

Медикаментозна корекція диабетической дислипидемии: доказанные возможности и перспективные стратегии

В.И. ВОЛКОВ, д. мед. н., профессор; С.А. СЕРИК, к. мед. н.

/ГУ «Институт терапии имени А.Т. Ма-
лой НАМН Украины», Харьков/

Резюме

Медикаментозна корекція діабетичної дисліпідемії: доведені можливості і перспективні стратегії

V.I. Volkov, S.A. Serik

Діабетична дисліпідемія характеризується помірною гіпертригліцеридемією, переважанням особливо атерогенних малих, щільних ліпопротеїдів низької щільності, зниженням рівнів ліпопротеїдів високої щільності і збільшенням концентрації аполіпопротеїну-В. Основною мішенню лікування дисліпідемії при цукровому діабеті є холестерин ліпопротеїдів низької щільності, і статини вважаються препаратами першого ряду для його зниження. Великі клінічні випробування переконливо довели ефективність статинів у первинній і вторинній профілактиці ішемічної хвороби серця при цукровому діабеті. При цьому механізми позитивного впливу статинів можуть бути почасти опосередковані їх плейотропними ефектами. Високий залишковий серцево-судинний ризик у хворих на цукровий діабет при лікуванні статинами визначає необхідність додаткових ліпідознижуючих стратегій, спрямованих не тільки на холестерин ліпопротеїдів низької щільності, але й на зниження рівня тригліцеридів і підвищення – холестерину ліпопротеїдів високої щільності. З цією метою можливе використання комбінацій статинів з фібратами, нікотиною кислотою, езетимібом, ω -3 поліненасиченими жирними кислотами, інгібіторами білка, що транспортує ефіри холестерину.

Ключові слова: дисліпідемія, цукровий діабет, статини, фібрати, нікотинова кислота, езетиміб, інгібітори білка, що транспортує ефіри холестерину

Summary

Medicamental Correction of Diabetic Dyslipidemia: Proved Potentialities and Perspective strategies

V.I. Volkov, S.A. Serik

Diabetic dyslipidemia is characterized by moderate hypertriglyceridaemia, a predominance of particularly atherogenic small, dense low density lipoprotein cholesterol particles, low high density lipoprotein cholesterol levels and raised apolipoprotein B values. Low-density lipoprotein cholesterol is recognized as the primary target of the treatment of dyslipidemia in diabetic patients and statins are considered first-line therapy for lowering low-density lipoprotein cholesterol. Large clinical trials showed significant beneficial effects of statin therapy for primary and secondary cardiovascular prevention in diabetic populations. At that, the clinical benefits of statins may be in part mediated by the pleiotropic effects. The substantial residual cardiovascular risk in diabetic patients treated with statins needs to be addressed with the additional lipid-lowering strategies targeting not only on low-density lipoprotein cholesterol, but also on triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol. To this purpose the combinations of statins with fibrates, niacin, ezetimibe, ω -3 polyunsaturated fatty acids, cholesteryl ester transfer protein inhibitors could be used.

Key words: dyslipidaemia, diabetes mellitus, statins, fibrates, niacin, ezetimibe, ω -3 polyunsaturated fatty acids, cholesteryl ester transfer protein inhibitors

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти больных сахарным диабетом (СД): 3 из 4 таких больных умирают от причин, связанных с атеросклерозом, и в большинстве (75%) случаев – с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Хотя гипергликемия (основное проявление сахарного диабета) является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, влияние дислипидемии на прогноз ИБС в общей структуре факторов риска у больных СД 2-го типа, по мнению многих исследователей, преобладает. Так, согласно результатам крупного проспективного наблюдения UKPDS (United Kingdom prospective diabetes study) наиболее важными факторами риска ИБС при СД 2-го типа являются повышенная концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП),

сниженная концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), и только после них по значимости следуют гипергликемия, артериальная гипертензия и курение [2].

В мета-анализах крупных рандомизированных исследований по контролю гликемии в группах интенсивной терапии установлено снижение риска сердечно-сосудистых событий, нефатального инфаркта миокарда, но значимого снижения общей и сердечно-сосудистой смертности не выявлено [3–5]. В отличие от относительно слабого вклада интенсивного контроля гликемии в снижение частоты сердечно-сосудистых событий при СД, коррекция липидных нарушений у больных диабетом, согласно данным целого ряда исследований, способствует значительному уменьшению макрососудистых осложнений СД и занимает центральное место

как в первичной, так и во вторичной профилактике атеросклеротических осложнений при данном заболевании.

У больных диабетом нарушения липидного обмена настолько характерны, что получили название диабетической дислипидемии. Диабетическая дислипидемия представляет собой комплекс нарушений, в развитии которых важную роль играет инсулинорезистентность. Характерными чертами диабетической дислипидемии являются умеренная гипертриглицеридемия, увеличение процентного содержания особо атерогенных малых, плотных ЛПНП и снижение концентрации ЛПВП. Эти компоненты метаболически тесно связаны друг с другом и составляют атерогенную липидную триаду, которая также характеризуется повышением концентрации аполипопротеина-В вследствие возрастания количества аполипопротеин-В-содержащих частиц. Кроме того, для диабета свойственно постпрандиальное повышение триглицеридбогатых липопротеидов и их ремнант [6, 7]. Уровень ХС ЛПНП при СД существенно не изменяется.

Показатели распространенности дислипидемии у больных СД зависят от критериев ее определения. По данным исследования TNHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000 гг.) более чем у 70% больных диабетом ХС ЛПНП превышает 2,6 ммоль/л. Более половины мужчин и более 2/3 женщин имеют низкий уровень ХС ЛПВП ($\leq 1,0$ ммоль/л – у мужчин и $\leq 1,3$ ммоль/л – у женщин). Уровень триглицеридов превышает целевой 1,7 ммоль/л более чем у половины пациентов. Только у 3% пациентов уровни всех липидов соответствовали целевым [8].

