

С.А. УРАЗГИЛЬДЕЕВА^{1,3}, д.м.н., О.Ф. МАЛЫГИНА², к.м.н.

¹ Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

³ Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова, Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Обзор посвящен особенностям диагностики и лечения дислипидемии у больных сахарным диабетом 2-го типа с целью предотвращения серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова:

дислипидемия

сахарный диабет

категории риска

целевые уровни липидов

гиполипидемическая терапия

статины

фибраты

безопасность гиполипидемической терапии

Сахарный диабет (СД) – это хроническое прогрессирующее заболевание, которое приняло в XXI в. поистине пандемический характер распространения. По данным Международной федерации диабета, заболеваемость этим недугом в мире к 2015 г. достигла 415 млн человек. К 2040 г. ожидается увеличение числа больных до 682 млн, т. е. это заболевание вскоре может быть диагностировано у каждого десятого человека в мире. Таким образом, СД действительно ставит под угрозу устойчивое развитие человечества [1]. Ситуация в России повторяет мировую тенденцию. Так, по данным Государственного регистра больных СД, на январь 2015 г. в РФ насчитывается около 4,1 млн человек и более 90% из них страдают СД 2-го типа – 3,7 млн. Между тем результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ в период с 2002 по 2010 г., показали, что истинная численность пациентов с диабетом в России в 3–4 раза больше официально зарегистрированной и достигает 9–10 млн человек, что составляет около 7% населения [2]. По данным же Международной федерации диабета, в России около 12,1 млн больных СД и наша страна занимает пятое место по распространенности этого заболевания, пропустив вперед Китай, Индию, США и Бразилию [1]. Увеличивается также и количество сосудистых осложнений СД, которые являются одной из главных причин инвалидизации и гибели пациентов.

ВЗАИМОСВЯЗЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением и дисфункцией различных органов и тканей (особенно глаз, почек и нервов), обусловленных специфическим генерализованным изменением микроциркуляторного русла или микроангиопатией. Микро- и макроангиопатии приводят к повышенной сердечно-сосудистой летальности больных с СД 2-го типа, что в 4–5 раз превышает этот показатель в общей популяции. 80% летальных исходов больных СД 2-го типа связаны с проявлениями атеросклероза, а $\frac{3}{4}$ из них обусловлены ишемической болезнью сердца (ИБС). Более 75% госпитализаций больных СД связаны также с проявлениями атеросклероза той или иной локализации. Так, 50–70% всех нетравматических ампутаций нижних конечностей приходится на долю больных СД.

Микро- и макроангиопатии приводят к повышенной сердечно-сосудистой летальности больных с СД 2-го типа, что в 4–5 раз превышает этот показатель в общей популяции

Некоторые эндокринологи рассматривают атеросклероз как осложнение СД, обусловленное негативным влиянием гипергликемии и генетических факторов на сосудистую систему. По аналогии с микрососудистыми осложнениями: диабетической ретинопатией и нефропатией – атеросклероз даже называют макрососудистым осложнением. В то же время для кардиологов очевидно, что атеросклероз у больных СД 2-го типа является самостоятельным заболеванием, при этом СД выступает в роли одного из наиболее значимых факторов риска развития атеросклероза. Так, крупнейшее эпидемиологическое исследование INTRHEART, проведенное в 2000–2004 гг., показало, что СД является третьим по значимости фактором риска развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) у мужчин среднего возраста

после нарушений липидного обмена и курения, опередив даже артериальную гипертензию [3].

Известно также, что СД существенно ухудшает прогноз течения ИБС и повышает риск серьезных осложнений и смертности при развитии острых коронарных событий. ИБС у пациентов, страдающих СД, имеет особенности течения, хорошо знакомые практикующему врачу. Стенокардия носит очень часто атипичный характер, и даже серьезное нарушение коронарного кровотока может не сопровождаться болевым синдромом. В ряде случаев даже ОИМ может носить безболевого характер и выявляться только при регистрации ЭКГ. Течение ОИМ характеризуется замедлением процесса репарации, что может приводить к формированию аневризмы левого желудочка значительно чаще, чем у лиц с нормальным уровнем глюкозы. Кроме того, регистрируются серьезные нарушения ритма сердца и проявления хронической сердечной недостаточности, течение которой существенно ухудшает диабетическая микроангиопатия.

