

# Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям (EASD/ESC), 2013\*<sup>●</sup>#

Рабочая группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD)

## 6. ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ

### 6.1. Образ жизни

Объединенное Научное решение Американской и Европейской ассоциаций по борьбе с диабетом предполагает модификацию образа жизни (включая диету, физическую активность и отказ от курения) как мероприятие первой линии в профилактике и/или лечении СД2Т, с целевыми значениями массы тела и снижением сердечно-сосудистого риска [126]. Другими организациями также рекомендуется индивидуальный подход к СД2Т [127]. Недавно опубликованный обзор базы данных Cochrane указывает, что информация по влиянию изменений диеты при СД2Т довольно скудна и имеет невысокое качество [128]. АДА в своем постановлении «Рекомендации по изменению питания и другим вмешательствам при диабете» публикует более детальный обзор по этому мнению [129, 130].

Большинство европейцев с СД2Т имеют ожирение, поэтому контроль массы представляется центральным пунктом в изменении образа жизни. Исследование ANHEAD (Действия для здоровья при диабете) было крупным протоколом по изучению долгосрочных результатов изменения массы тела в снижении гликемии и предотвращении сердечно-сосудистых событий при СД2Т. Годовой результат исследования показал, что интенсивное вмешательство в образ жизни сопровождается снижением массы тела в среднем на 8,6 %, существенным снижением HbA<sub>1c</sub>, уменьшением ряда ФРССЗ — указанные преимущества сохранялись на протяжении 4 лет. В 2012 году исследование было остановлено в связи с дальнейшей бесполезностью, поскольку затем никаких различий по частоте сердечно-сосудистых событий между группами выявлено не было [131, 132]. Снижение веса или хотя бы стабилизация у лиц с избыточной массой и умеренным ожирением — все еще остается важной составляющей программы изменения образа жизни и имеет плеiotропный эффект. У людей с чрезмерным ожире-

Статья надійшла до редакції  
26 березня 2015 р.

\*ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // Eur. Heart J.— (2013).— Vol. 34.— P. 3035—3087. Doi:10.1093/eurheartj/eh108.

●Продолжение. Начало в № 1.— 2015.— С. 107—113.

#Печатается с сокращениями.

нием полезно применение бариатрической хирургии, которая показала длительный эффект по снижению веса, уменьшению частоты СД2Т и смертности [133].

### 6.1.1. Диета

Рекомендуемые Европейской ассоциацией изменения диеты менее директивны, чем большинство ранее предлагавшихся форм организации питания [57]. В них указывается на ряд возможных стереотипов диеты и подчеркивается, что адекватное потребление общей энергии и достаточное потребление фруктов, овощей, цельнозерновых злаковых продуктов и низкожировых источников белка более важно, нежели точные количества энергии, вносимые тем или иным макронутриентом. Указание на сокращение потребления соли сохраняется.

Было показано, что нет существенной разницы между высокобелковой и высокоуглеводистой диетами при СД2Т [134]. Особые диетические рекомендации включают ограничение алкоголя, насыщенных трансжирных кислот и жиров, контролируемое потребление углеводов и повышение в диете доли пищевых волокон. Постоянное добавление антиоксидантов, например витаминов Е, С и каротина, не рекомендуется, так как не показало эффективности и имеет противоречивые данные о долгосрочной безопасности [135]. Для тех, кто предпочитает большее количество жира, возможно использование средиземноморской диеты, поскольку в ней жиры потребляются в виде мононенасыщенных масел. Это было показано в исследовании PREDIMED с использованием оливкового масла первого отжима [136].

#### Рекомендуемое распределение макронутриентов [57]:

*Белки:* 10–20 % общей дневной энергии у пациентов без нефропатии (при наличии нефропатии меньше).

*Насыщенные и трансненасыщенные жирные кислоты:* комбинация < 10 % общей дневной энергии. Меньшее количество (до 8 %) при повышении ХС ЛНП.

*Масла, богатые мононенасыщенными жирными кислотами:* полезные источники жиров, они могут составлять 10–20 % общей энергии при условии, что общее количество жира не превышает 35 %.

*Полиненасыщенные жирные кислоты:* до 10 % общей дневной энергии.

*Общее количество жира* не должно превышать 35 %. При избыточной массе тела потребление < 30 % жира способствует снижению веса. Рекомендуется потреблять 2–3 порции жирной

рыбы в неделю или растительные источники n-3 жирных кислот (рапсовое, соевое масло; орехи и некоторые зеленолистные овощи). Ежедневное количество холестерина не должно превышать 300 мг или меньше, если повышен уровень ХС ЛНП. Потребление трансжирных кислот необходимо снизить до минимума, в том числе до нуля — искусственного происхождения, и менее 1 % дневной энергии — растительного.

*Углеводы* могут составлять 45–60 % общей дневной энергии. Особенности обмена веществ предполагают, что наиболее подходящее количество для страдающих СД находится в этом диапазоне. Оснований для очень низкоуглеводной диеты при СД нет. Количества, источники и распределение углеводов должны обеспечивать долгосрочный контроль нормогликемии. У лиц, получающих лечение инсулином или пероральными средствами, доза и время использования препарата должны соответствовать количеству и природе потребляемых углеводов. Если количество углеводов находится на верхней границе рекомендуемого диапазона, важно обращать внимание на продукты, богатые пищевыми волокнами и с низким гликемическим индексом.

*Овощи, бобы, фрукты и цельнозерновые хлопья* должны быть включены в диету.

Пищевые волокна должны потребляться в количестве более 40 г в день (или 20 г на 1000 ккал в день), из которых половина должна быть в виде растворимых. Дневное потребление 5 и более порций богатых волокнами овощей и недельное 4 и более порций бобов покрывает потребности в пищевых волокнах. Применяемые крупы должны быть цельнозерновыми и богатыми волокнами.

*Потребление алкоголя* в умеренных количествах, не превышающих два бокала или 20 г в день для мужчин и один бокал или 10 г в день для женщин [89], как показано, снижает риск ССЗ, если сравнивать с абсолютно непьющими или злоупотребляющими, как у лиц с СД, так и без него [137]. Чрезмерное потребление связано с гипертриглицеридемией и гипертензией [89].

*Кофе* связан с уменьшением риска ССЗ у лиц с СД при потреблении более 4 чашек в день [138], но важно отметить, что нефilterованный сваренный кофе повышает уровень ХС ЛНП и его следует избегать [139].