Согласно руководству Европейского общества кардиологии и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий 2011 г. у всех больных СД 2-го типа главной целью является уровень ХС ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л. Вторичной целью считается достижение уровня ХС ЛПВП $< 3,3$ ммоль/л и аполипопротеина-В < 100 мг/дл [9]. У пациентов с СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями или хронической болезнью почек и у больных в возрасте старше 40 лет без сердечно-сосудистых заболеваний с одним и более фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний или маркерами поражения органов-мишеней рекомендован целевой уровень ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л; ХС ЛПВП $< 2,6$ ммоль/л и апо-В < 80 мг/дл. Больные СД 2-го типа моложе 40 лет с непродолжительным течением заболевания без других факторов риска, без осложнений и уровнем ХС ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л могут обойтись без гиполипидемической терапии. У всех больных СД 1-го типа с микроальбуминурией и заболеванием почек рекомендуется снижение уровня ХС ЛПНП (по крайней мере на 30%) с использованием статинов, независимо от исходного уровня ХС ЛПНП.

Препаратами выбора для снижения ХС ЛПНП при СД являются статины. При мета-анализе результатов многоцентровых исследований было установлено, что применение статинов в первичной и вторичной профилактике при диабете было таким же эффективным относительно снижения сердечно-сосудистого риска, как и у пациентов без диабета: 21% у больных СД и 23% у лиц без СД. При этом, хотя снижение относительного риска было сходным, абсолютное снижение риска фатального и нефатального инфаркта миокарда, коронарной смерти, необходимости реваскуляризации, инсульта, у больных СД было в 3 раза выше [10].

Первые данные об эффективности статинов в предупреждении сердечно-сосудистых событий при диабете были получены при ретроспективном анализе подгрупп пациентов с СД, которые были включены в клинические испытания статинов.

В исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) подгруппа больных СД включала 202 пациента с установленным диагнозом ИБС. Лечение симвастатином привело к 55% снижению частоты больших коронарных событий (смерти или нефатального инфаркта миокарда) у больных диабетом, тогда как у больных без диабета это снижение составило 32% [11]. Несмотря на то, что в подгруппе больных СД было достигнуто довольно значительное (43%) снижение смертности, оно не было достоверным из-за малого числа событий [12]. Проведенный позже анализ 4S, включавший пациентов ($n=486$), которые соответствовали новым критериям СД Американской диабетической ассоциации (уровень глюкозы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л), выявил 42% снижение риска больших коронарных событий [13].

В исследовании CARE (Cholesterol and Recurrent Events Trial), включавшем 586 больных СД, было обнаружено, что правастатин достоверно снижает на 25% осложнения ИБС у больных диабетом с низким уровнем холестерина ЛПНП и ранее клинически верифицированной ИБС [14].

В 6-летнем исследовании LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) были обследованы 1077 больных СД с наличием инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии в анамнезе. Уровень снижения сердечно-сосудистых осложнений под воздействием правастатина у больных СД не отличался значительно (21%) от соответствующего показателя лиц без диабета (26%). В этом исследовании также было обнаружено достоверное снижение общей смертности (на 23%) под влиянием правастатина [15].

В исследовании LIPS (Lescol Intervention Prevention Study) оценивалась эффективность флувастатина у 1677 пациентов, перенесших успешную чрескожную ангиопластику. У больных СД ($n=202$) терапия флувастатином приводила к 47% снижению риска развития коронарной смерти, нефатального инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии, тогда как у больных без диабета этот показатель составил 22% [16].

Клиническое испытание ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) интересно тем, что в нем у оптимально леченных больных с артериальной гипертензией изучалось влияние аторвастатина не только на ИБС, но и на инсульт. Количество больных диабетом в исследовании составило 2532 пациента. В подгруппе больных СД первичная конечная точка (нефатальный инфаркт миокарда или смерть от ИБС) достигнута не была, вероятно, из-за малого числа событий [17]. Однако при анализе расширенной комбинированной конечной точки установлено достоверное снижение крупных сердечно-сосудистых событий на 23% [18].

Исследования статинов по первичной профилактике WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) и AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) включали небольшое количество пациентов с диабетом, поэтому не могли дать какого-либо заключения о пользе статинов при первичной профилактике у больных СД [19, 20].

В исследование правастатина у больных с артериальной гипертензией ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) было включено большое количество больных СД (3635 из 10 357). Лечение правастатином снижало частоту коронарных событий только на 9%, что не достигало статистической значимости [21].

Убедительные доказательства высокой эффективности холестеринснижающей терапии статинами у больных диабетом с уже имеющейся ИБС и без ИБС и средним уровнем холестерина получены в исследовании HPS (Heart Protection Study). Эффекты симвастатина в дозе 40 мг в сравнении с плацебо оценивались у 14 573 пациентов без СД с окклюзивными сосудистыми заболеваниями и у 5963 больных диабетом, 2912 из которых не имели клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение симвастатином снижало риск возникновения первого сердечно-сосудистого события на 33% у больных СД без сердечно-сосудистых заболеваний и на 18% пациентов с СД и уже имевшимися сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эти эффекты не зависели от возраста, пола, продолжительности течения и типа диабета, степени контроля гликемии, уровня триглицеридов и ХС ЛПВП. Особо интересно то, что выраженность протективного эффекта симвастатина была одинакова у лиц с различным содержанием ХС ЛПНП в крови, в том числе даже у больных с низким содержанием ХС ЛПНП (<3,0 ммоль/л). Исследователи пришли к заключению, что терапия статинами должна назначаться рутинно больным СД с высоким риском независимо от исходного уровня холестерина [22].

