

АТЕРОГЕННАЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ. СООБЩЕНИЕ 3: ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ*Константин Викторович Протасов*

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра терапии и кардиологии, зав. – д.м.н., доц. С.Г. Куклин)

Резюме. В третьей части научного обзора представлены и проанализированы результаты крупных контролируемых рандомизированных исследований и положения современных отечественных и международных клинических рекомендаций о возможностях и перспективах лекарственного лечения диабетической дислипидемии.

Ключевые слова: сахарный диабет, атерогенная дислипидемия, статины, фибраты, ниацин, эзетимиб, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA IN DIABETES MELLITUS. PART 3: DRUG THERAPY*K. V. Protasov*

(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

Summary. In the third part of the scientific review the results of large controlled randomized trials and modern national and international clinical recommendations of possibilities and perspectives of diabetic dyslipidemia drug therapy have been presented and analyzed.

Key words: diabetes mellitus, atherogenic dyslipidemia, statins, fibrates, niacin, ezetimibe, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

К основным медикаментозным средствам, воздействующим на обмен липидов, относятся ингибиторы гидрокси-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины), фибраты, никотиновая кислота (ниацин), омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) [1]. Их эффективность по коррекции атерогенной дислипидемии (ДЛП) и профилактике макроангиопатий изучалась и у больных сахарным диабетом (СД).

Статины.

Первичной целью в лечении диабетической ДЛП является снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [18]. К препаратам первой линии для достижения этой цели относят статины, что обусловлено следующими общепризнанными положениями. Во-первых, статины в случаях эффективного снижения ХС ЛПНП до 50% останавливают прогрессирование атеросклероза и даже вызывают его регресс, снижают частоту дестабилизации бляшек. Во-вторых, статины способны снижать риск осложнений и смерти от ССЗ на 25-40%, а общую смертность – на 20-30%. В-третьих, статины уменьшают заболеваемость и смертность не только у больных с атерогенными ДЛП, но и при нормальных показателях липидов крови, что, вероятно, связано с их плеiotропными эффектами. В-четвертых, применение статинов приносит пользу больным СД, по меньшей мере, в такой же степени, как и пациентам без него [6,40].

Влияние различных представителей этого класса на уровень ХС ЛПНП и кардиоваскулярный риск, а также степень изученности при СД неодинаковы. Ниже приводятся литературные данные об эффективности отдельных статинов у больных СД.

Симвастатин. Цель знаменитого и теперь уже классического Скандинавского исследования (4S или The Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994) состояла в оценке общей и сердечно-сосудистой смертности у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и/или страдающих стенокардией напряжения с гиперхолестеринемией. Было рандомизировано 4444 больных на группы симвастатина и плацебо, среди них 202 больных страдали СД. Средняя продолжительность наблюдения составила 5,4 года. Терапия симвастатином в подгруппе СД сопровождалась выраженным снижением частоты основных коронарных событий на 42-55% [34].

В исследовании HPS (Heart Protection Study, 2002) – самом большом контролируемом исследовании по статинам – изучена клиническая эффективность симвастатина в дозе 40 мг/сут. по влиянию на общую и

сердечно-сосудистую смертность у больных высокого риска осложнений атеросклероза. Из 20536 больных, включенных в исследование, у 5963 диагностирован СД 2 типа (СД 2). Среди них у 51% имелась ИБС, у 49% (n=2912) отсутствовали признаки поражения сосудистого русла любой локализации. У больных СД 2 лечение симвастатином способствовало снижению больших коронарных событий на 27%, сердечно-сосудистой смертности и риска нефатального ИМ – на 20 и 37% соответственно, мозгового инсульта на 25%, что сопоставимо с основными результатами HPS. Среди больных СД без признаков атеросклероза риск сосудистых осложнений снизился на 33%. Эффективность симвастатина по снижению кардиоваскулярного риска не зависела от степени контроля гликемии, а также исходного уровня липидов. Этот факт позволил рекомендовать назначение статинов всем больным СД в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или с дополнительными факторами риска развития ССЗ независимо от исходного уровня ХС ЛПНП [23].