### 6.1.2. Физическая активность

Физическая активность важна в предотвращении развития СД2Т у лиц с НТГ и для контроля гликемии и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений [140, 141]. Аэробные и силовые тренировки улучшают работу инсулина и уро-

**Таблиця 7.** Стратегія «пяти С» для відмови від куріння

Спрашувати:	систематически інтересуватися статусом куріння при кожній можливості
Советувати:	постійно настраивати всіх курильщиків проти куріння
Сопоставлять:	оцінити ступінь залежності пацієнта і його готовність кинути
Способствовать:	участвовать в розробці стратегії відмови, включаючи встановлення точної дати повного відмови, рекомендації по поведінку і фармакологічеської підтримці
Совершенствовать:	після повного відмови продовжувати спостерігати по розписанню

**Таблиця 8.** Контроль глікемії при діабеті

Рекомендації	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Ссылки <sup>с</sup>
Необходимо последовательно бороться с курением при СД и НТГ	I	A	148
Для предотвращения СД 2 типа и НТГ общее количество жира в сутки было ниже 35 %, насыщенного жира < 10 %, мононенасыщенных жирных кислот > 10 % общей энергии	I	A	57, 129, 132, 134
Рекомендуется прием пищевых волокон более 40 г в день (или 20 г на 1000 ккал/день)	I	A	57, 129, 132, 134
Для снижения избыточного веса может рекомендоваться любая диета с уменьшенным потреблением энергии	I	B	129, 132
Для снижения риска ССЗ применение витаминов и микронутриентов при СД не рекомендуется	III	B	129, 135
Умеренная или интенсивная физическая активность > 150 мин в неделю рекомендуется для контроля и профилактики СД, а также ССЗ при СД	I	A	141, 142
Для контроля и предотвращения СД 2 типа рекомендуются и аэробные, и силовые тренировки, но лучше — их комбинация	I	A	144

Примечание. <sup>а</sup>Класс рекомендацій; <sup>б</sup>уровень доказательности; <sup>с</sup>ссылки, підтримуючі рівень доказательности; СД — сахарний діабет, НТГ — порушення толерантності к глюкозі, ССЗ — серцево-судинні захворювання.

вень глюкози, ліпідів плазми, артеріального тиску (АД) і знижують серцево-судинний ризик [142]. Регулярні вправи повинні бути обов'язковими.

Небагато відомо про те, яким шляхом краще всього підвищувати фізичну активність у пацієнтів; однак, дані ряду РКІ підтримують необхідність стимулювання її працівниками здоров'я [143–145]. Систематическі огляди [143, 144] показали, що структуровані аеробні вправи або силові тренувки знижували рівень HbA<sub>1c</sub> приблизно на 0,6 % при СД2Т. Оскільки зниження HbA<sub>1c</sub> асоційовано з зниженням частоти серцево-судинних подій і вираженістю мікросудинних ускладнень [146], довгочасні режими тренувки, ведучі до покращення контролю глікемії, можуть сприяти скороченню судинних ускладнень. Комбінація аеробних і силових тренувок надає більш виражений ефект на HbA<sub>1c</sub>, ніж те або інші окремо [147]. В недавньому мета-аналізі 23 досліджень було показано, що структуровані тренувки асоційовані зі зниженням HbA<sub>1c</sub> на 0,7 % порівняно з контролем [143]. Тренувки тривалістю більш 150 хв в тиждень давали 0,9 % зниження HbA<sub>1c</sub>, а менше 150 хв в тиждень — 0,4 %. В цілому, модифікація фізичної активності оказувалась успішною для зниження HbA<sub>1c</sub> тільки якщо поєднувалась з дієтою [147].

### 6.1.3. Курение

Курение повышает риск СД2Т [148], ССЗ и преждевременной смерти [149], и должно быть исключено. Отказ от курения снижает риск ССЗ [150]. Лицам с СД, курящим в настоящее время, необходимо предоставить консультацию по программе отказа от курения, включая фармакологическую поддержку бупропионом или варениклином, при необходимости. Детальная инструкция по отказу от курения должна базироваться на принципе «пяти А» (табл. 7 — адаптировано как «пять С»), как указано в Европейских объединенных рекомендациях по профилактике 2012 года [89].

### 6.1.4. Пробелы в знаниях

- Варианти образу життя, впливаючі на ризик ССЗ серед осіб з СД, постійно змінюються і повинні відслідковуватися.
- Ризик серцево-судинних ускладнень, зв'язаний з ростом захворюваності СД молоді ввиду нездорового образу життя, остається невідомим.
- Невідомо, знижується чи ризик ССЗ при досягненні ремісії СД2Т після бариатричеської хірургії.

### 6.1.5. Рекомендації по модифікації образу життя при діабеті

См. табл. 8.

## 6.2. Контроль глюкози

РКИ предоставляют убедительные доказательства того, что микрососудистые осложнения СД снижаются при тщательном контроле гликемии [151–153], что приводит к небольшому, но все-таки значимому влиянию на ССЗ, которое становится отчетливым спустя многие годы [154, 155].

Тем не менее, интенсивный контроль гликемии, комбинированный с эффективным контролем АД и липидемии, показал довольно быстрое положительное влияние на частоту сердечно-сосудистых событий [156].

### 6.2.1. Микрососудистые заболевания (ретинопатия, нефропатия и нейропатия)

Интенсивное снижение глюкозы, нацеленное на уровни  $HbA_{1c}$  6,0–7,0 % [157], жестко ассоциировано со снижением частоты и тяжести микрососудистых осложнений. Это относится как к СД1Т, так и СД2Т, хотя исходы не так очевидны для СД2Т с уже развившимися осложнениями, при которых «слишком многое необходимо лечить» [158–162]. Данные исследования контроля и осложнений диабета (DCCT) и UKPDS показали постоянную взаимосвязь между повышением  $HbA_{1c}$  и микрососудистыми осложнениями, без отчетливого порогового уровня [146, 163]. В DCCT понижение  $HbA_{1c}$  более чем на 2 % существенно уменьшало риск развития и прогрессирования ретинопатии и нефропатии [151], хотя абсолютное снижение было низким на уровнях  $HbA_{1c} < 7,5$  %. UKPDS показало сходную взаимосвязь у лиц с СД2Т [146, 152].

### 6.2.2. Макрососудистые заболевания (церебральных, коронарных и периферических артерий)

Несмотря на то, что существует сильная взаимосвязь между гликемией и микрососудистыми заболеваниями, ситуация относительно макрососудистых расстройств менее ясна. Гипергликемия при нормальном повышенном уровне с минимальным повышением  $HbA_{1c}$  [164, 165] линейно связана с увеличенным сердечно-сосудистым риском. Тем не менее, эффекты нормализации гликемии в отношении сердечно-сосудистого риска остаются недостаточно изученными, а недавние РКИ не предоставили исчерпывающих данных для прояснения данного вопроса [159–162]. Причины этого включают в себя наличие коморбидностей при длительно протекающем СД2Т и вообще формирование инсулинорезистентности комплексного фенотипа высокого риска (см. также разд. 4).

