

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И КОРОНАРНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ

В.И. Волков, С.А. Серик

*ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины»  
61039, Украина, г. Харьков, просп. Постышева, 2а*

Больные сахарным диабетом имеют повышенный риск развития коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), которая является самой частой причиной смерти при диабете. Наиболее значимый вклад в возрастание риска ИБС у больных диабетом вносит дислипидемия. Многокомпонентный патогенез ускоренного коронарного атеросклероза при диабете остается окончательно не выясненным. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о пользе интенсивного контроля гликемии для предотвращения макрососудистых осложнений диабета. Первичной мишенью лечения дислипидемии при диабете является холестерин липопротеинов низкой плотности, и препаратами для его снижения считаются статины. У больных диабетом и сопутствующей артериальной гипертензией главной детерминантой сердечно-сосудистых эффектов антигипертензивных препаратов является достигнутый при лечении уровень артериального давления. Фармакотерапия должна включать или ингибитор ангиопревращающего фермента, или антагонист рецептора ангиотензина II.

**Ключевые слова:** диабет, коронарный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, пролиактика, гликемия, дислипидемия, статины, гипертензия.

Сахарный диабет (СД) на сегодняшний день является одним из самых распространенных неинфекционных заболеваний в мире. Его эпидемия продолжает расширяться: если в 2010 г. в мире насчитывалось 284,6 млн больных диабетом в возрасте 20–79 лет (6,4 % взрослого населения), то к 2030 г. ожидается увеличение количества пациентов на 54,1 % – до 438,7 млн (7,7 %). При этом сахарный диабет 2-го типа является главным компонентом этой эпидемии, составляя до 90 % всех случаев этого заболевания. В Российской Федерации и Украине распространенность диабета в 2010 г. составила 7,6 %, что превышает среднемировые показатели, а к 2030 г. предполагается рост до 9,0 % [1].

Диабет оказывает значительное влияние на здоровье человека, систему здравоохранения и общество в целом. Вследствие поражения микрососудитого русла сахарный диабет является ведущей причиной слепоты, терминальных за-

болеваний почек, нетравматических ампутаций. Однако не эти осложнения представляют основную причину смерти больных диабетом: трое из четырех больных диабетом умирают от причин, связанных с атеросклерозом, и в большинстве случаев (75 %) из-за ишемической болезни сердца (ИБС) [2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Три крупных эпидемиологических исследования определили современное понимание естественного течения поражения сердца при диабете. Фремингемское исследование (1979 г.) показало, что даже после корректировки данных по возрасту, курению, уровням артериального давления и содержанию общего холестерина в крови наличие СД повышало риск развития ИБС у мужчин на 66 % и у женщин на 203 %

**Волков Владимир Иванович** – д-р мед. наук, проф., зав. отделом атеросклероза и ишемической болезни сердца

**Серик Сергей Андреевич** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела атеросклероза и ишемической болезни сердца, e-mail: serik123@ukr.net

[3]. В Whitehall Study (1983 г.) отмечено возрастание риска не только при явном диабете, но и при субклинических формах нарушения толерантности к глюкозе [4]. Исследование MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) (1993 г.), включавшее большое число мужчин ( $n = 5163$ ) среднего возраста, дало более детальную информацию о взаимодействии между диабетом и другими риск-факторам в определении коронарного риска [5]. Выявлено, что СД является независимым от содержания общего холестерина, курения и значения артериального давления (АД) фактором риска ( $p < 0,0001$ ). Отмечено также, что у мужчин, больных диабетом, наличие иных факторов риска значительно повышает 12-летнюю сердечно-сосудистую смертность. За последние десятилетия, согласно последним данным Фремингемского исследования (2007 г.), доля сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных диабетом, возросла [6].

По результатам исследования Haffner S. et al. [7] при 7-летнем наблюдении инфаркт миокарда или коронарная смерть встречались у 20 % пациентов с сахарным диабетом и лишь у 3,5 % пациентов без диабета. В группе больных, которые страдают диабетом и перенесли первичный инфаркт миокарда, повторный инфаркт или смерть наблюдались в 45 % случаев в отличие от больных без сахарного диабета 2-го типа, у которых подобные состояния встречались в 18,8 % случаев. Таким образом, пациенты с СБ без инфаркта миокарда в анамнезе (т.е. без ИБС) имели такой же риск развития коронарных событий, как и больные без диабета, но с перенесенным инфарктом миокарда. На этих данных базируется положение Третьего отчета совета экспертов Национальной образовательной программы по холестерину в США [8]: диабет является риск-эквивалентом ИБС, а больные сахарным диабетом по стратегии гиполлипидемической терапии приравниваются к пациентам, которые уже имеют ИБС.