Как показал суммарный анализ 11 клинических исследований TIMI, проведенных с 1997 по 2006 г., среди 62 тыс. пациентов 17,1% больных страдали СД. Для этих больных 30-дневная летальность составляет 8,5% при развитии ОИМ с подъемом сегмента ST и 2,1% при ОИМ без подъема сегмента ST, что примерно в 2 раза превышает таковую у больных с ОИМ без СД. Авторы публикации считают этот факт существенным в определении тактики ведения таких пациентов, требующих наиболее активной, даже «агрессивной» терапии, в т. ч. гиполипидемической [4]. Выполнение коронарографического исследования обычно выявляет дистальный характер поражения коронарных артерий, что существенно затрудняет выполнение хирургической реваскуляризации миокарда. Для этих пациентов свойственно также распространенное атеросклеротическое поражение многих сосудистых бассейнов, включая и артерии мышечного типа, со склонностью к развитию сосудистых аневризм и распаду бляшек с формированием тромбоза. Следует отметить, что атеросклеротический процесс при СД развивается значительно раньше, чем у лиц, не имеющих этого заболевания. Не последнюю роль в этом играет и факт наличия у больных диабетом серьезных нарушений липидного обмена.

ОСОБЕННОСТИ ДИСЛИПИДЕМИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В соответствии с определением заболевания, предложенном в алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, СД – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Конечно, основная роль инсулина в организме человека – обеспечение проникновения глюкозы в клетки и ее использование в качестве быстрого источника энергии. Однако гормон инсулин обладает значительно более широким спектром

действия, влияя и на другие виды обмена. Избыточное количество инсулина, неизбежно возникающее при наличии инсулинорезистентности у больных СД 2-го типа, приводит к развитию целого ряда эффектов, которые можно считать атерогенными. Избыток инсулина повышает адгезивную способность моноцитов, стимулирует пролиферацию ГМК артерий, приводит к дисфункции эндотелия и повышению активности тромбоцитов и тромбоцитарного фактора роста [5].

Очень часто при СД 2-го типа развивается дислипидемия (ДЛП), которая носит вторичный характер. В ряде случаев выявление такой ДЛП может предшествовать выявлению нарушений углеводного обмена и служит основанием для выполнения пробы на толерантность к глюкозе.

Исследование INTRHEART показало, что СД является третьим по значимости фактором риска развития острого инфаркта миокарда у мужчин среднего возраста после нарушений липидного обмена и курения, опередив даже артериальную гипертензию

Основными характеристиками ДЛП при СД 2-го типа являются повышение уровня триглицеридов (ТГ) в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП).

В качестве причины развития гипертриглицеридемии (ГТГ) при СД 2-го типа может быть названа низкая чувствительность висцеральной жировой ткани к антилипидическому действию инсулина, что ведет к повышенному липолизу, поступлению большого количества свободных жирных кислот в порталный кровоток и, как следствие, к повышению синтеза ТГ и ЛПОНП печенью. Кроме этого, при гипергликемии снижена активность эндотелиальной липопротеинлипазы (ЛПЛ), ответственной за катаболизм ТГ и ЛПОНП, что усугубляет данное нарушение. Снижение уровня ХС ЛПВП при СД 2-го типа обусловлено повышением активности печеночной ЛПЛ и ускоренным катаболизмом ЛПВП. Концентрация ХС в липопротеинах низкой плотности (ЛПНП) у больных СД обычно не повышена, однако у ряда пациентов диагностируется комбинированная или смешанная ДЛП, особенно если СД развивается на фоне первичной ДЛП, генетически предопределенной. В то же время даже при невысоком уровне ХС ЛПНП для пациентов с СД 2-го типа характерно преобладание фракции мелких плотных ЛПНП, обладающих повышенной атерогенностью вследствие высокой способности к окислению и гликозилированию. В свою очередь, гликозилирование и окисление ЛПВП ведет к снижению их антиатерогенных свойств. Развитие у пациентов диабетической нефропатии усугубляет уже имеющееся повышение уровня ТГ и снижение уровня ХС ЛПВП. Количественные изменения липидного спектра могут встречаться изолированно, но чаще всего они сочетаются и носят название диабетической липидной триады [6, 7].