В отличие от симвастатина, аторвастатина, правастатина, флувастатина пока отсутствуют данные о способности розувастатина снижать сердечно-сосудистую смертность у больных СД. В исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure), включавшем 5011 больных ИБС с систолической сердечной недостаточностью, в том числе 1487 больных СД, розувастатин в дозе 10 мг не оказал влияния ни на первичную конечную точку (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт), ни на число случаев смерти от любой причины, хотя достоверно снижал уровни ХС ЛПНП (на 45%, $p < 0,001$) и С-реактивного белка (на 37,1%, $p < 0,001$). Анализ субгруппы больных СД (734 пациента получали плацебо, 743 – розувастатин) также не выявил снижения частоты сердечно-сосудистых событий под влиянием розувастатина [23].

Ключевыми исследованиями статинов при СД, которые включали только пациентов с диабетом, являются CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) и ASPEN (Atorvastatin Study for Prevention of coronary heart disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent diabetes mellitus). В исследовании CARDS сравнивались результаты лечения аторвастатином в дозе 10 мг в сутки и плацебо у больных СД 2-го типа с относительно низким уровнем ХС ЛПНП (максимальная граница включения – 4,14 ммоль/л) [24]. У включенных пациентов не было заболеваний коронарных, мозговых или периферических сосудов, но имелся по крайней мере один из следующих признаков высокого риска: артериальная гипертензия, ретинопатия, альбуминурия, курение. Применение аторвастатина сопровождалось высокодостоверным уменьшением частоты возникновения первичной конечной точки на 37%,

причем это снижение было одинаковым в подгруппах больных с исходным уровнем ХС ЛПНП выше и ниже среднего значения 3,06 ммоль/л. Результаты в группе аторвастатина оказались достоверно лучше относительно таких компонентов первичной конечной точки, как острые коронарные события – снижение риска на 36% и инсульты – снижение риска на 48%, реваскуляризации миокарда – на 31%. Это испытание аторвастатина при СД было прекращено почти за 2 года до намеченного срока в связи с очевидными позитивными эффектами аторвастатина.

Исследование ASPEN было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым сравнением 10 мг аторвастатина в сутки или плацебо у больных СД с относительно низкими (как и в исследовании CARDS) уровнями липидов: у больных, перенесших инфаркт миокарда или интервенционную процедуру, уровень ХС ЛПНП не превышал 3,6 ммоль/л, у больных без признаков ИБС – не выше 4,1 ммоль/л. Уровень триглицеридов в обеих группах не превышал значения 6,8 ммоль/л [25]. Композитная первичная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, реваскуляризацию, аортокоронарное шунтирование, стенокардию, при которой требовалась госпитализация. В сравнении с плацебо под влиянием аторвастатина значимое снижение уровня общего холестерина, ХС ЛПНП, триглицеридов было достигнуто как в группе пациентов в целом, так и отдельно в когортах первичной и вторичной профилактики. Однако исследование ASPEN не продемонстрировало значимого снижения первичной комбинированной точки и вторичных точек при сравнении эффектов аторвастатина и плацебо. Не установлено достоверного влияния аторвастатина и при отдельном анализе групп первичной и вторичной профилактики. Рассматривалось несколько вероятных причин неудачи этого клинического испытания [26, 27], в том числе изменение протокола, разрешившее включение пациентов без ИБС, высокая частота использования статинов в группе плацебо. Тем не менее, как отмечает группа исследователей ASPEN, это исследование указывает, что множественность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при диабете нуждается в индивидуализированном подходе к лечению [27].

В исследованиях правастатина, симвастатина, аторвастатина, таких как LIPID, HPS и CARDS, установлена эффективность и безопасность малых и средних доз статинов во вторичной и первичной профилактике ИБС при СД. Однако статины в высоких дозах снижают сердечно-сосудистый риск больше, чем низкодозовая терапия статинами. В первом исследовании статинов с жесткими конечными точками TNT (Treating to New Targets), сравнивавшем два режима назначения одного и того же статина (а не разных статинов или плацебо), оценивались эффективность и безопасность снижения ХС ЛПНП до 2,02 ммоль/л с помощью высоких доз аторвастатина. Аторвастатин в дозе 10 или 80 мг был назначен 10 001 пациенту со стабильной ИБС [28]. При анализе подгруппы больных СД (753 больных в группе аторвастатина 10 мг и 748 больных в группе аторвастатина 80 мг) установлено 25% снижение первичной точки (коронарная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, реанимация после остановки сердца, фатальный или нефатальный инсульт) при применении аторва-

статины в дозе 80 мг по сравнению с 10 мг [29]. При этом в группе высокой дозы достигнуто снижение уровня ХС ЛПНП до 1,99 ммоль/л, в группе низкой дозы – 2,55 ммоль/л. Польза интенсивного лечения аторвастатином была также показана и при остром коронарном синдроме. Исследование PROVE IT–TIMI 22 (The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) сравнивало эффективность интенсивного лечения аторвастатином в дозе (80 мг) с умеренной липидоснижающей терапией правастатином в дозе 40 мг в предупреждении сердечно-сосудистых событий у пациентов, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии. Post-hoc-анализ 978 пациентов с диабетом продемонстрировал, что через 2 года аторвастатин в высоких дозах снижал относительный риск острых коронарных событий на 25% [30].