### 6.2.3. Среднесрочные эффекты контроля гликемии

**Исследование ACCORD** (действия по контролю сердечно-сосудистого риска при диабете). Всего был включен 10251 участник с СД2Т и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Рандомизация производилась в группу достижения хорошего контроля гликемии с целевым  $HbA_{1c}$  6,4 % либо в группу стандартного контроля с  $HbA_{1c}$  7,5 % [159]. После периода наблюдения (в среднем 3,5 года) исследование было прекращено в связи с более высокой смертностью в группе интенсивного лечения (14/1000 против 11/1000 смертей в год) и было обусловлено многочисленными сердечно-сосудистыми факторами риска; причины смерти, в основном, были сердечно-сосудистые. Как ожидалось, в интенсивной группе была более высокая частота гипергликемии, хотя роль гипогликемии по отношению к ССЗ по-прежнему недостаточно ясна. Дальнейший анализ показал, что более высокая смертность может объясняться колебаниями уровня глюкозы, а также неспособностью добиться адекватного контроля глюкозы в соответствии с целью, несмотря на агрессивное, в целом, сахароснижающее лечение [166]. Недавние данные по расширенному наблюдению в ACCORD не поддержали гипотезу о том, что тяжелая гипогликемия связана с более высокой смертностью [167].

**Исследование ADVANCE** (действия при диабете и сосудистых заболеваниях: контролируемая оценка модифицированного высвобождения претеракса и диамикрона). Было рандомизировано 11 140 участников с СД2Т высокого риска в группы интенсивной или стандартной сахароснижающей терапии [160]. В группе интенсивной терапии был достигнут уровень  $HbA_{1c}$  6,5 %, в группе стандартной терапии — 7,3 %. Первичные конечные точки (большие микро- и макрососудистые осложнения) достигались реже в группе интенсивной терапии (ОР 0,90; 95 % ДИ 0,82–0,98) благодаря снижению частоты нефропатии. Интенсивный контроль гликемии не оказал влияния на макрососудистый компонент первичных конечных точек (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,84–1,06). В отличие от ACCORD, не было увеличения смертности (ОР 0,93; 95 % ДИ 0,83–1,06), несмотря на сходное уменьшение уровня  $HbA_{1c}$ . В ADVANCE тяжелая гипогликемия встречалась реже на 2/3 в сравнении с той же ветвью лечения ACCORD, а снижение  $HbA_{1c}$  до целевого достигалось медленнее. Кроме того, исходный сердечно-сосудистый риск в этих исследованиях был разным: с более высокой частотой событий в контрольной группе ADVANCE.



**Исследование VADT** (воздействие на диабет у ветеранов). В этом протоколе 1791 человек с СД2Т был рандомизирован в группу интенсивного или стандартного контроля гликемии с целевым  $HbA_{1c}$  6,9 и 8,4 % соответственно [161]. Значимого снижения первичной комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки в группе интенсивного лечения не было (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,74–1,05).

**Исследование ORIGIN** (уменьшение частоты исходов при терапии гларгином). Было рандомизировано 12537 человек (средний возраст 63,5 лет) с высоким сердечно-сосудистым риском и СД2Т, НТГ или повышенной глюкозой плазмы натощак. Больные получали инсулин гларгин (с целевым уровнем глюкозы натощак 5,3 ммоль/л) или стандартную терапию. После периода наблюдения в среднем 6,2 года частота сердечно-сосудистых исходов была одинаковой в обеих группах. Частота тяжелой гипогликемии была, соответственно, 1,00 против 0,31 на 100 человеко-лет. Средняя масса тела повысилась на 1,6 кг в группе гларгина и понизилась на 0,5 кг в группе стандартного лечения. Ассоциации с развитием рака у инсулина гларгина выявлено не было [168].

**Заключение.** Мета-анализ сердечно-сосудистых исходов, основанный на протоколах VADT, ACCORD и ADVANCE, позволил предположить, что снижение  $HbA_{1c}$  на  $\approx 1$  % ассоциировано с относительным снижением риска на 15 % в отношении нефатального ИМ, но без преимуществ в отношении инсульта и общей смертности [169]. Тем не менее, пациенты с недавним СД2Т, с исходно меньшим  $HbA_{1c}$  и без анамнеза сердечно-сосудистой патологии, как оказалось, получали больше преимуществ от более интенсивных режимов нормализации глюкозы. Эта интерпретация поддерживается ORIGIN, которое не продемонстрировало преимуществ или опасностей раннего начала инсулинотерапии в отношении сердечно-сосудистых конечных точек, даже хотя инсулин гларгин был связан с более частой гипогликемией. Это поддерживает суждение о том, что интенсивный контроль гликемии должен осуществляться только индивидуализировано, в частности с учетом возраста, длительности СД2Т и анамнеза ССЗ.

#### **6.2.4. Долгосрочные эффекты контроля гликемии**

**Исследования DCCT и EDIC** (Осложнения диабета и контроль). В DCCT частота сердечно-сосудистых событий не была значимо связана с интенсивностью инсулинотерапии [151]. После окончания исследования 93 % когорты продол-

жали наблюдаться еще 11 лет в рамках EDIC, в течение которых различия по  $HbA_{1c}$  исчезли [154]. В течение общего 17-летнего наблюдения риск любого сердечно-сосудистого события был уменьшен в группе интенсивного лечения на 42 % (9–63 %,  $p < 0,01$ ).

**Исследование UKPDS** (Британское проспективное исследование диабета). Хотя уменьшение частоты микрососудистых осложнений было очевидно, частота инфаркта миокарда снизилась всего на 16 % ( $p = 0,052$ ). В расширенной фазе исследования снижение риска ИМ оставалось на уровне 15 %, что становилось значимым вместе с ростом числа наблюдений. Более того, благоприятные эффекты сохранялись и в отношении всех других связанных с СД конечных точек; смертность от ИМ и других причин снизилась на 13 % [155]. Нужно отметить, что это исследование проводилось в то время, когда эффективность липидоснижающей и антигипертензивной терапии была ниже, чем сегодня, в основном из-за отсутствия современных эффективных препаратов. То есть, UKPDS выполнялось тогда, когда другие важные компоненты многофакторного лечения были менее эффективны. Можно предположить, что в то время отслеживать положительные эффекты непосредственно снижения уровня глюкозы было легче, чем в более поздних исследованиях.