Лабораторная диагностика диабетической ДЛП может представлять известные сложности, если не выполняется прямое определение уровня ХС ЛПНП. Хорошо известная и широко применяемая формула Фридвальда для расчета уровня ХС ЛПНП не может быть использована у больных СД, т. к. высокий уровень ТГ и низкое содержание ХС ЛПВП приводит к серьезному искажению результата. При уровне ТГ $\geq 4,5$ ммоль/л расчет уровня ХС ЛПНП по этой формуле некорректен. Прямое определение уровня ХС ЛПНП может быть выполнено далеко не во всех лабораториях. В соответствии с рекомендациями EAS 2011 г. и НОА/РКО 2012 г. у лиц с уровнем ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л рекомендуется определять уровень ХС, не связанного с ЛПВП (ХС-нЛПВП). Рассчитывается этот показатель достаточно просто – из уровня общего ХС необходимо вычесть уровень ХС ЛПВП [8, 9].

Основными характеристиками ДЛП при СД 2-го типа являются повышение уровня триглицеридов в составе липопротеинов очень низкой плотности и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности

В специализированных липидных лабораториях возможно определение дополнительных показателей, характеризующих вторичную диабетическую ДЛП и служащих более точным и ранним критерием атерогенности сыворотки крови: содержание мелких плотных ЛПНП и белка апоВ [7]. Иногда выполнение этих тестов позволяет принять взвешенное решение в отношении необходимости медикаментозной коррекции ДЛП, хотя пациенты, страдающие СД 2-го типа, в большинстве своем и так являются пациентами очень высокого сердечно-сосудистого (СС) риска, что требует проведения активной гиполипидемической терапии.

ПАЦИЕНТЫ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА – ПАЦИЕНТЫ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Оценка категории СС риска крайне важна для выработки оптимального ведения пациента и назначения адекватной терапии, способной поддерживать оптимальный уровень ХС ЛПНП. В соответствии с положением согласованных рекомендаций ESC/EASD по диабету, предиабету и ССЗ, принятых в 2014 г., следует рассматривать пациентов с СД как группу высокого и очень высокого риска СС-осложнений: больных с СД и хотя бы одним фактором риска СС-заболеваний или поражением органов-мишеней следует рассматривать как группу очень высокого риска, а всех остальных больных СД – как группу высокого риска [10]. Пациенты, страдающие СД 2-го или 1-го типа с повреждением органов-мишеней и микроальбуминурией, относятся к категории очень высокого СС-риска также и в соответствии с положениями рекомендаций по коррекции дислипидемий НОА/РКО 2012 г. и EAS 2011 г., наряду с больными, страдающими ИБС и/или атеросклерозом периферических артерий, ишемическим инсультом, с умеренными или тяжелыми хроническими заболеваниями почек, а также пациентами, 10-летний риск СС-смерти которых по шкале SCORE $\geq 10\%$ (табл. 1). В то же время риск развития СС-осложнений у больных с СД выше, чем у лиц без этого заболевания, причем у женщин он выше в 5 раз, у мужчин в 3 раза [8, 9]. Следовательно, если по шкале SCORE риск фатального исхода оценивается, например, в 5%, то для больных СД женщин и мужчин он составляет соответственно 25 и 15%, т. е. такие пациенты однозначно могут быть отнесены к категории очень высокого риска СС-осложнений.

ОСОБЕННОСТИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

По мнению экспертов, принимавших участие в создании рекомендаций по коррекции дислипидемий НОА/РКО 2012 г. и EAS 2011 г., терапия статинами является наиболее обоснованным выбором при проведении гиполипидемической терапии у больных СД. Именно препараты этого класса по результатам целого ряда многоцентровых рандомизированных исследований показали несомненную эффективность не только в коррекции ДЛП, но и существенном снижении риска кардиоваскулярных осложнений у этой категории больных.