Аторвастатин. Эффективность аторвастатина у больных СД и ИБС была продемонстрирована в исследовании GREACE (GREEk Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation study, 2002), включавшем 1600 больных, среди которых в 20% случаев установлен СД 2. Все участники были разделены на две группы: обычного лечения и регулярно получавших аторвастатин в дозе 10-80 мг/сут. (в среднем 24 мг). В подгруппе СД риск первичной конечной точки (нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, реваскуляризация) снизился на 58% [5].

Предположение о том, что интенсивное снижение ХС ЛПНП с помощью статина позволит получить лучший клинический результат при стабильной ИБС, подтвердилось в испытании TNT (Treating to New Targets, 2005). В исследование был включен 1501 больной с СД 2 и ИБС. По прошествии 4,9 лет вмешательства в данной подгруппе лечение аторвастатином в дозе 80 мг/сут. по сравнению с дозой 10 мг/сут. статистически значительно снизило число сердечно-сосудистых событий на 25% [30].

Целью исследования CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, 2004) явилась оценка эффективности статинов для первичной профилактики ССЗ и их осложнений у лиц с СД. В работу было включено 2838 больных СД 2 с исходно нормальным уровнем ХС ЛПНП ($\leq 4,14$ ммоль/л) без заболеваний коронарных, мозговых или периферических сосудов, но с наличием как мини-

мум одного фактора риска (АГ, ретинопатия, микро- или макроальбуминурия, курение). Исследование было прекращено на два года раньше запланированного срока в связи со статистически значимыми преимуществами аторвастатина в дозе 10 мг по сравнению с плацебо: частота развития первого неблагоприятного исхода снизилась на 37%, острых коронарных событий и инсультов – на 48%. Таким образом, CARDS было первым крупным рандомизированным исследованием с участием больных СД 2, продемонстрировавшим эффективность применения статинов для первичной профилактики ИБС при невысоком уровне ХС ЛПНП [11]. Аналогичные результаты получены в подгруппе 2532 больных СД без явных ССЗ, включенных в липидснижающую ветвь исследования Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid-lowering arm (ASCOT-LLA, 2005). Риск развития сердечно-сосудистых событий уменьшился на 23% [38].

В испытании PROVE-IT-TIMI-22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy, 2004) сравнивали эффективность стандартного лечения статинами (правастатином по 40 мг/сут.) и интенсивной терапии (аторвастатин в дозе 80 мг/сут.) у 4162 больных с острым коронарным синдромом, в том числе у 978 больных с СД. В группе интенсивной терапии в течение 24 мес. уровень ХС ЛПНП достигал 1,6 ммоль/л (62 мг/дл), риск кардиоваскулярных событий снизился на 16% по сравнению со стандартной терапией. Явное превосходство аторвастатина отмечалось и в подгруппе больных диабетом [1]. Результаты этого испытания оказали существенное влияние на медицинскую практику. Они послужили важнейшим стимулом к снижению целевого уровня ХС ЛПНП до <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) и увеличению рекомендуемой дозы статина, необходимой для его достижения, у больных очень высокого риска, в том числе и у больных СД [22].

Розувастатин. На сегодняшний день данных о влиянии розувастатина на частоту «твердых» конечных точек у больных СД недостаточно. Опубликованы лишь результаты клинических работ, в которых оценивалась гиполипидемическая эффективность препарата (URANUS, ANDROMEDA, CORALL). Оказалось, что у больных СД прием розувастатина приводил к большему снижению ХС ЛПНП и, соответственно, более частому достижению его целевого уровня, по сравнению с аторвастатином [46]. Следует отметить, что применение 20 мг розувастатина с целью первичной профилактики ССЗ в исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, 2008) сопровождалось более частым (на 27%) развитием новых случаев СД 2, в сравнении с плацебо. Аналогичные последствия выявлены при приеме высоких доз (80 мг) аторвастатина [12,33].