С начала применения статинов для коррекции липидных нарушений считалось, что снижение уровня холестерина – основной механизм доказанного во многочисленных клинических испытаниях положительного влияния статинов на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Однако на некоторых этих исследованиях клиническая польза статинов отмечалась уже через 6 месяцев от начала лечения статинами, тогда как при применении других гиполипидемических агентов снижения смертности не удавалось достичь на протяжении нескольких лет. Анализ субгрупп испытаний 4S, WOSCOPS, HPS и CARE выявил более низкую частоту сердечно-сосудистых событий среди пациентов, которые получали статины, в сравнении с другими группами пациентов с сопоставимыми уровнями холестерина. Эти данные дали возможность предполагать, что механизмы положительного влияния статинов зависят не только от их липидоснижающего действия. [31]. Действительно, клинические и экспериментальные исследования указывают на то, что липиднезависимые, плейотропные эффекты статинов могут хотя бы частично опосредованно влиять на снижение сердечно-сосудистых событий [31–33]. Плейотропия, присущая всем статинам, является главным источником положительного действия статинов в первые месяцы лечения. Еще до этапа существенного антиатерогенного воздействия (требующего для этого не менее 2–4 лет систематического приема статины) статины улучшают вазотонические свойства пораженных артерий, оказывают антитромботический и противовоспалительный эффект и за их счет стабилизируют атероматозные бляшки, укрепляют их фиброзную покрышку, подверженную разрыву, повышают вазодилатирующую способность пораженных артерий, снижают тромбогенную активность крови и тем самым предотвращают целый каскад жизнеугрожающих событий.

Более того, предполагается, что благодаря своим плейотропным свойствам статины могут снижать смертность и от несердечно-сосудистых причин, в частности от инфекций и респираторных заболеваний. Об этом свидетельствует анализ результатов длительного (11-летнего) наблюдения пациентов, принимавших статины, включенных в исследование ASCOT-LLA, и в течение 8 лет после его окончания [34]. В группе пациентов, которые получали аторвастатин с момента рандомизации, установлено значительное снижение общей смертности по сравнению с пациентами

группы плацебо, начавшими принимать статины только после завершения исследования (т.е. на 3 года позже). При этом наиболее существенно снижалась смертность от инфекций и респираторных заболеваний. Механизмы такого влияния статинов на несердечно-сосудистую смертность не ясны. По мнению исследователей, этот протективный эффект раннего назначения статинов может быть обусловлен их плейотропными свойствами.

Потенциальная положительная значимость плейотропных эффектов статинов при СД является областью особого интереса [35]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что при диабете статины снижают активность воспалительных процессов, окислительный стресс, улучшают функциональное состояние эндотелия, положительно влияют на периферическую нейропатию, коагуляционный статус, подавляют экспрессию рецепторов к конечным продуктам гликозилирования, стимулируют экспрессию инсулина в островках поджелудочной железы [36–51]. Так, в исследовании DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) продемонстрировано, что у больных СД симвастатин в дозе 20 мг через 12 недель лечения приводил к уменьшению уровней С-реактивного белка и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 [48]. При этом эти противовоспалительные свойства были наиболее выражены у пациентов с повышенным уровнем этих маркеров воспаления. В исследовании AIM (Atorvastatin on Inflammatory Markers), которое является субисследованием ACTFAST (Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration), у больных СД было показано снижение уровня воспалительных маркеров и повышение адипонектина после 12 недель терапии аторвастатином [49–51].

Предполагать особую значимость плейотропных эффектов статинов для больных СД, по мнению авторов, позволяют результаты сравнения эффективности стандартных доз статинов у больных ИБС с диабетом и без диабета, которое было проведено на основании повторного анализа базы данных японского исследования MUSASHI (Multicenter Study for Aggressive Lipid-lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in patients with CHD) [52]. Конечной точкой в этом сравнении была комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности и нефатального инсульта. После 2 лет наблюдения при одинаковой степени снижения ХС ЛПНП (приблизительно до 2,6 ммоль/л в обеих группах) клиническая эффективность статинов у больных диабетом оказалась выше, чем у больных без диабета: снижение относительного риска у больных СД было значительно больше – 67% против 24% у пациентов без СД, а NNT (Number Needed to Treat – количество пациентов, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить одно событие) было существенно ниже (8 против 30 соответственно). Придя к заключению о большей клинической пользе статинов у больных диабетом по сравнению с больными без диабета, авторы предполагают, что именно у больных диабетом статины могут улучшать прогноз благодаря своим плейотропным свойствам, независимым от гипохолестеринемического действия.

Авторы провели сравнение плейотропных эффектов аторвастатина у больных ИБС с СД 2-го типа и без него. С этой целью авторы оценивали уровни липопротеинсодержащих иммунных

комплексов, провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли- α , малонового диальдегида и эндотелийзависимую вазодилатацию в пробе с реактивной гиперемией до и после 12 недель терапии с использованием аторвастатина (Аторис, KRKA) в дозе 20 мг. Эти показатели характеризуют основные звенья патогенеза атеросклероза: иммуновоспаление, оксидативный стресс, дисфункцию эндотелия. У больных с диабетом и без диабета ХС ЛПНП снижался в одинаковой степени, и существенных различий к 12-й неделе наблюдения между сравниваемыми группам по уровню ХС ЛПНП не было. В обеих группах установлено достоверное снижение уровня липопротеинсодержащих иммунных комплексов, фактора некроза опухоли- α и малонового диальдегида приблизительно в одинаковой степени, однако у больных СД и через 12 недель наблюдения уровни фактора некроза опухоли- α и малонового диальдегида в отличие от липопротеинсодержащих иммунных комплексов были выше, чем у больных без диабета. Что касается эндотелийзависимой вазодилатации, прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией повышался в сравниваемых группах в одинаковой степени, и к окончанию периода наблюдения, как и исходно, отличий между больными ИБС с диабетом и без диабета по этому показателю не установлено. Полученные данные свидетельствуют о том, что плейотропные эффекты аторвастатина у больных ИБС с диабетом и без диабета по силе существенно не отличаются. Вместе с тем, в связи с большей выраженностью иммуновоспалительной активации и оксидативного стресса у больных с диабетом для их снижения до уровня, наблюдаемого у больных без диабета, вероятно, необходимо применение более высоких доз статинов.