**Заключение.** DCCT и UKPDS показали, что при СД1Т и СД2Т: 1) контроль гликемии важен для предотвращения долгосрочных микрососудистых осложнений; 2) для демонстрации такого эффекта нужен очень долгий период наблюдения; 3) важен как можно более ранний контроль глюкозы ввиду эффекта «метаболической памяти».

#### **6.2.5. Цели гликемии**

Цель по уровню  $HbA_{1c}$  — достижение  $< 7,0$  % — считается общепризнанной для минимизации микрососудистых осложнений [151–153, 155, 159]. Доказательная база по целям  $HbA_{1c}$  в отношении макрососудистых осложнений менее убедительна, отчасти ввиду сложностей, окружающих хроническую прогрессирующую природу СД и эффекты метаболической памяти [153, 155, 169]. Соглашение достигнуто в отношении  $HbA_{1c} \leq 7$  %, но с оговоркой, что нужно учитывать индивидуальные особенности пациента. В идеале, наиболее жесткий контроль должен достигаться у молодых людей, в начале заболевания, без явной сопутствующей патологии. Глюкоза плазмы натощак должна быть ниже 7,2 ммоль/л, а постпрандиальная ниже 9–10 ммоль/л на индивидуальной основе. Успешная сахаросни-

жающая терапия требует самостоятельного контроля глюкозы крови, особенно при инсулинзависимом СД [170]. В то время как нормогликемия является предметом обсуждения, постпрандиальная гликемия требует внимания наряду с гликемией натощак. Хотя постпрандиальная гликемия ассоциирована с увеличенной частотой сердечно-сосудистых событий (см. разд. 3.4), остается неясным, учитываются ли преимущества в отношении сердечно-сосудистых исходов в стратегиях достижения постпрандиальной гликемии [171–174].

Более жесткие целевые рамки (например,  $HbA_{1c}$  6,0–6,5 %) могут быть применимы у некоторого числа пациентов с недлительно протекающим СД, долгой ожидаемой продолжительностью жизни и без существенных ССЗ, если они могут быть достигнуты без гипогликемии и других побочных явлений. Как обсуждалось выше, накопленные результаты исследований СД2Т предполагают, что никто не получает пользы от агрессивного контроля гликемии. Поэтому важно индивидуализировать стратегии лечения [126].

### 6.2.6. Глюкозоснижающие препараты

Выбор фармацевтического препарата, используемые комбинации и потенциальные побочные эффекты зависят от механизма действия препарата. Выбор его, условия применения и роль комбинированной терапии выходят за пределы данных Рекомендаций и тщательно рассматриваются в рекомендациях Американской и Европейской ассоциаций диабета [126]. Кратко препараты для контроля гликемии можно разделить на три группы: 1) инсулин и его модификаторы (инсулин, сульфонилмочевина, меглитини, агонисты рецептора GLP-1 подобного глюкагону, ингибиторы дипептилпептидазы-4 [DPP-4]); 2) повышающие чувствительность к инсулину (метформин, пиоглитазон); 3) ингибиторы всасывания глюкозы (ингибиторы альфа-гликозидазы и натрий-глюкоза контранспортера-2). Препараты сульфонилмочевины, меглитиниды и миметики инкретина (агонисты GLP-1 и ингибиторы DPP-4) действуют путем стимуляции панкреатических бета-клеток, увеличивая эндогенную секрецию инсулина. Агонисты рецептора GLP-1 и ингибиторы DPP-4, кроме того, имеют дополнительные эффекты в желудочно-кишечном тракте и головном мозге, что оказывает влияние на чувство насыщения (ингибиторы DPP-4 нейтральны в отношении массы тела, агонисты рецепторов GLP-1 способствуют похудению), хотя возможна тошнота, которая развивается у 20 % пациентов в течение 4–6 нед после начала терапии. Пиоглитазон — это агонист

PPAR $\gamma$  с эффектом пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора альфа (PPAR $\alpha$ ), который снижает глюкозу путем подавления резистентности к инсулину, тогда как метформин — это бигуанид, достигающий тех же эффектов за счет активации АМФ-киназы. Оба препарата имеют тенденцию к снижению потребности в инсулине при инсулинзависимом СД2Т и, как было показано в исследовании PROactive, применение пиоглитазона было ассоциировано с длительно сохранявшимся уменьшением потребности в инсулине [175]. Акарбоза снижает абсорбцию глюкозы в ЖКТ, а ингибиторы SGLT2 снижают абсорбцию глюкозы в извитых канальцах почек. Ожидаемое снижение  $HbA_{1c}$  при применении каждого из пероральных препаратов или подкожного введения агонистов GLP-1 в качестве монотерапии находится в интервале 0,5–1,0 %, хотя и зависит от длительности СД и других индивидуальных факторов. Тройная терапия — метформин плюс два препарата на выбор из пиоглитазона, сульфонилмочевины, миметиков инкретина, меглитинида и ингибиторов абсорбции глюкозы — повсеместно рекомендуется при прогрессировании заболевания.

При СД1Т интенсивная сахароснижающая терапия в форме базально-болюсного введения при помощи многократных инъекций или инсулиновых дозаторов является «золотым стандартом» [151]. При СД2Т метформин — препарат первой линии, особенно при ожирении [126]. Основной проблемой при использовании метформина был риск лактацидоза, особенно при нарушении функции почек или заболеваниях печени. В ряде обзоров данных исследований с тем или иным набором пациентов лактацидоз не встречается слишком часто [176]. Тем не менее, метформин не рекомендуется при расчетной СКФ меньше 50 мл/мин [177]. По-прежнему нет согласия в отношении этой величины, она считается чрезмерно высокой. Рекомендации Британского национального института клинической эффективности более свободные: разрешение использовать метформин до СКФ 30 мл/мин с уменьшением дозы, начиная с 45 мл/мин [127].

Чтобы достичь целевых показателей гликемии, применение комбинации снижающих уровень сахара препаратов рекомендуется вскоре после установки диагноза. Ранняя агрессивная терапия, похоже, играет роль в снижении сердечно-сосудистых исходов, однако пока не исследована в проспективных протоколах.