Показания к назначению статинов при СД и критерии преимущественного выбора отдельных представителей этого класса приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Показания к назначению статинов при СД [42]

1. Уровень ХС ЛПНП, превышающий целевые значения
2. Независимо от исходного ХС ЛПНП при наличии:
– явного сердечно-сосудистого заболевания
– возраста ≥40 лет в сочетании с ≥1 СС факторов риска*
– возраста <40 лет в сочетании с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска*
– СД 1 типа с микроальбуминурией и заболеванием почек**

Примечание: * к СС факторам риска при СД относятся АГ, отягощенный семейный анамнез по ИБС, курение, ДЛП, микроальбуминурия, автономная кардиоваскулярная нейропатия (ADA, 2011) [41]; ** - согласно Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена V пересмотра [2].

Из таблицы 2 видно, что оптимальным выбором статина для лечения диабетической ДЛП может явиться аторвастатин.

Таблица 2

Выбор статина в зависимости от клинической ситуации

Вид профилактики	Клиническая ситуация	Статин	Исследования
Первичная профилактика	СД без заболеваний, связанных с атеросклерозом + факторы риска	Аторвастатин Симвастатин	CARDS HPS
Вторичная профилактика, высокий риск	СД + заболевание, связанное с атеросклерозом	Аторвастатин Симвастатин	TNT, GREACE, HPS
Вторичная профилактика, очень высокий риск	СД + острый коронарный синдром	Аторвастатин	PROVE-IT TIMI

Эзетимиб.

Блокирует абсорбцию ХС в эпителии тонкого кишечника, тем самым прерывая энтеропеченочную циркуляцию ХС [32]. В монотерапии не используется, поскольку обладает недостаточным гиполипидемическим эффектом (снижение ХС ЛПНП на 18,5%, отсутствие влияния на уровни триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)). Однако сочетание эзетимиба 10 мг с симвастатином 10 мг приводит к такому же снижению ХС ЛПНП, как и монотерапия симвастатином в дозе 80 мг – на 44%. Кроме того, на комбинации симвастатина с эзетимибом уровень достижения целевого ХС ЛПНП повышался с 15% до 91% [13], что и определило показание для применения эзетимиба – комбинация со статином, если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут при использовании последнего в монотерапии в максимально переносимых дозах [1,14].

Между тем, результаты контролируемых клинических исследований оказались противоречивыми. Два испытания, проводившиеся у больных семейной гиперхолестеринемией (Ezetimibe and simvastatin in hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression – ENHANCE, 2008) и аортальным стенозом (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis – SEAS, 2008), не доказали преимуществ фиксированной комбинации симвастатин 10 мг + эзетимиб 10 мг (инеджи) перед симвастатином в монотерапии [27,35]. В то же время частота комбинированной конечной точки при использовании сочетания симвастатин+эзетимиб у больных почечной недостаточностью статистически значимо снизилась на 17%, по сравнению с плацебо (Study of Heart and Renal Protection – SHARP, 2011). Среди 2094 (23%) больных с СД относительный риск событий статистически значимо снизился на 22%, что, вероятно, является аргументом в пользу применения данной комбинации при тяжелой диабетической нефропатии в сочетании с гиперхолестеринемией [7]. Более точно судить о роли эзетимиба будет возможно после завершения крупного исследования IMPROVE-IT, в котором будет оцениваться влияние комбинации симвастатин+эзетимиб на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных острым коронарным синдромом [8].

После достижения целевых значений ХС ЛПНП вторичной (альтернативной) целью липиднормализующей терапии при СД становится снижение ХС не-ЛПВП, что означает уменьшение до целевого уровня ТГ и увеличение ХС ЛПВП [14]. Наиболее эффективными для достижения этой цели признаны фибраты, ниацин и препараты омега-3 ПНЖК.

Фибраты.

Основное действие фибратов – производных фиброевой кислоты – состоит в снижении ТГ и увеличении уровня антиатерогенных ЛПВП крови, что особенно важно при диабетической ДЛП. Фибраты способны снизить уровень ТГ на 30-50% и повысить уровень ХС ЛПВП на 10-20% [9]. При СД изучалась эффективность фибратов второго поколения – гемфиброзила и безафибрат, а также препарата третьего поколения – фенофибрат.