Следует отметить возможность развития новых случаев СД при применении статинов. По результатам недавно опубликованных мета-анализов отмечено увеличение частоты развития диабета у лиц, получающих статины, при этом риск возникновения диабета при высокодозовой терапии был выше, чем при использовании умеренных доз [53, 54]. Однако этот риск незначителен как в абсолютном выражении, так и в сравнении со снижением частоты коронарных событий.

Хотя терапия статинами оказывала значительный положительный эффект в проведенных многоцентровых исследованиях, частота сердечно-сосудистых событий у диабетических больных с ИБС оставалась выше, чем у недиабетических пациентов групп плацебо [10, 55–57]. Большое количество остаточных сердечно-сосудистых осложнений среди больных СД при лечении статинами поднимает вопрос о дополнительных липидоснижающих стратегиях у этой категории больных высокого риска.

Высокий остаточный риск может быть обусловлен сохраняющимися гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛПВП, которые не полностью корригируются статинами [58, 59]. Эффективным дополнением терапии статинами для снижения триглицеридов, повышения ХС ЛПВП и коррекции остаточного сердечно-сосудистого риска может быть использование эзетимиба, фибратов, ниацина, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, ингибиторов белка, транспортирующего эфиры холестерина.

По результатам мета-анализа, включавшего 5039 пациентов, добавление эзетимиба к статинам значительно повышало ХС ЛПВП

и снижало уровень триглицеридов [60]. У больных СД при использовании эзетимиба в комбинации с низкими дозами статина целевые уровни ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП достигаются эффективнее, чем при использовании высоких доз статинов [61]. Комбинация эзетимиба и статинов приводит к уменьшению толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, суррогатного маркера атеросклероза, но это обусловлено снижением ХС ЛПНП, а не минимальными изменениями уровня триглицеридов или ХС ЛПВП [62].

Эффективным средством снижения уровней триглицеридов, повышения уровней ХС ЛПВП являются фибраты, которые, однако, в меньшей степени, чем статины, снижают ХС ЛПНП. Благоприятное воздействие фибратов на уровень липидов крови заключается также в их способности снижать концентрацию малых плотных ЛПНП. Для фибратов имеются доказательства эффективности в отношении клинических конечных точек в первичной и вторичной профилактике (исследования VAHIT – Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial и HHS – Helsinki Heart Study с гемфибрилом, BIP – Bezafibrate Infarction Prevention trial с безафибратом) [63–65]. В исследовании DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) с ангиографической конечной точкой применение микро-низированного фенофибрата в течение 3 лет привело к замедлению роста атеросклеротических бляшек [66]. Первым в своем роде исследованием, в котором изучалась эффективность фибрата (фенофибрата) в отношении сердечно-сосудистых конечных точек у пациентов с СД 2-го типа явилось двойное слепое плацебо-контролируемое исследование FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes). По результатам FIELD фенофибрат достоверно не снижал риск развития первичной конечной точки – коронарных событий, но снизил общее число сердечно-сосудистых событий, в основном – за счет нефатальных инфарктов миокарда и реваскуляризации. Как считают исследователи, терапевтический эффект фенофибрата мог маскироваться более частым назначением статинов пациентам группы плацебо [67]. По данным post-hoc анализа исследования FIELD фенофибрат уменьшал частоту сердечно-сосудистых событий на 27% у больных с повышенным уровнем ТГ (>2,3 ммоль/л) и сниженным уровнем ХС ЛПВП [68].

В липидной части исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), включающей 5518 больных СД, сравнивались две стратегии: первая – направлена на снижение только ХС ЛПНП с помощью симвастатина, во второй использовалась комбинация симвастатина и фенофибрата для снижения не только ХС ЛПНП, но и триглицеридов, а также повышения уровня ХС ЛПВП [69]. После 4,5 лет наблюдения комбинация фенофибрата и симвастатина не приводила к снижению первичной комбинированной конечной точки (фатальные сердечно-сосудистые события, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт) по сравнению с монотерапией симвастатином. Уровень триглицеридов снижался значимо при использовании фенофибрата (-22,2% против 8,7% под влиянием монотерапии симвастатином) с умеренным, но значимым повышением уровня ХС ЛПВП, различий по ХС ЛПНП (2,0 ммоль/л) между группами комбинированной и монотерапии не было. Однако в подгруппе пациентов с высоким уровнем ТГ (>2,3 ммоль/л) и низким – ХС ЛПВП (<0,88 ммоль/л)

добавление фенофибрата к симвастатину приводило к достоверному снижению сердечно-сосудистого риска на 31% ($p < 0.05$). Таким образом, фибраты у больных диабетом оказались эффективными только при повышенном уровне триглицеридов и низком – ХС ЛПВП.