Однако не все проведенные в последние годы мета-анализы подтвердили эту гипотезу. Так, в работе Bulugaharitiya et al. на основании результатов 13 исследований, включавших 45 108 пациентов с периодом наблюдения 5–25 лет (в среднем 13,4 года), показано, что у больных диабетом без первичного инфаркта миокарда риск коронарных событий был на 43 % ниже, чем у больных без диабета, но с инфарктом миокарда в анамнезе [9]. Вместе с тем объединенный мета-анализ 102 проспективных исследований, включавших 698 782 пациента, подтвердил, что диабет является мощным, независимым от других традиционных причин, фактором риска сосудистых заболеваний. В частности, риск ИБС

у больных диабетом был в 2 раза выше, чем у больных без диабета. Более того, показано, что при диабете риск ИБС выше у женщин, чем у мужчин, чаще в возрасте 40–59 лет, чем у лиц старше 70 лет, а развитие фатальных событий увеличивается по сравнению с нефатальными [10]. По данным мета-анализа, включавшего 37 проспективных исследований, риск коронарной смерти, ассоциированной с диабетом, у женщин был на 50 % выше, чем у мужчин [11].

Диабет ухудшает ранние и поздние исходы острого коронарного синдрома. При нестабильной стенокардии и Q-негативном инфаркте миокарда наличие сахарного диабета увеличивает риск внутриспитального инфаркта миокарда, осложнений инфаркта и смертности [12]. Согласно проспективным данным регистра OAZIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) двухлетнее наблюдение больных с нестабильной стенокардией или Q-негативным инфарктом миокарда показало, что диабет независимо увеличивал риск смерти на 57 % [13]. Больные с диабетом имеют худший долговременный прогноз после инфаркта миокарда, включая высокую частоту реинфарктов, сердечной недостаточности и смерти. В регистре инфаркта миокарда FINMONICA (финская часть проекта WHO MONICA (World Health Organization Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease)) диабет увеличивал 28-дневную смертность на 58 % у мужчин и на 160 % у женщин, а через 1 год после перенесенного инфаркта смертность наступала в 42 % у мужчин и в 36,9 % у женщин, болеющих диабетом, по сравнению с 32,6 и 20,2 % без диабета соответственно [14]. Пятилетняя смертность после перенесенного инфаркта миокарда может достигать до 50 % у больных диабетом, более чем в два раза превышая летальность у больных без диабета [15]. Согласно результатам анализа подгрупп больных диабетом, включенных в 11 рандомизированных клинических испытаний, которые проводились при остром коронарном синдроме исследовательской группой TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) в 1997 – 2006 гг., смертность больных диабетом с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без элевации ST, также как и с инфарктом с элевацией ST, на 30 день и через 1 год после острого коронарного синдрома была значительно выше, чем у больных без диабета. Кроме того, больные диабетом с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без элевации ST имели такой же риск смерти, как и больные без диабета, перенесшие инфаркт с элевацией ST [16].

## ФАКТОРЫ РИСКА КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ ПРИ ДИАБЕТЕ

Сахарный диабет приравнивается к ИБС не только вследствие высокой вероятности первичной заболеваемости ИБС, но и из-за типичной для него ассоциации с множественными факторами риска атеросклероза и ИБС. Так, дислипидемия при СД 2-го типа встречается в 2 раза, а артериальная гипертензия в 3 раза чаще, чем без него. При этом считается, что воздействие любого фактора риска на уровень сердечно-сосудистой смертности у больных диабетом в 3 раза выше, чем у лиц без диабета.

Оценка значимости факторов риска ИБС при сахарном диабете проведена в исследовании UKPDS (United Kingdom prospective diabetes study) [17], включавшем более 5 тысяч пациентов с впервые выявленным заболеванием, у которых исходно не было поражения сердца или сосудов и которые наблюдались в среднем в течение 7–9 лет. ИБС определялась как фатальный и нефатальный инфаркт миокарда или стенокардия. Проанализированы следующие факторы: индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер, систолическое и диастолическое артериальное давление, глюкоза натощак, гликозилированный гемоглобин, общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), инсулин натощак, физическая активность, курение. После коррективов данных по полу и возрасту оказалось, что факторами риска ИБС при сахарном диабете являются (в порядке значимости): повышенная концентрация ХС ЛПНП, сниженная концентрация ХС ЛПВП, гипергликемия, гипертензия и курение. По мнению исследователей, не все факторы риска ИБС, значимые для общей популяции, являются определяющими при развитии сахарного диабета 2-го типа. Ожирение и центральное ожирение, малоподвижный образ жизни, повышенная концентрация инсулина определяют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, однако в исследовании UKPDS у больных диабетом 2-го типа независимая связь этих факторов и ИБС не найдена. Эти переменные являются также факторами риска диабета, но при развитии диабета повышенная концентрация ХС ЛПНП, сниженная концентрация ХС ЛПВП, гипергликемия, гипертензия имеют большее значение для развития ИБС, чем вышеуказанные факторы.