Гемфиброзил. Целью исследования Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA HIT, 1999) явилась оценка влияния гемфиброзила

на смертность от ИБС и частоту возникновения ИМ. В исследование были включены 2531 мужчина с ИБС, уровнями ХС ЛПВП <1 ммоль/л и ТГ <3,4 ммоль/л. 627 больных страдали СД. Прием гемфиброзила у больных СД сопровождался уменьшением риска нефатального ИМ или смерти от ИБС на 41% и цереброваскулярных событий – на 40% [37]. По данным исследования Helsinki Heart Study (2006) в подгруппе больных с СД 2 без сопутствующей ИБС частота сердечно-сосудистых событий на фоне приема 1200 мг гемфиброзила снизилась на 68% [19]. Таким образом, гемфиброзил продемонстрировал свою эффективность как при первичной, так и при вторичной профилактике макрососудистых осложнений СД.

Безафибрат. В Bezafibrate Infarction Prevention Study (BIP, 2000) изучались сердечно-сосудистые исходы на фоне приема безафибрат. Хотя в целом по группе препарат не оказывал влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность, у больных метаболическим синдромом отмечено снижение относительного риска ИМ на 31% [45].

Фенофибрат. Целью исследования Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS, 2000) являлась оценка динамики коронарного атеросклероза у больных СД 2 под влиянием фенофибрат. DAIS – первое исследование по коррекции ДЛП непосредственно при СД. В исследование были включены 418 больных. Прием препарата в течение трех лет сопровождался ангиографическими подтвержденным замедлением атеросклеротического поражения коронарных артерий в среднем на 40%. При значимых морфологических сдвигах влияние фенофибрат на атерогенные фракции липидов было весьма умеренным. Исследователи DAIS объясняют данный феномен способностью фенофибрат увеличивать размер атерогенных мелких плотных частиц ЛПНП [15].

В 2005 году завершилось испытание FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), в котором оценивалось влияние терапии фенофибратом на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2. 9795 больных СД в возрасте от 50 до 75 лет, не принимавших статины, рандомизировали на две группы: фенофибрат в дозе 200 мг/сут. и плацебо. У подавляющего большинства больных (7664) не обнаружено клинических проявлений ССЗ. Лечение фенофибратом в течение 5 лет сопровождалось статистически незначимым увеличением сердечно-сосудистой смертности на 19%, снижением риска нефатального ИМ (на 24%), существенным уменьшением количества случаев инвазивных вмешательств на коронарных артериях (на 21%) и ампутаций нижних конечностей по поводу диабетической гангрены стопы (на 47%). У больных, принимавших фенофибрат, замедлялось прогрессирование нефропатии, им на 30% реже требовалась операция с применением лазера в связи с ретинопатией, а частота первой лазерной терапии снизилась на 79% [28].

Таким образом, в исследовании FIELD было впервые показано, что фенофибрат, в отличие от статинов, снижает риск микрососудистых осложнений СД 2, но не влияет на смертность. Применение фибрата ассоциировалось с несколько более частым развитием острого панкреатита и эмболией ветвей легочной артерии (0,7 против 1,1%).

Ответ на принципиальный вопрос о дополнительной пользе и безопасности комбинации статин+фибрат, по сравнению с монотерапией статином, был получен в недавно завершившемся исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, 2009). 5518 больных СД 2 были рандомизированы в две группы: первая получала симвастатин и фенофибрат 160 мг, вторая – симвастатин и плацебо. Наблюдение продолжалось в среднем 4,7 года. Частота первичного исхода (фатальное сердечно-сосудистое событие, нефаталь-

ный ИМ или нефатальный инсульт) в группах не различалась. При этом в подгруппе женщин комбинация статин+фибрат даже несколько увеличивала смертность. Единственной категорией больных СД, где сочетанное использование статина и фенофибрат приносило дополнительную пользу, были больные с уровнями ТГ >2,3 ммоль/л и ХС ЛПВП <0,9 ммоль/л [44]. Проведенный в субисследовании ACCORD Eye (2010) анализ течения ретинопатии показал статистически значимое 40% снижение риска ее прогрессирования, что подтвердило результаты испытания FIELD теперь уже на фоне приема комбинации статин+фибрат [10]. Количество случаев увеличения креатинфосфокиназы, аминотрансфераз и креатинина крови при приеме в группах фенофибрат и плацебо не отличалось. Безопасность применения комбинации симвастатин + фенофибрат была доказана и в ряде других, менее крупных по объему выборки работ, например SAFARI (2005) [21]. В то же время комбинация статин+гемфиброзил оказалась гепатотоксичной [25], поэтому противопоказана для использования.