**Сердечно-сосудистая безопасность сахароснижающих средств** (табл. 9). Вопросы стали появляться с того момента, как возникло сомнение, безопасен ли розиглитазон, особенно в

Таблиця 9. Варіанти фармакологічного лікування СД2Т

Клас препаратів	Ефект	Зміна ваги	Гіпоглікемія (монотерапія)	Коментарії
Метформін	Чувствителісність к інсуліну	Нет/потеря	Нет	Побочні ефекти ЖКТ, лактат-ацидоз, зниження СКФ, гіпоксія, дегідратація
Сульфоніл-мочевина	Повищення рівня інсуліна	Повищення	Да	Алергія, ризик гіпоглікемії і набору ваги
Меглітиніди	Повищення рівня інсуліна	Повищення	Да	Часте дозування, ризик гіпоглікемії
Інгібітори альфа-глюкозидази	Інгібітор абсорбції глюкози	Нет	Нет	Побочні ефекти ЖКТ, часте дозування
Піоглітазон	Повищення чувствителісності к інсуліну	Повищення	Нет	СН, отеки, переломи, рак мочевого пузіря (?)
Агоніст GLP-1	Повищення рівня інсуліна	Сниження	Нет	Побочні ефекти ЖКТ, панкреатит, ін'єкції
Інгібітор DPP-4	Повищення рівня інсуліна	Нет	Нет	Панкреатит
Інсулін	Повищення рівня інсуліна	Повищення	Да	Ін'єкції, ризик набору ваги і гіпоглікемії
Інгібітори SGLT2	Блок реабсорбції глюкози в проксимальном ізвитом канальце	Сниження	Нет	Інфекції мочевиводящих путей

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; СД2Т — сахарный диабет 2 типа; СН — сердечная недостаточность.

комбінації, в отношении сердечно-сосудистой патології [178]. 10-літнє спостереження після завершення UKPDS відкрило, що у пацієнтів, отримувалих лікування сульфонілмочевиною і інсуліном, існує зниження ризику в отношении ІМ до 0,85 (95 % ДІ 0,74–0,97;  $p = 0,01$ ) і в отношении смерті до 0,87 (95 % ДІ 0,79–0,96;  $p < 0,007$ ) [153, 155]. Рекомендоване зниження ризиків по метформіну для пацієнтів з надмірною масою тіла було 0,67 (95 % ДІ 0,51–0,89;  $p = 0,005$ ) і 0,73 (95 % ДІ 0,59–0,89;  $p = 0,002$ ). Хоча в UKPDS було показано, що метформін має переваги в отношении сердечно-сосудистих ісходів (що привело к признанию цього препарату средством первой линии при ожирении и СД2Т), важно отметить, в целом, недостаточную доказательную базу такого мнения. Существует также предположение, что при сочетании с сульфонілмочевиною возможно развитие тяжелых последствий, которые внесут вклад и в заболеваемость, и в смертность. Тем не менее, результаты данного мета-анализа также предполагают преимущества длительного лечения у более молодых пациентов [179]. Піоглітазон уменьшал частоту вторичной конечной точки по общей смертности, фатальному ІМ и инсульту в исследовании PROactive (ОР 0,84; 95 % ДІ 0,72–0,98;  $p = 0,027$ ) у больных СД2Т и высоким риском макрососудистых осложнений [175]. Поскольку первичные исходы в исследовании PROactive не достигли статистической значимости, интерпретация этих

результатов остается неуверенной. Использование пиоглитазона связано с задержкой жидкости ввиду вторичных влияний на почки, что ведет к отекам и ухудшению функционального класса СН у предрасположенных лиц. Терапия диуретиками для уменьшения такого влияния возможна. В исследовании STOP-NIDDM акарбоза, применяемая у пациентов с НТГ, снижала количество сердечно-сосудистых событий, включая смертность от ССЗ [172]. Меглітинід формально не исследовался при СД2Т, но у пациентов высокого риска с НТГ натеглінід не снижал ни фатальные, ни нефатальные сердечно-сосудистые события [180]. Нет также данных РКИ по исходам в отношении препаратов агонистов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторов DPP-4 или ингибиторов SGLT-2, однако в настоящее время крупные проспективные исследования с учетом сердечно-сосудистых исходов этих препаратов ведутся.

### 6.2.7. Важные уточнения

**Гіпоглікемія.** Інтенсивне зниження глюкози підвищує частоту виникнення тяжкої гіпоглікемії трьох-чотирьохкратно и при СД1Т, и при СД2Т [151, 162]. Нарушення ощущення гіпоглікемії посилюється з теченням СД и является важным фактором развития эпизодов гіпоглікемії, що должно быть учтено при назначении терапии [181]. В дополнение к краткосрочным рискам нарушений ритма сердца и сердечно-сосудистым событиям, долгосрочный

Таблиця 10. Контроль глікемії при діабеті

Рекомендації	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Ссылки <sup>с</sup>
Рекомендується, чтобы снижение глюкозы проводилось индивидуализировано, с учетом длительности СД, коморбидности и возраста	I	C	—
Рекомендується применять жесткий контроль глюкозы с целевым HbA <sub>1c</sub> , близким к норме (< 7,0 %) для снижения микрососудистых осложнений при СД обоих типов	I	A	151—153, 155, 159
Цель HbA <sub>1c</sub> ниже 7,0 % должна рассматриваться для предотвращения ССЗ при обоих типах СД	IIa	C	—
Режим базального болюсного введения инсулина, сочетаемый с частым контролем глікемії, рекомендується для оптимізованого контролю глюкози при СД 1 типу	I	A	151, 154
Метформин следует считать терапией первой линии у больных СД 2 типа после оценки функции почек	IIa	B	153

Примечание. <sup>а</sup>Класс рекомендацій; <sup>б</sup>уровень доказательности; <sup>с</sup>ссылки, поддерживающие уровень доказательности; СД — сахарный диабет; HbA<sub>1c</sub> — гликозилированный гемоглобин; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

период включает риски деменции и когнитивной дисфункции [182, 183]. Исходы исследований по снижению глюкозы поставили вопрос о том, является ли гипогликемия серьезным фактором риска ИМ при СД. Frier и соавт. [182] проработали эту проблему, представив доказательства целого ряда неблагоприятных действий гипогликемии на сердечно-сосудистую систему, в частности при наличии автономной нейропатии. Инсулин, меглитиниды и сульфонилмочевина частично ассоциированы с гипогликемией при диабете обоих типов. Внимание необходимо уделять способам избежать этого состояния, достигая глікеміческих целей индивидуализацией подходов.

**Снижающие глюкозу препараты при хронической болезни почек.** Примерно 25 % лиц с СД2Т имеют ХБП 3—4 стадии (СКФ < 50 мл/мин). Не считая повышенного сердечно-сосудистого риска, связанного с этим состоянием, использование сахароснижающих препаратов должно быть модифицировано, как потому, что препарат противопоказан при ХБП, так и в связи с необходимостью изменения дозировки [184]. Метформин, акарбоза и большинство препаратов сульфонилмочевины следует избегать при ХБП 3—4 стадии, тогда как терапия инсулином и пиоглитазоном могут использоваться вместо них. Ингибиторы DPP-4 требуют изменения дозы с прогрессированием ХБП, за исключением линаглиптина, который хорошо переносится в данных условиях. Ингибиторы SGLT2 не исследовались при ХБП.

