rev* 2019 Nov 19.
 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милурит.

РЕКЛАМА

МЛ 15.04.2020 - РЕВИЗИЯ

Надежный союзник в борьбе с гиперурикемией^{1,7}

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС»,
 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 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