В отношении первичной профилактики СС-заболеваний наиболее значимые результаты по снижению риска СС-осложнений у больных СД были получены в исследованиях ASCOT и CARDS. В первом из них, изучавшем влияние комбинирован-

Таблица 1. Целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) для пациентов различных категорий сердечно-сосудистого (СС) риска [8, 9]

Категория СС-риска	Целевой уровень ХС ЛПНП, ммоль/л
Очень высокий риск	а) больные с ИБС и/или атеросклерозом периферических артерий, ишемическим инсультом, подтвержденными диагностическими методами б) пациенты, страдающие СД 2-го или 1-го типа с повреждением органов-мишеней и с микроальбуминурией в) пациенты с умеренными или тяжелыми хроническими заболеваниями почек – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м ² г) пациенты с 10-летним риском СС-смерти по шкале SCORE $\geq 10\%$
Высокий риск	а) значительное повышение одного из факторов риска, например выраженная ГХС или высокая АГ б) с СС-риском по шкале SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$
Умеренный риск	пациенты с риском по шкале SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$
Низкий риск	пациенты с риском по шкале SCORE $< 1\%$

Таблица 2. Относительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при терапии статинами у больных сахарным диабетом 2-го типа по данным рандомизированных клинических исследований

Исследование	Количество больных СД 2-го типа	Исследуемый препарат	Относительное снижение риска СС-осложнений (RRR)
Первичная профилактика			
HPS	2912	Симвастатин 40 мг/плацебо	27% ($p < 0,00001$)
CARDS	2383	Аторвастатин 10 мг/плацебо	37% ($p < 0,001$)
ASPEN	1905	Аторвастатин 10 мг/плацебо	3%
ASCOT	2532	Аторвастатин 10 мг/плацебо	23% ($p = 0,036$)
Вторичная профилактика			
HPS	3051	Симвастатин 40 мг/плацебо	26% ($p < 0,00001$)
4 S	483	Симвастатин 20–40 мг/плацебо	42% ($p < 0,001$)
ASPEN	505	Аторвастатин 10 мг/плацебо	18%
CARE	586	Правастатин 40 мг/плацебо	25% ($p = 0,05$)
LIPID	1077	Правастатин 40 мг/плацебо	21% ($p < 0,008$)
TNT	1500	Аторвастатин 80 мг/10 мг	25% ($p < 0,026$)

ной анигипертензивной и гиполипидемической терапии на риск СС-осложнений у более чем 10 тыс. пациентов с артериальной гипертензией, 2 532 пациента имели СД 2-го типа. Применение аторвастатина в дозе 10 мг привело к снижению уровня ХС ЛПНП на 34%, при этом риск СС-событий снизился на 23%, причем различие с группой пациентов, получавших плацебо, было статистически достоверно ($p = 0,036$). Исследование CARDS было специально спланировано для изучения роли статинов в предупреждении СС-событий у больных с СД 2-го типа. В него было включено 2 383 пациента с СД 2-го типа без СС-заболеваний. Данное исследование было прекращено досрочно ввиду несомненного преимущества терапии статинами у этой категории больных. Так, риск СС-событий у больных, получавших 10 мг аторвастатина, был на 37% ниже, чем у лиц, принимавших плацебо ($p < 0,001$).

Что касается вторичной профилактики СС-осложнений, то в исследованиях 4S, CARE, LIPID, TNT также участвовали большие когорты пациентов с СД 2-го типа. Во всех этих трайлах была показана достоверно меньшая частота СС-осложнений у больных СД, получавших терапию статинами (табл. 2). Причем наиболее значимым был результат одного из первых исследований статинов – 4S, в котором было выявлено 42%-ное снижение риска СС-событий у больных СД 2-го типа, которые принимали симвастатин в дозе от 20 до 40 мг, по сравнению с лицами, получавшими плацебо ($p < 0,001$). В дальнейшем исследование HPS подтвердило высокую эффективность симвастатина для снижения риска СС-событий как для первичной, так и для вторичной профилактики (на 27 и 26% соответственно) [11].