Анализ вышеприведенных данных позволил сделать следующие выводы. Во-первых, фибраты, обладая выраженным гипотриглицеридемическим действием, различаются по эффективности снижения кардиоваскулярного риска, плейотропным эффектам и безопасности при сочетанном использовании со статинами. С учетом данных факторов фенофибрат представляется оптимальным выбором. Во-вторых, у больных СД фибраты не являются гипотриглицеридемическим средством первого ряда и, как правило, не используются в монотерапии. Исключением может быть ситуация с исходно очень высоким уровнем ТГ (5-10 ммоль/л), когда статины в монотерапии неэффективны, но имеется риск развития острого панкреатита [17]. В этом случае следует сразу назначить фибрат или его сочетание с ниацином или омега-3 ПНЖК [42]. В-третьих, комбинация статин+фенофибрат, несмотря на безопасность совместного применения, также не должна рутинно использоваться у всех больных СД 2 с гипертриглицеридемией, особенно у женщин. Показанием к комбинации статина+фенофибрат может явиться сочетание гипертриглицеридемии (>2,3 ммоль/л) и выраженной гипохолестеринемии (<0,9 ммоль/л), в первую очередь, у больных на ранних стадиях диабетической ретинопатии. При уровне ТГ <2,3 ммоль/л фибраты, как правило, не применяются [2], поскольку для достижения цели здесь будет достаточным изменение образа жизни и/или монотерапия статинами. Показания к применению фибратов суммированы в таблице 3.

Таблица 3

Показания к назначению фибратов при СД

Показание	Порядок назначения
Очень высокий уровень ТГ (5-10 ммоль/л)	Как препарат первого выбора в монотерапии или в сочетании с ниацином/омега-3 ПНЖК
ТГ >2,3 в сочетании с ХС ЛПВП <0,9 ммоль/л	Комбинация статин+фенофибрат
ТГ <2,3	Фибрат не назначать

Никотиновая кислота (ниацин).

Никотиновая кислота в суточной дозе не менее 2 г может снизить уровень ЛПНП на 15-18% и ТГ – на 20-40% при повышении ЛПВП на 15-35% [26]. Ниацин наиболее эффективно повышает ЛПВП среди всех липид-нормализующих препаратов.

В то же время препарат ухудшает контроль гликемии, усугубляет инсулинорезистентность и повышает уровень мочевой кислоты, что может существенно ограничить его применение у больных СД 2 [37]. Итоги работ последних лет по изучению эффективности комбинации симвастатин+ниацин (Arterial Disease Multiple Intervention Trial – ADMIT, 2000; HDL-Atherosclerosis Treatment Study – HATS, 2009 и Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol-2 – ARBITER-2, 2010) доказали чрезмер-

ность этих опасений [16,31,43]. При минимальном воздействии на уровень гликемии данная комбинация статистически значимо замедляла прогрессирование коронарного атеросклероза и снижала риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а по влиянию на толщину интима-медиа сонной артерии даже превосходила комбинацию статин+эзетимиб (ARBITER-6, 2009) [47]. В 2009 г. завершены клинические испытания препарата тредиптив, состоящего из двух активных веществ – никотиновой кислоты и ингибитора рецепторов DP1 ларопипранта. Прием тредиптива не сопровождался развитием побочных сосудистых явлений, однако гипергликемический эффект ниацина все же сохранялся [49]. Ответ на вопрос о целесообразности применения ниацина был получен в контролируемом многоцентровом исследовании AIM-HIGH (The Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes, 2011). В нем сравнивалось влияние на сердечно-сосудистый прогноз комбинации симвастатин+ниацин замедленного высвобождения и симвастатина в монотерапии. Среди включенных в исследование пациентов 34% страдали СД, у 81% имелся метаболический синдром. Несмотря на достоверное повышение уровня ХС ЛПВП и снижение ТГ, прием ниацина никак не повлиял на риск развития сердечно-сосудистых исходов, в том числе и у больных СД [4].