**Пожилые пациенты.** У пожилых людей нередко имеется высокая степень развития атеросклероза, снижена функция почек и большое число сопутствующих заболеваний. Ожидаемая продолжительность жизни у них невысока, особенно при наличии ряда осложненных состояний. Глікеміческие цели для пожилых людей с давно протекающим и достаточно осложненным диабетом не должны быть столь амбициозны, чем

для молодых, более здоровых, людей. Если более низкие уровни не могут быть достигнуты простыми вмешательствами, рекомендуемый HbA<sub>1c</sub> составляет < 7,5—8,0 %, с некоторым повышением вместе с возрастом и сложностями самообслуживания, когнитивными, психологическими и экономическими проблемами, недостаточной поддержкой со стороны [126].

**Индивидуализированная помощь.** Влияния на качество жизни, нежелательные эффекты полипрагмазии и низкая приверженность интенсивному сахароснижающему режиму должны быть тщательно рассмотрены для каждого пациента с СД (см. разд. 9). С позиции общественного здоровья, даже минимальное снижение среднего уровня глікемії может оказаться весьма благоприятным. Но с другой стороны, интенсифицированное влияние на глюкозу может повлиять негативно и привести к вреду для здоровья. Каждый пациент должен быть настроен на нахождение лучшего компромисса между контролем глюкозы и сосудистым риском, и если интенсифицированная терапия назначается, пациентам нужно объяснять возможные риски и ожидаемые преимущества.

### 6.2.8. Проблемы в знании

- Долгосрочные исходы ССЗ для большинства сахароснижающих стратегий не известны.
- Влияние полипрагмазии на качество жизни, оптимальный выбор терапии для пациентов с СД и сопутствующей патологией, особенно пожилых, малоизвестно.
- Уровень глікемії (ПГ натощак, 2ч-ГП, HbA<sub>1c</sub>), при котором сердечно-сосудистая система находится в благоприятных условиях, не известен, поскольку не было исследований с данным конкретным вопросом.

### 6.2.9. Рекомендации по контролю глікемії при діабеті

См. табл. 10.



### 6.3. Артериальное давление

Распространенность АГ среди больных СД1Т выше, чем в среднем в популяции (до 49 %, по DCCT/EDIC) [185, 186], и более чем 60 % пациентов с установленным СД2Т имеют АГ [187]. Согласно современным патофизиологическим представлениям это связано с: 1) гиперинсулинемией, ведущей к усиленной реабсорбции натрия; 2) повышенным тонусом симпатической системы; 3) повышенной активностью РААС [188]. Ожирение, возраст и наличие болезней почек способствуют развитию АГ. СД и АГ — оба являются факторами риска ССЗ. Тогда как СД2Т повышает сердечно-сосудистый риск у мужчин в два раза, а у женщин — в три раза, наличие АГ дополнительно увеличивает риск четырехкратно у лиц с СД [189, 190]. Хотя стратегии лечения разработаны и доступны, следует помнить, что лечение повышенного АД должно быть индивидуализированным. К примеру, множественная коморбидность, возраст, лекарственные взаимодействия и способствующий сосудистой патологии фенотип, могут повлиять на терапевтические подходы и цели.

#### 6.3.1. Цели лечения

Рекомендуемый при СД уровень АД пока не утвержден. В целом, для всех пациентов должны быть приняты меры по снижению АД, поскольку в этом случае существенно снижается степень сердечно-сосудистого риска. РКИ при СД2Т показали положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы понижения АД, как минимум, ниже 140/85 мм рт. ст. [191–194]. Исследование гипертензии HOT показало, что риск снижается, если цель диастолического АД ниже 80 мм рт. ст. [195]. Тем не менее, среднее АД в этой группе было по-прежнему выше 80 мм рт. ст., так как систолическое было выше 144 мм рт. ст. По данным UKPDS, «жесткий» контроль (среднее АД 144/82) по сравнению с «менее жестким» (среднее АД 154/87) уменьшал частоту сердечно-сосудистых событий на 24 %. В post-hoc наблюдательном анализе этого протокола связанная с СД коморбидность снизилась на 15 % на каждые 10 мм снижения АД вплоть до 120 мм рт. ст. без какого-либо явного порога [196]. В более свежем исследовании ACCORD более 4700 пациентов были подвержены интенсивному (достижение среднего АД 119 мм) или стандартному лечению (среднее АД 134 мм) в течение в среднем 4,7 лет наблюдения. Относительное снижение частоты конечных точек (нефатального ИМ, нефатального инсульта или сердечно-сосудистой смерти) в группе интенсивного лечения не достигло статистической значимости [192]. Среднее количес-

тво гипотензивных препаратов было 3,5 в интенсивной группе и 2,1 — в стандартной. Доля пациентов с серьезными побочными эффектами (например, гипотония или нарушение функции почек) повысилось с 1,3 до 3,3 % в группе интенсивного лечения. Поскольку отношение риск—польза в этом исследовании сместилось в неблагоприятную сторону, данное исследование не поддерживает установку на снижение систолического АД ниже 130 мм рт. ст. Bangalore et al и соавт. [197] провели мета-анализ 13 РКИ с 37 736 пациентами с СД, НТГ или высокой ГП натошак, которые в группе интенсивного лечения имели систолическое АД  $\leq 135$  мм, а в стандартной  $\leq 140$  мм. Более интенсивный контроль был связан с 10 % снижением общей смертности (95 % ДИ 0,83–0,98), снижением инсультов на 17 %, однако повышением серьезных побочных эффектов на 20 %. Систолическое АД  $\leq 130$  мм было связано с более выраженным снижением инсультов, но не влияло на другие сердечно-сосудистые события.

В целом, имеющиеся данные подтверждают целесообразность снижения АД у пациентов с СД до уровня  $< 140/85$  мм рт. ст. Далее следует учитывать, что более выраженное снижение может быть связано с более высоким риском серьезных побочных явлений, особенно у пожилых пациентов с более долгим течением СД2Т. Поэтому риски и польза интенсивного снижения АД должны быть оценены индивидуально.

#### 6.3.2. Организация гипотензивного лечения

**Изменение образа жизни**, включающее ограничение соли и снижение массы тела, является терапевтической базой для всех больных с гипертензией, но оно редко бывает достаточным (см. разд. 6.1).