Выраженные улучшения метаболизма липидов и липопротеидов вызывает ниацин в фармакологических дозах: ниацин и его производные могут снижать уровни триглицеридов и ХС ЛПНП на 35% и 15%, повышать ХС ЛПВП на 25%; кроме того, ниацин может снижать уровень липопротеина(а) [70]. Способность ниацина в монотерапии снижать сердечно-сосудистые события и даже смертность больных ИБС отмечена в исследовании CDP (Coronary Drug Project). Эти эффекты ниацина не зависели от гликемического статуса. Это важно, потому что при использовании высоких доз никотиновой кислоты отмечается ухудшение гликемического контроля, но при применении средних доз контроль гликемии можно поддерживать, корректируя противодиабетическую терапию [70–72].

В исследованиях HATS (HDL-Atherosclerosis Treatment Study) и ARBITER 3 (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 3) комбинация ниацина со статином по сравнению с монотерапией статинами способствовала большему уменьшению толщины комплекса интима-медиа сонных артерий у больных ИБС, СД 2-го типа и/или метаболическим синдромом [73, 74]. В настоящее время в двух больших клинических исследованиях AIM HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL-cholesterol/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes) и HPS-2 THRIVE (Heart Protection Study-2: Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events), которые включают значительную долю больных СД, оценивается способность ниацина снижать сердечно-сосудистый риск у пациентов, получающих оптимальную по снижению ХС ЛПНП терапию симвастатином (или симвастатином с эзетимибом) [75, 76].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты дозозависимо снижают уровень триглицеридов. Недавно показано, что добавление эйкозопентаеновой кислоты (1,8 г в сутки) тормозит прогрессирование нарастания толщины комплекса интима-медиа у больных СД 2-го типа [77]. Однако до настоящего времени нет опубликованных результатов клинических исследований с жесткими конечными точками, в которых бы оценивалась эффективность коррекции остаточной гипертриглицеридемии большими дозами омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у больных СД 2-го типа, получающих статины.

Большим потенциалом повышения ХС ЛПВП обладают ингибиторы белка, транспортирующего эфиры холестерина (БТЭХ). У новых препаратов этой группы дальцетрапиба и анацетрапиба не выявлено таких эффектов, как повышение артериального давления и уровня альдостерона, которые могли способствовать повышению сердечно-сосудистой смертности в исследованиях первого ингибитора БТЭХ торцетрапиба. Предполагается, что эти эффекты являются специфичными для торцетрапиба и не зависят от ингибирования БТЭХ [78, 79]. Анацетрапиб при применении в максимальной дозе (300 мг) значительно снижал ХС ЛПНП (на 39% при монотерапии и на 70% в комбинации с аторва-

статином) и более чем в 2 раза повышал уровень ХС ЛПВП (на 133% при монотерапии, на 139% в комбинации) [80]. Дальцетрапиб оказывает более умеренное влияние на ХС ЛПВП, повышая его на 30% в дозе 600 мг [81]. До настоящего времени нет данных об эффектах ингибиторов БТЭХ у больных диабетом. Сейчас влияние анацетрапиба и дальцетрапиба на клинические исходы изучается в крупных исследованиях REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification) и dal-OUTCOMES (A Study of RO4607381 in Stable Coronary Heart Disease Patients With Recent Acute Coronary Syndrome) [82, 83]. Эти клинические исследования включают и пациентов с СД.

Таким образом, основной мишенью лечения дислипидемии при диабете является ХС ЛПНП, и статины считаются препаратами первого ряда для его снижения. Ретроспективный анализ подгрупп пациентов с СД, которые были включены в крупные клинические исследования статинов, и исследования, включавшие только больных диабетом, убедительно доказали эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике ИБС при диабете. Вероятно, механизмы положительного влияния статинов зависят не только от их липидоснижающего действия, и снижение сердечно-сосудистого риска может быть частично опосредовано плейотропными эффектами статинов. Большое количество остаточных сердечно-сосудистых осложнений у больных СД при лечении статинами поднимает вопрос о дополнительных липидоснижающих стратегиях, направленных не только на коррекцию ХС ЛПНП, но и на снижение триглицеридов и повышение ХС ЛПВП с использованием комбинации статинов с фибратами, никотиновой кислотой, эзетимибом, омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами и ингибиторами БТЭХ для улучшения всего липидного профиля и снижения риска ИБС. Фибраты у больных диабетом оказались эффективным дополнением терапии статинами только при повышенном уровне триглицеридов и низком – ХС ЛПВП. Влияние комбинаций статинов с никотиновой кислотой и ингибиторами БТЭХ на сердечно-сосудистый риск в настоящее время оценивается в нескольких клинических исследованиях.

Литература

1. Hurst R. T., Lee R.W. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139, №10. – P. 824–834.
2. Turner R.C., Mills H., Neil H.A. et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23) // *BMJ.* – 1998. – Vol. 316. – №7134. – P. 823–828.
3. Mannucci E., Monami M., Lamanna C. et al. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 19, №9. – P. 604–612.
4. Ray K.K., Seshasai S.R., Wijesuriya S. et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373, №9677. – P. 1765–1772.
5. Marso S.P., Kennedy K.F., House J.A., McGuire D.K. The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2010. – Vol. 7, №2. – P. 119–130.
6. Taskinen M.R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice // *Diabetologia.* – 2003. – Vol. 46, №6. – P. 733–749.
7. Solano M.P., Goldberg R.B. Management of dyslipidemia in diabetes // *Cardiol. Rev.* – 2006. – Vol. 14, №3. – P. 125–135.
8. Jacobs M.J., Kleisli T., Pio J.R. et al. Prevalence and control of dyslipidemia among persons with diabetes in the United States // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 70, №3. – P. 263–269.

9. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees, Bax J., Vahanian A., Auricchio A. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, №14. – P. 1769–1818.
10. Costa J., Borges M., David C., Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* – 2006. – Vol. 332, №7550. – P. 1115–1124.
11. Pyörälä K., Pedersen T.R., Kjekshus J. et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Diabetes Care.* – 1997. – Vol. 20, №4. – P. 614–620.
12. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344, №8934. – P. 1383–1389.
13. Haffner S.M., Alexander C.M., Cook T.J. et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Subgroup analysis in the Scandinavian Simvastatin Survival Study // *Arch. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 159, №22. – P. 2661–2667.
14. Goldberg R.B., Mellies M.J., Sacks F.M. et al. cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. Subgroup analysis in the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) trial // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98, №23. – P. 2513–2519.
15. Keech A., Colquhoun D., Best J. et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose. Results from the LIPID trial // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26, №10. – P. 2713–2721.
16. Serruys P.W., de Feyter P., Macaya C. et al. Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators: Fluvastatin for the prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A randomised controlled trial // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287, №24. – P. 3215–3222.
17. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations in the Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361, №9364. – P. 1149–1158.
18. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28, №5. – P. 1151–1157.
19. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333, №20. – P. 1301–1307.
20. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study // *JAMA.* – 1998. – Vol. 279, №20. – P. 1615–1622.
21. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT) // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288, №23. – P. 2998–3007.
22. Heart Protection Study Collaborative Group. MCR/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361, №9374. – P. 2005–2016.
23. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. et al. for the CORONA Group. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, №22. – P. 2248–2261.
24. Coulloun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364, №9435. – P. 685–696.
25. Knopp R.H., d'Emden M., Smilde J.G., Pocock S.J. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN) // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29, №7. – P. 1478–1485.
26. Gazi I.F., Mikhailidis D.P. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN): response to Knopp // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29, №11. – P. 2561.
27. Knopp R.H. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN): Response to Gazi and Mikhailidis // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29, №11. – P. 2561–2562.
28. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, №14. – P. 1425–1435.
29. Shepherd J., Barter P., Carmena R. et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29, №6. – P. 1220–1226.
30. Ahmed S., Cannon C.P., Murphy S.A., Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, №19. – P. 2323–2329.
31. Ito M.K., Talbert R.L., Tsimikas S. Statin-associated pleiotropy: possible beneficial effects beyond cholesterol reduction // *Pharmacotherapy.* – 2006. – Vol. 26, №7, Pt. 2. – P. 85S–97S.
32. Almuti K., Rimawi R., Spevack D. et al. Effects of statins beyond lipid lowering: potential for clinical benefits // *Int. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 109, №1. – P. 7–15.
33. Zhou Q., Liao J.K. Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74, №5. – P. 818–826.
34. Sever P.S., Chang C.L., Gupta A.K. et al; ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the U.K. // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, №20. – P. 2525–2532.
35. Ludwig S., Shen G.X. Statins for diabetic cardiovascular complications // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 4, №3. – P. 245–251.
36. Koh K.K., Quon M.J., Han S.H. et al. Combined therapy with ramipril and simvastatin has beneficial additive effects on tissue factor activity and prothrombin fragment 1+2 in patients with type 2 diabetes // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol. 194, №1. – P. 230–237.
37. Ceriello A. Controlling oxidative stress as a novel molecular approach to protecting the vascular wall in diabetes // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2006. – Vol. 17, №5. – P. 510–518.
38. Tawfik H.E., El-Remessy A.B., Matragoon S. et al. Simvastatin improves diabetes-induced coronary endothelial dysfunction // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006. – Vol. 319, №1. – P. 386–395.
39. Tekin G., Tekin A., Canatar T. et al. Simvastatin improves the attenuated heart rate recovery of type 2 diabetics // *Pharmacol. Res.* – 2006. – Vol. 54, №6. – P. 442–446.
40. Save V., Patil N., Moulik N., Rajadhyaksha G. Effect of atorvastatin on type 2 diabetic dyslipidemia // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 11, №4. – P. 262–270.
41. Hogue J.C., Lamarche B., Tremblay A.J. et al. Differential effect of atorvastatin and fenofibrate on plasma oxidized low-density lipoprotein, inflammation markers, and cell adhesion molecules in patients with type 2 diabetes mellitus // *Metabolism.* – 2008. – Vol. 57, №3. – P. 380–386.
42. Usharani P., Mateen A.A., Naidu M.U. et al. Effect of NCB-02, atorvastatin and placebo on endothelial function, oxidative stress and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, parallel-group, placebo-controlled, 8-week study // *Drugs R. D.* – 2008. – Vol. 9, №4. – P. 243–250.
43. Kater A.L., Batista M.C., Ferreira S.R. Improved endothelial function with simvastatin but unchanged insulin sensitivity with simvastatin or ezetimibe // *Metabolism.* – 2010. – Vol. 59, №6. – P. 921–926.
44. Abe M., Toyohara T., Ishii A. et al. The HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin stimulates insulin secretion through organic anion transporter polypeptides // *Drug Metab. Pharmacokin.* – 2010. – Vol. 25, №3. – P. 274–282.
45. Kawagoe Y., Hattori Y., Nakano A. et al. Comparative study between high-dose fluvastatin and low-dose fluvastatin and ezetimibe with regard to the effect on endothelial function in diabetic patients // *Endocr. J.* – 2011. – Vol. 58, №3. – P. 171–175.
46. Cumaoglu A., Ozansoy G., Irat A.M. et al. Effect of long term, non cholesterol lowering dose of fluvastatin treatment on oxidative stress in brain and peripheral tissues of streptozotocin-diabetic rats // *Eur. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 654, №1. – P. 80–85.
47. Feng B., Xu L., Wang H. et al. Atorvastatin exerts its anti-atherosclerotic effects by targeting the receptor for advanced glycation end products // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2011. – Vol. 1812, №9. – P. 1130–1137.
48. Muhlestein J.B., May H.T., Jensen J.R. et al. The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate, and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia: the DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48, №2. – P. 396–401.
49. Blanco-Colio L.M., Martin-Ventura J.L., de Teresa E. et al.; ACTFAST investigators. Increased soluble Fas plasma levels in subjects at high cardiovascular risk: Atorvastatin on Inflammatory Markers (AIM) study, a substudy of ACTFAST // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27, №1. – P. 168–174.
50. Blanco-Colio L.M., Martin-Ventura J.L., de Teresa E. et al.; ACTFAST investigators. Elevated ICAM-1 and MCP-1 plasma levels in subjects at high cardiovascular risk are diminished by atorvastatin treatment. Atorvastatin on Inflammatory Markers study: a substudy of Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin. Stratified Titration // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 153, 5. – P. 881–888.