Достижение целевого уровня ХС ЛПНП ниже 2,5 ммоль/л (для больных высокого СС-риска), а тем более ниже 1,8 ммоль/л (для больных очень высокого СС-риска) является достаточно сложной задачей, что диктует необходимость использования наиболее эффективных статинов в высоких дозах.

Так, в рекомендациях АНА/АСС 2013 г. по коррекции ГХС у взрослых пациенты с СД 2-го типа в возрасте 40–75 лет и уровнем ХС ЛПНП выше 1,8 ммоль/л отнесены к одной из четырех категорий больных, в лечении которых должны использоваться статины. В отсутствие других факторов риска терапия должна проводиться в режиме умеренной интенсивности, т.е. обеспечивать снижение уровня ХС ЛПНП на 30–50% от исходного уровня. Если же у больных СД выявлено любое атеросклеротическое заболевание или имеются факторы риска их развития и/или осложнения СД, терапия проводится в высокоинтенсивном режиме, при этом уро-

вень ХС ЛПНП снижается более чем на 50%. Такое интенсивное снижение ХС ЛПНП могут обеспечить только два препарата этого класса: аторвастатин в дозе 40, а лучше 80 мг, и розувастатин в дозе 20 мг, при необходимости доза может быть увеличена до 40 мг [12]. Действительно, как показало сравнительное исследование STELLAR, в которое был включен 2 431 пациент с ДЛП, наибольшей эффективностью обладает именно розувастатин. После 6 нед. терапии оказалось, что розувастатин во всех дозировках (от 10 до 40 мг) снижал уровень ХС ЛПНП на 8,2% ниже, чем аторвастатин (в дозах от 10 до 80 мг), на 18% ниже, чем симвастатин (в дозах от 10 до 80 мг), и на 26% ниже, чем правастатин (в дозах от 10 до 40 мг). Различия между подгруппами больных, получавших эти статины, были высокодостоверны ($p < 0,001$). При этом аторвастатин в дозе 40 мг снижал уровень ХС ЛПНП на 48%, а розувастатин в дозе 20 мг – на 52% [13].

Возможно определение дополнительных показателей, характеризующих вторичную диабетическую ДЛП и служащих более точным и ранним критерием атерогенности сыворотки крови: содержание мелких плотных ЛПНП и белка апоВ

В целом рекомендации эндокринологического сообщества в отношении гиполипидемической терапии статинами у больных СД согласуются с рекомендациями кардиологов. Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным СД предписывают назна-

чение статинов пациентам с СД 1-го и 2-го типа при наличии очень высокого риска (при комбинации с подтвержденным ССЗ, тяжелой ХБП, при наличии одного или более факторов кардиоваскулярного риска и/или поражении органа-мишени) или если не достигнуты целевые уровни холестерина ЛПНП и ТГ. Терапия статинами рекомендуется также у больных с СД 2-го типа при высоком риске (без или с другими факторами кардиоваскулярного риска и без поражения органа) с целевым уровнем ХС ХЛНП < 2,5 ммоль/л [2]. Необходимо отметить, что при использовании показателя ХС-нЛПВП в качестве целевого можно ориентироваться на цифры 2,6 и 3,3 ммоль/л для пациентов очень высокого и высокого риска соответственно.

При недостаточной эффективности статинов в достижении целевого уровня ХС ЛПНП у больных СД 2-го типа возможно использование комбинированной терапии: добавление к терапии статином препарата эзетимиба. Последний относится к классу ингибиторов абсорбции холестерина. Механизм действия эзетимиба заключается в том, что он препятствует всасыванию ХС на уровне ворсинчатого эпителия тонкой кишки. В связи с уменьшением поступления входящего в состав желчных кислот и пищевого ХС из кишечника в печень увеличивается захват печеночными клетками ХС из сыворотки крови, за счет чего и снижается его содержание в крови [14]. В 2014 г. были опубликованы результаты исследования IMPROVE-IT, в котором было доказано, что дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП у больных высокого и очень высокого риска ниже уровня 1,4 ммоль/л при использовании эзетимиба приводит к небольшому, но все-таки статистически достоверному снижению риска СС событий и смертности. И хотя в исследовании IMPROVE-IT не были отдельно проанализированы результаты терапии для больных СД 2-го типа, полученные данные могут повлиять на будущее комбинированной терапии у этой категории больных [15].