**Фармакологическое лечение** было изучено всего в нескольких РКИ, сравнивавших сердечно-сосудистые исходы при применении снижающих АД средств специально у больных СД [191, 198, 199]. Но ряд РКИ имел довольно крупные группы больных СД, что давало возможность анализировать специфические для этих пациентов параметры [200–207]. Похоже, что блокирование ренин-ангиотензиновой системы (РААС) с использованием ингибиторов АПФ (иАПФ) или альфа-антагонистов рецепторов альдостерона (АРА) имеет особое значение, особенно при лечении больных СД с высоким сердечно-сосудистым риском [200, 201, 205–207]. Доказательства имеются и в пользу иАПФ по сравнению с антагонистами кальциевых каналов в качестве начальной терапии, когда важной целью

становится предотвратить или отсрочить появление микроальбуминурии у больных с гипертензией с СД [208]. Двойная блокада РААС комбинацией иАПФ и АРА не показала каких-либо преимуществ в исследовании телмисартана ONTARGET, но была связана с большим числом побочных эффектов. В исследовании алискирена у больных СД2Т (ALTITUDE) с учетом сердечно-почечных конечных точек добавление алискирена к блокаде РААС при СД2Т с высоким риском сердечно-сосудистых и почечных событий не приводило к снижению частоты событий, но даже могло быть вредным [209, 210]. Поскольку больные СД имеют склонность к повышенному АД в ночное время, следует обратить внимание на вечернее назначение препаратов, в идеале — после 24-часового мониторинга.

Аспект, в последнее время активно обсуждаемый, — оказывают ли метаболические эффекты антигипертензивных средств влияние на долгосрочный сердечно-сосудистый прогноз. Хорошо известно, что применение тиазидов и бета-блокаторов ассоциировано с повышенным риском развития СД2Т, в сравнении с антагонистами кальция и ингибиторами РААС [211]. Однако неизвестно, имеет ли лечение бета-блокаторами и/или тиазидами пациентов с установленным СД2Т какие-либо значимые метаболические побочные эффекты. По данным UKPDS, контроль гликемии — в отличие от эффективного контроля АД — оказывал сравнительно слабое влияние на сердечно-сосудистые исходы, что означает, возможно, не столь высокую значимость метаболических побочных явлений при лечении АГ у пациентов с СД, хотя бы в отношении микрососудистых осложнений. Поэтому препараты с негативными метаболическими эффектами (особенно, комбинация бета-блокатора и диуретика) не следует рассматривать как терапию первой линии у больных с АГ и метаболическим синдромом. Собственно нормализация АД, похоже, имеет большее значение, нежели минимальные нарушения в метаболическом статусе у пациентов с установленным СД. Недавний мета-анализ подчеркнул приоритет снижения АД над выбором того или иного класса препаратов [212]. В отсутствие сердечно-сосудистой коморбидности бета-блокаторы не являются препаратами первой линии в лечении АГ [205, 206]. Полноценный контроль АД нередко требует назначения ингибитора РААС с блокатором каналов кальция и диуретиком. В исследовании ACCOMPLISH было показано, что антагонист кальциевых каналов амлодипин лучше гидрохлортиазида в комбинации с иАПФ [207]. Среди 6946 пациентов с СД количество

первичных событий было равно 307 в группе, получавшей лечение амлодипином, и 383 — в группе гидрохлортиазида, добавленных к бензеприлу ( $p = 0,003$ ), несмотря на сходное снижение АД в обеих группах.

### 6.3.3. Заключение

Главная цель при лечении АГ у больных СД должна учитывать уровень АД  $< 140/85$  мм рт.ст. Для достижения этой цели большинству больных необходимо назначение гипотензивных препаратов. У пациентов с гипертензией и нефропатией с явной протеинурией возможно рассмотрение уровня систолического АД  $< 130$  мм, если оно хорошо переносится (см. разд. 8). Могут применяться все доступные антигипертензивные средства, но доказательная база требует включения блокатора РААС (иАПФ или АРА) в случае наличия протеинурии. Нужно помнить, что не всегда у больных СД удастся достичь целевых значений АД [213]. Наконец, следует отметить, что в отличие от контроля гликемии и применения статинов [155] для гипертензии нет «эффекта памяти» [194], поэтому в данном случае рекомендуется жесткий контроль и мониторинг с изменением терапии при необходимости.

Эти ключевые выводы в отношении терапии АГ у больных СД находятся в соответствии с пересмотренными Европейскими рекомендациями по гипертензии (2009) [214] и дополненными Рекомендациями по гипертензии 2013 года [215].

### 6.3.4. Пробелы в знании

- Последствия гипотензивной терапии несколькими препаратами у пожилых людей пока недостаточно изучены.
- Доказательная база по эффективности или опасности в отношении микрососудистых осложнений для однокомпонентной и комбинированной гипотензивной терапии недостаточна.
- Понимание роли жесткости артериальной стенки в прогнозировании сердечно-сосудистого риска у больных СД, наряду или отдельно от классических факторов риска, пока недостаточное.
- Целевые значения оптимального АД пока неизвестны.
- Насколько клинически значимы метаболические побочные эффекты бета-блокаторов и диуретиков?

### 6.3.5. Рекомендации по контролю артериального давления при диабете

См. табл. 11.

**Таблиця 11.** Контроль АД при СД

Рекомендації	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Ссылки <sup>с</sup>
Контроль АД при СД рекомендується для зниження ризиків серцево-судинних подій	I	A	189—191, 193—195
Рекомендується пацієнтів з гіпертензією і СД лікувати індивідуалізовано, добиваясь целевого АД < 140/85 мм рт. ст.	I	A	191—193, 195
Рекомендується назначати комбінацію гіпотензивних засобів для досягнення целевого рівня АД	I	A	192—195, 205—207
Блокатор РААС рекомендується для лікування гіпертензії при СД, особливо при наявності протеїнурії або мікроальбумінурії	I	A	200, 205—207
Одновременного назначення двох блокаторів РААС слід уникати	III	B	209, 210

Примечание. <sup>а</sup>Класс рекомендацій; <sup>б</sup>уровень доказательности; <sup>с</sup>ссылки, поддерживающие уровень доказательности; СД — сахарный диабет, АД — артериальное давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

**Таблиця 12.** Характеристики дисліпидемії при СД 2Т

Дисліпидемія — важний фактор ризику ССЗ
Дисліпидемія відображає патологію ліпідів і ліпопротеїдів, включаючи підвищення тощаківих і постпрандіальних тригліцеридів, АпоВ, малих щільних частинок ЛНП, зниження ХС ЛВП і АпоА
Повищення окружності талії і зростання тригліцеридів — простий показник для виявлення пацієнтів з високим ризиком метаболічного синдрому
Примечание. Апо — аполипротеид; ХС — холестерин; ЛНП — липопротеид низкой плотности; ЛВП — липопротеид высокой плотности.