СД 2 в настоящее время является относительным противопоказанием к назначению никотиновой кислоты. Ниацин может быть добавлен к статину при необходимости дополнительного снижения ТГ и повышения ХС ЛПВП на фоне достижения целевого ХС ЛПНП [1,2]. Комбинация фибрат + ниацин на сегодняшний день мало изучена и не может быть рекомендована к использованию, за исключением редких случаев крайне высокой гипертриглицеридемии.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Омакор – первый из зарегистрированных в России рецептурный препарат омега-3 ПНЖК. Одна капсула препарата представляет собой концентрат, в 1 г которого содержится 90% омега-3 ПНЖК в виде этиловых эфиров

эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот [24].

Главный гиполипидемический эффект омакора заключается в снижении содержания ТГ, что может принести дополнительную пользу при диабетической ДЛП. Несмотря на доказанное гиполипидемическое действие омега-3 ПНЖК большинство работ последнего десятилетия было посвящено изучению их нелипидных кардиопротективных эффектов [48].

Эффективность омега-3 ПНЖК при СД 2 и предиабете была изучена в исследовании ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention, 2012). Оказалось, что прием 1 г омега-3 ПНЖК в сутки не уменьшал сердечно-сосудистую смертность, хотя и вызывал снижение уровня ТГ [20]. Имеются сведения о выраженном гипотриглицеридемическом действии омега-3 ПНЖК при их сочетании с симвастатином [29]. Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена V пересмотра (2012) предусматривают добавление омега-3 ПНЖК к комбинации статин+фибрат в редких случаях стойкой гипертриглицеридемии [2]. Однако эффективность и безопасность такой тройной комбинации липиднормализующих средств не изучалась.

Итак, первичной целью в лечении диабетической атерогенной дислипидемии является снижение уровня ХС ЛПНП до целевого или, как минимум, на 30-40%. Наиболее эффективным и хорошо доказанным лекарственным средством для достижения этой цели признаны статины, в первую очередь, аторвастатин. Вторичная цель в виде коррекции высоких ТГ (>2,3 ммоль/л) и низкого ХС ЛПВП может быть достигнута с помощью фенофибрата, как правило, в комбинации со статином. Перспективным направлением для назначения фенофибрата является профилактика микрососудистых осложнений диабета. Сочетания статин+эзетимиб, статин+ниацин, фибрат+ниацин, статин+омега-ПНЖК могут рассматриваться как средство достижения цели при неэффективности статинов, однако их положительное влияние на сердечно-сосудистый прогноз у больных СД на сегодняшний день не доказано.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 5-й выпуск // Сахарный диабет. – 2011. – Прил. 3. – 72 с.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. – М., 2012. – 48 с.
3. 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. – P.2323-2329.
4. AIM-HIGH Investigators. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 2255-2267.
5. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R., et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study // Curr. Med. Res. Opin. – 2002. – Vol. 18. № 4. – P.220-228.
6. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: pro spective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P.1267-1278.
7. Baigent C., Landray M.J., Reith C., et al. On behalf of the SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial // Lancet. – 2011. – Vol. 377(9784). – P.2181-2192.
8. Cannon C.P., Giugliano R.P., Blazing M.A., et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/

- simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes // Am. Heart J. – 2008. – Vol. 156. – P.826-832.
9. 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. – P.314-345.
10. Chew E.Y., Ambrosius W.T., Davis M.D., et al. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P.233-244.
11. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., et al. On behalf of the 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. – P.685-696.
12. Culver A.L., Ockene I.S., Balasubramanian R., et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative // Arch. Intern. Med. – 2012. – Vol. 172. – P.144-152.
13. Davidson M.N., McGarry T., Bettis R., et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P.2125-2134.
14. EAS/ESC Guidelines for the management of dyslipidemias // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P.1769-1817.
15. 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.
16. Elam M.B., Hunninghake D.B., Davis K.B., et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT

study: A randomized trial. Arterial Disease Multiple Intervention Trial // JAMA. – 2000. – Vol. 284. – P.1263-1270.