По мнению экспертов, терапия статинами является наиболее обоснованным выбором при проведении гиполипидемической терапии у больных СД

Учитывая особенности диабетической ДЛП, т. е. высокий уровень ТГ и пониженное содержание ЛПВП, в гиполипидемической терапии больных СД весьма уместно использование и других классов препаратов, например фибратов. Фибраты обладают множественным фармакологическим действием. Гиполипидемические эффекты фибратов обусловлены влиянием на основные гены, регулирующие липидный обмен: ген, кодирующий выработку апо С III и апо А I и II, а также липопротеинлипазы. Кроме того, они влияют на β -окисление в митохондриях и ингибируют фермент ацетил-КоА-карбоксилазу, участвующую в биосинтезе желчных кислот, а также усиливают выведение ХС с желчью. Благодаря преимущественному действию фибратов на метаболизм ЛПОНП,

их основным эффектом является снижение уровня ТГ на 20–50%, содержание общего ХС и ХС ЛПНП снижается под действием фибратов на 10–25%. Необходимо отметить, что в результате терапии фибратами наблюдается достоверное повышение уровня ХС ЛПВП (на 10–25%). Помимо собственно гиполипидемического действия, фибраты, в частности фенофибрат, обладают дополнительным противовоспалительным действием и снижают уровень мочевой кислоты в плазме [14]. В одном из первых исследований препаратов класса фибратов – гемфиброзила, NHS участвовали 135 больных СД 2-го типа. В группе активного лечения количество СС-событий было на 60% меньше, чем в группе, получавшей плацебо, но в связи с малым размером выборки различие оказалось статистически недостоверным. В исследовании VA-HIT были включены пациенты, имеющие низкий уровень ХС ЛПНП, 769 пациентов имели СД 2-го типа, что составило примерно треть общего количества больных (2 531 человек). В этой группе различие по количеству СС-событий между получавшими гемфиброзил и плацебо оказалось 24% и было статически значимым ($p = 0,05$).

Исследования FIELD и ACCORD с фенофибратом подтвердили тот факт, что достоверное снижение риска СС-осложнений можно ожидать лишь в группе лиц, имеющих выраженную ГТГ и низкий уровень ХС ЛПВП. У них наблюдали значимое уменьшение как макро-, так и микрососудистых осложнений СД. Например, в исследовании FIELD наблюдалось существенное (на 79%) уменьшение прогрессирования ретинопатии сетчатки в группе активного лечения, а потребность в лазерной коагуляции снизилась на 37%. Аналогичные изменения наблюдались в отношении диабетической нефропатии и нейропатии. Риск развития диабетической нефропатии снизился на 18%, а прогрессирования протеинурии – на 14%. Под влиянием терапии фенофибратом на 47% снизилась частота нетравматических ампутаций по причине диабетической стопы. Следует отметить, что снижение частоты всех микрососудистых осложнений диабета наблюдалось независимо от контроля гликемии, уровней АД или показателей липидного спектра. Механизм этого эффекта может быть обусловлен противовоспалительными и антиоксидантными свойствами фенофибрата [16] и требует дальнейшего изучения. Таким образом, использование фибратов, наряду с применением статинов, является оправданным в лечении ДЛП у больных СД 2-го типа.

При уровне ТГ, не превышающем 4,5 ммоль/л, препарат класса статинов назначается как препарат первого выбора, а при сохранении выраженной ГТГ (выше 2,3 ммоль/л) к терапии добавляется второй препарат – фенофибрат. Если же уровень ТГ превышает 4,5 ммоль/л, может быть оправданно одновременное назначение статина и фенофибрата [17, 18]. Естественно, использование комбинированной гиполипидемической терапии накладывает на врача определенные обязательства в отношении регулярного контроля безопасности проводимой терапии. При совместном использовании статина и фибрата контроль активности креатинфосфокиназы

(КФК) выполняется каждые 3 мес. первого года терапии, независимо от того, есть или нет у больного жалобы на мышечные боли и слабость. Также следует каждые 6 мес. мониторировать активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и уровень креатинина. В связи с этим хотелось было отметить, что активность АЛТ и КФК должны быть обязательно оценены также до начала гиполипидемической терапии, что, впрочем, справедливо в отношении любых пациентов, не только больных СД. Кроме того, необходимо помнить, что совместное использование гемфиброзила с любыми статинами запрещено из-за высокого риска развития побочных реакций в связи с особенностями фармакокинетики этого препарата [8, 9].

Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным СД предписывают назначение статинов пациентам с СД 1-го и 2-го типа при наличии очень высокого риска или если не достигнуты целевые уровни холестерина ЛПНП и ТГ

Учитывая безусловную значимость гиполипидемической терапии для снижения риска СС-событий у больных СД 2-го типа, хотелось бы отметить и тот факт, что крупные рандомизированные исследования доказали важ-

ность гликемического контроля в снижении риска прогрессирования сосудистых осложнений у этой категории больных [19, 20, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа в большинстве случаев должны быть отнесены к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Вторичная дислипидемия у больных с сахарным диабетом имеет свои характерные особенности: высокий уровень триглицеридов при низком уровне ХС ЛПВП, а также повышенное содержание малых плотных ЛПНП.

В качестве целевых показателей при лечении дислипидемии у больных сахарным диабетом 2-го типа, кроме уровня ХС ЛПНП, может использоваться показатель нелПВП-ХС.

Основной класс препаратов, рекомендованный к использованию у больных сахарным диабетом 2-го типа, – статины, преимущественно аторвастатин и розувастатин.

В дополнение к статинам может использоваться ингибитор абсорбции холестерина – эзетимиб, а для снижения уровня триглицеридов и профилактики микрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа возможно применение фенофибрата.



ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas, 7th Edition, 2015. <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
2. Клинические рекомендации: «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 7-й выпуск, 2015, под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet*, 2004, 364(9438): 937-952.
4. Donahoe SM, Atewart GC, McCabe CY et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *LAMA*, 2007, 298(7): 765-775.
5. Красильникова Е.И., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. Роль инсулина в развитии атеросклероза. В кн. Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии. СПб. 2006: 137-163.
6. Глинкина И.В. Лечение нарушений липидного обмена при сахарном диабете 2 типа. *Лечащий врач*, 2002, 6: 6-8.
7. Sniderman AD, Lamarche B, Tilley J et al. Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25(3): 579-582.
8. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*, 2011, 217: S1-S44.
9. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). *Атеросклероз и дислипидемии*, 2012, 4.
10. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Рабочая группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD). *Российский кардиологический журнал*, 2014, 3(107): 7-61.
11. Kwiterovich PO. Dyslipidemia in Special Groups. *Dyslipidemia*, 2010: 124.
12. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014, 129, 25(Suppl. 2): 1-45.
13. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR trial). *Amer. J. Cardiol.*, 2003, 92(2): 152-160.
14. Уразильдеева С.А. Гиполипидемическая терапия в практике терапевта в амбулаторных условиях. *Медицинский совет в поликлинике*, 2013, 6: 56-64.
15. Warraich HL, Wong ND, Rana JS. Role for combination therapy in diabetic dyslipidemia. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2015, 17(5): 32.
16. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366(9500): 1849-1861.
17. Home P, Mant, Diaz J, Turner C. Guideline Development Group. Management of type 2 diabetes: summary of updated NICE guidance. *BMJ*, 2008, 336(7656): 1306-1308.
18. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline Published: 2 December 2015. nice.org.uk/guidance/ng28.
19. 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). *Lancet*, 1998, 352(9178): 837-853.
20. Khaw KT, Wareham N et al. Association of hemoglobin A1C with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 141(6): 413-420.
21. Hardy DS, Hoelscher DM, Aragaki C et al., Association of glycemic index and glycemic load with risk of incident coronary heart disease among Whites and African Americans with and without type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ann. Epidemiol.*, 2010, 20(8): 610-616.