51. Blanco-Colio L.M., Mart n-Ventura J.L., G mez-Guerrero C. et al. Adiponectin plasma levels are increased by atorvastatin treatment in subjects at high cardiovascular risk // *Eur. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 586, №1–3. – P. 259–265.
52. Kojima S., Sakamoto T., Ogawa H. et al.; Multicenter Study for Aggressive Lipid-lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors Investigators. Standard-dose statin therapy provides incremental clinical benefits in normocholesterolemic diabetic patients // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74, №4. – P. 779–785.
53. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375, №9716. – P. 735–742.
54. Preiss D., Seshasai S.R., Welsh P. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305, №24. – P. 2556–2564.
55. Rosenson R.S. Cholesterol lowering in diabetes: new evidence supports aggressive LDL-C targets // *Postgrad. Med.* – 2005. – Vol. 117, №4. – P. 17–27.
56. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney P.M., Blackwell L., Collins R. et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371, №9607. – P. 117–125.
57. Fruchart J.C., Sacks F., Hermans M.P. et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, №10, Suppl. – P. 1K–34K.
58. Miller M., Cannon C.P., Murphy S.A. et al.; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51, №7. – P. 724–730.
59. Faergeman O., Holme I., Fayyad R. et al.; Steering Committees of IDEAL and TNT Trials. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104, №4. – P. 459–463.
60. Mikhailidis D.P., Sibbring G.C., Ballantyne C.M. et al. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2007. – Vol. 23, №8. – P. 2009–2026.
61. Goldberg R.B., Guyton J.R., Mazzone T. et al. Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VITAL study // *Mayo Clin. Proc.* – 2006. – Vol. 81, №12. – P. 1579–1588.
62. Fleg J.L., Mete M., Howard B.V. et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, №25. – P. 2198–2205.
63. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT) // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162, №22. – P. 2597–2604.
64. Manninen V., Elo M.O., Frick M.H. et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study // *JAMA.* – 1988. – Vol. 260, №5. – P. 641–651.
65. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102, №1. – P. 21–27.
66. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357, №9260. – P. 905–910.
67. Keech A., Simes R.J., Barter P. et al.; The FIELD Study Investigators. 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. – Vol. 366, №9500. – P. 1849–1861.
68. Scott R., O'Brien R., Fulcher G. et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32, №3. – P. 493–498.
69. ACCORD Study Group, Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C. et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362, №17. – P. 1563–1574.
70. Chapman M.J., Redfern J.S., McGovern M.E., Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk // *Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 126, №3. – P. 314–345.
71. Canner P.L., Furberg C.D., Terrin M.L., McGovern M.E. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project) // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95, №2. – P. 254–257.
72. Goldberg R.B., Jacobson T.A. Effects of niacin on glucose control in patients with dyslipidemia // *Mayo Clin. Proc.* – 2008. – Vol. 83, №4. – P. 470–478.
73. Brown B.G., Zhao X.Q., Chait A. et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, №22. – P. 1583–1592.
74. Taylor A.J., Lee H.J., Sullenberger L.E. The effect of 24 mo of combination statin and extended-release niacin on carotid intima media thickness: ARBITER 3 // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2006. – Vol. 22, №11. – P. 2243–2250.
75. AIM-HIGH Investigators. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol: baseline characteristics of study participants. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: impact on Global Health outcomes (AIM-HIGH) trial // *Am. Heart J.* – 2011. – Vol. 161, №3. – P. 538–543.
76. Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events HPS2-THRIVE // <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00461630>.
77. Mita T., Watada H., Ogihara T. et al. Eicosapentaenoic acid reduces the progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol. 191, №1. – P. 162–167.
78. Shinkai H. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors as high-density lipoprotein raising agents // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2009. – Vol. 19, №9. – P. 1229–1237.
79. Sirtori C.R. Investigational CETP antagonists for hyperlipidemia and atherosclerosis prevention // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2011. – Vol. 20, №11. – P. 1543–1554.
80. Bloomfield D., Carlson G.L., Sapre A. et al. Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib as monotherapy and coadministered with atorvastatin in dyslipidemic patients // *Am. Heart J.* – 2009. – Vol. 157, №2. – P. 352–360.
81. Lim G.B. Coronary artery disease: Dalcetrapib safely raises HDL-cholesterol level in the phase IIb dal-PLAQUE trial // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2011. – Vol. 8, №11. – P. 610.
82. REVEAL: Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification // <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01252953>.
83. Soe K., Alam A., Philip C. et al. Cardiovascular risk reduction via increasing HDL cholesterol: the promise of the dal-OUTCOMES Trial // *Curr. Diab. Rep.* – 2011. – Vol. 11, №1. – P. 4–6.