17. Ewald N., Hardt P.D., Kloer H. U. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management // Curr. Opin. Lipidol. – 2009. – Vol. 20. – P.497-504.

18. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol Position Statement in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P.2486-2497.

19. Frick M.H., Elo O., Haapa K., et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 317. – P.1237-1245.

20. Gerstein H.C., Bosch J., Dagenais G.R., et al. The ORIGIN Trial Investigators. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367. – P. 309-318.

21. Grundy S.M., Vega G.L., Yuan Z., et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial) // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 98, №3. – P.427-428.

22. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N., et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P.227-239.

23. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P.2005-2016.

24. Ito M.K., Marrs J., Williams C. Omacor effects on serum lipids and clinical outcome // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 99. – P.145.

25. Jones P.H., Davidson M.H. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate+statin versus gemfibrozil+any statin // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 95. – P.120-122.

26. Kamanna V.S., Kashyap M.L. Mechanism of action of niacin // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 101. – P.20B-26B.

27. Kar S. Omacor and Omega-3 Fatty Acids for Treatment of Coronary Artery Disease and the Pleiotropic Effects // Am. J. Ther. – 2011. – Oct 4. [Epub ahead of print].

28. Kastelein J., Akdim F. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolaemia // New Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P.1431-1443.

29. 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. – P.1849-1861.

30. Kim S.H., Kim M.K., Lee H.Y., et al. Prospective randomized comparison between omega-3 fatty acid supplements plus simvastatin versus simvastatin alone in Korean patients with mixed dyslipidemia: lipoprotein profiles and heart rate variability // Eur. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 65. – P.110-116.

31. La Rosa J., Grundy S.M., Waters D.D., et al. The Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P.1425-1435.

32. Lee J.M., Robson M.D., Yu L.M., et al. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54. – P.1787-

1794.

33. Phan B.A., Dayspring T.D., Toth P.P. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update // Vasc. Health Risk Manag. – 2012. – Vol. 8. – P.415-427.

34. 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.

35. 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. – P.614-620.

36. Rossebø A.B., Pedersen T.R., Boman K., et al. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P.1343-1356.

37. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D., et al. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P.410-418.

38. Schwartz M.L. Severe reversible hyperglycemia as a consequence of niacin therapy // Arch. Intern. Med. – 1993. – Vol. 153. – P.2050-2052.

39. Sever P.S., Poulter N.R., Dahlöf B., et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid-lowering arm (ASCOT-LLA) // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P.1151-1157.

40. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease // Am. Heart. J. – 2010. – Vol. 160. – P.785-794.

41. Spratt K.A. Managing Diabetic Dyslipidemia: Aggressive Approach // J. Am. Osteopath. Assoc. – 2009. – Vol. 109. Suppl. 1. – P.S2-S7.

42. Standards of Medical Care in Diabetes – 2012 // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35. Suppl. 1. – P.S11-S63.

43. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011 // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. Suppl. 1. – P.S11-S61.

44. Taylor A.J., Sullenberger L.E., Lee H.J., et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P.3512-3517.

45. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P.1563-1574.

46. 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. – P.21-27.

47. Tuomilehto J., Leiter L.A., Kallend D. A review of the efficacy of rosuvastatin in patients with type 2 diabetes // Int. J. Clin. Pract. Suppl. – 2004. – Vol. 143. – P.30-40.

48. Villines T.C., Stanek E.J., Devine P.J., et al. The ARBITER 6-HALT trial. Final results and the impact of medication adherence, dose and treatment duration // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P.2721-2726.

49. Yadav R., France M., Younis N., et al. Extended-release niacin with laropirant: a review on efficacy, clinical effectiveness and safety // Expert Opin. Pharmacother. – 2012. – Vol. 13. – P.1345-1362.

Информация об авторах: Протасов Константин Викторович – декан терапевтического факультета, профессор кафедры, д.м.н., доцент, 664049, Иркутск, м-н Юбилейный 100, ИГМАПО, кафедра терапии и кардиологии, тел. (3952) 638529, e-mail: protassov_k@rambler.ru