## 6.4. Дисліпидемія

### 6.4.1. Патологія

У осіб з СД1Т і хорошим контролем глікемії існують серйозні відмінності ліпідного спектра від страждаючих СД2Т. При СД1Т, в основному, нормальний рівень ТГ, а холестерин ЛВП знаходиться в межах норми або трохи підвищений. Це пов'язано з терапією інсуліном, яка активує ліпопротеїназу в жировій тканині і швидкість рециркуляції частинок ЛПОНП. Однак, якісні зміни структури ЛНП і ЛВП можуть призводити в цілому до атерогенного потенціалу.

При СД2Т розвивається цілий ряд порушень ліпідного профілю (табл. 12). Два головних компонента — це помірне збільшення тощаківих і нетощаківих ТГ і холестерина ЛВП. Іншими особливостями є підвищення багатих ТГ ліпопротеїдів, включаючи хиломікрони, залишки ЛПОНП і малі частинки ЛНП.

Ці компоненти не ізольовані, але метаболічно пов'язані. Продукція надлишніх ЛПОНП з підвищеною секрецією ТГ і АпоВ100 веде до утворення малих щільних частинок ЛНП і зниженню холестерина ЛВП. Як ЛПОНП, залишки і частинка ЛНП несуть на собі молекулу АпоВ100. Така дисліпидемія характеризується підвищенням АпоВ в сировотці. Це важливо, оскільки не завжди злоякісна дисліпидемія при СД2Т може бути виявлена при рутинному тестуванні ліпідів, так як ХС ЛНП може знаходитися в нормальному межах і краще діагностується при вимірюванні не-ЛВП-холесте-

рина. Достатньо даних свідчить про те, що дисбаланс між надходженням і виходом ліпідів з печінки призводить до накопичення в ній ліпідів (неалкогольна жировая хвороба печінки). Підвищений потік СЖК має джерелом системну циркуляцію і синтез *de novo*, обумовлений РИ [216, 217]. Тому при СД2Т печіночна РИ і накопичення жиру в печінці призводять до гіперпродукції великих частинок ЛПОНП.

Порушений кліренс ЛПОНП, пов'язаний з підвищеною концентрацією АпоС, веде до більш вираженої гіпертригліцеридемії [218]. Такий подвійний метаболічний дефект вносить основний внесок у розвиток гіпертригліцеридемії при СД2Т. Сучасні дані також дозволяють передположити, що частково навантаження печінки ліпідами при ожирінні може бути пов'язана з патологічним відкликом депо жирової тканини до накопичення СЖК, що веде до ектопічного накопичення жирів і ліпотоксичності, створює основу дисліпидемії при СД і РИ [219].

### 6.4.2. Епідеміологія

Дослідження EUROASPIRE III — Діяння по вторичній профілактиці в Європі дало свідчення про те, що за час, що пройшло з EUROASPIRE II, поширеність підвищеного рівня ТГ і зниженого рівня ХС ЛВП практично удвоїлася внаслідок збільшення хворих з ожирінням і СД2Т. Популяційне дослідження 75048 пацієнтів з СД2Т в межах Національного реєстра діабета в Швеції поз-

волило заключить, что 49 % пациентов не получали гиполипидемические средства. Из тех, кто получал, 55 % имели ТГ < 1,7 ммоль/л и около двух третей нормальный ХС ЛНП [222]. Данные этого исследования также обнаружили, что две трети пациентов, принимающих липидоснижающие средства, достигли уровня ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л [223]. Однако у лиц с анамнезом ССЗ более чем 70 % имели уровень ХС ЛНП > 1,8 ммоль/л. Важно, что применялись только умеренные дозы статинов. Это указывает на необходимость интенсификации терапии и улучшения организации существующего зазора между целями и реальностью лечения.

**Дислипидемия и сосудистый риск при диабете 2 типа.** Богатые данные исследований типа случай—контроль, исследований механизмов, генетики, а также крупных наблюдательных протоколов подтверждают взаимосвязь между повышением богатых триглицеридами частиц, ХС ЛНП и сердечно-сосудистым риском [224, 225]. Данные исследований статинов усиливают убежденность в том, что низкий уровень ЛВП является независимым предиктором риска ССЗ [226, 227]. Данные исследования фенофибрат при диабете FIELD и исследования ACCORD показали, что частота сердечно-сосудистых событий в течение 5-летнего периода наблюдения была существенно выше у лиц с дислипидемией (ХС ЛНП 2,6 ммоль/л, ТГ  $\geq$  2,3 ммоль/л и ЛВП  $\leq$  0,88 ммоль/л) [228, 229]. В FIELD [230] исходными показателями пациентов, обладавшими лучшим прогностическим действием в течение 5-летнего наблюдения, были соотноше-

ния липопротеидов (не-ЛВП/ЛВП ХС и общий ХС/ХС ЛВП). АпоВ — АпоА также имеют отношение к сердечно-сосудистым исходам, но это отношение не имеет преимуществ перед традиционными соотношениями липопротеидов как таковых. Среди собственно концентраций тех или иных липопротеидов, лучше всего сердечно-сосудистые события прогнозировали ХС ЛВП, АпоА, не-ЛВП ХС и АпоВ, однако АпоА и АпоВ не были лучше, чем ХС ЛВП и не-ЛВП. Предиктивная мощность сывороточных ТГ снизилась после статистической коррекции по ХС ЛВП. Такие результаты были неожиданными, поскольку дислипидемия при СД всегда вызывает нарушения липидов, проявляющиеся сразу в АпоА и ЛНП. Данные, правда, находятся в соответствии с результатами исследования ERFC [231], основанного на 68 исследованиях, включавших вместе 302430 участников без анамнеза ССЗ. В этом анализе не-ЛВП ХС и АпоВ имели сходную ассоциацию с ИБС вне зависимости от наличия СД. Исследование ERFC показало, что повышение ЛВП на один интервал стандартного отклонения (0,38 ммоль/л) ассоциируется с 22 % уменьшением риска ИБС. Отношение рисков для не-ЛВП и ЛВП ХС было сходным с тем же, что наблюдалось в отношении АпоВ, АпоА и ХС ЛВП и оказалось полезным методом диагностики и оценки риска, ассоциированного с ростом богатых триглицеридами белков в клинической практике. Использование АпоВ и АпоА — АпоВ целесообразно только в широкой практике и показано при наличии СД2Т.

*Подготовила*

*Эмирита Николаевна Сердобинская-Канивец,*

*к. мед. н., науч. сотр. отдела атеросклероза и ишемической болезни сердца  
ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины»*

*Продолжение следует*

*Список литературы находится в редакции*