Хотя в исследовании UKPDS не продемонстрировано независимое значение гиперинсулинемии (косвенного показателя инсулинорезис-

тентности), повышение уровней инсулина в настоящее время также рассматривается в качестве независимого фактора риска ИБС у больных сахарным диабетом, значимость которого доказана в некоторых других исследованиях [18, 19].

Еще одним независимым фактором риска ИБС при сахарном диабете, значимость которого подтверждена в крупном проспективном исследовании, является С-реактивный белок: по данным 7-летнего наблюдения за 1045 пациентами с сахарным диабетом 2-го типа повышенный уровень С-реактивного белка (>3 мг/л) явился предиктором смерти от ИБС независимо от возраста, пола, уровня холестерина, продолжительности диабета, гликемии, гипертензии, курения, индекса массы тела [20].

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА ПРИ ДИАБЕТЕ

В соответствии с патоморфологическими и ангиографическими данными для ИБС у больных диабетом в сравнении с больными без диабета характерно более распространенное (трехсосудистое поражение), диффузное (много-сегментарное поражение одной артерии), дистальное атеросклеротическое поражение коронарных сосудов, с большей кальцификацией сосудов и меньшим развитием коллатералей [21–24]. По данным внутрисосудистого ультразвукового исследования у больных диабетом отмечается большая распространенность атеросклеротических поражений с неадекватным компенсаторным ремоделированием сосудистой стенки. При этом при использовании медикаментозной терапии у пациентов с диабетом наблюдается ускоренное прогрессирование атеросклеротических бляшек с увеличением объема атеромы [25]. Для атеросклеротической бляшки при диабете характерными являются больший объем липидного ядра и воспалительная инфильтрация, увеличение количества трещин, что может приводить к сужению просвета сосудов и повышенному риску ишемических событий [26, 27]. Во вновь образовавшихся атеросклеротических поражениях у больных диабетом обнаруживается большее количество богатых клетками и некротических областей [26]. По данным ангиоскопии у больных диабетом при нестабильной стенокардии чаще, чем у больных без диабета, встречаются изъязвление бляшек и внутрикоронарное образование тромба [28].

Несмотря на интенсивные исследования атеросклероза, ассоциированного с диабетом, механизмы тесной взаимосвязи между диабетом и ИБС пока окончательно не выяснены [29, 30].

Некоторые авторы указывают на то, что диабетический атеросклероз является результатом процессов, происходящих при недиабетическом атеросклерозе, но ускоренных и усиленных [31]. Действительно, есть немало данных о том, что у пациентов с диабетом повышена активность факторов, эссенциальных для недиабетического атеросклероза, таких как адгезивные молекулы, цитокины, оксидативные субстанции, нарушение фибринолитического/прокоагулянтного баланса. Дополнительным иммуновоспалительным феноменом при диабете является образование иммунных комплексов, включающих модифицированные липопротеины и антитела к ним [32]. Нами у больных ИБС с сахарным диабетом по сравнению с пациентами без диабета выявлены более высокие уровни липопротеинсодержащих иммунных комплексов, включающих антитела классов IgA и IgG, причем последние повышались только при диабете [33].

С другой стороны, некоторые механизмы (например, гипергликемия и другие метаболические факторы) могут быть специфическими для диабета и потенцировать агрессивность механизмов, свойственных для недиабетического атеросклероза. Выделяют пять групп механизмов патогенеза атеросклероза при диабете [34]: метаболические (гипергликемия, свободные жирные кислоты, инсулинорезистентность, диабетическая дислипидемия), оксидативный стресс и гликозилирование (за счет повышенного образования свободных радикалов и уменьшения антиоксидантной защиты, образования избыточных количеств конечных продуктов гликозилирования), эндотелиальная дисфункция (нарушение синтеза и биодоступности оксида азота, связанное с гипергликемией, инсулинорезистентностью, оксидативным стрессом), воспаление (повышенная экспрессия цитокинов, образование избыточных количеств растворимых липопротеинсодержащих иммунных комплексов (важный риск-фактор именно при диабете)) и тромботические (повышение фибриногена, гиперэкспрессия ингибитора активатора плазминогена-1, активация тромбоцитов). Однако соотношение этих звеньев патогенеза атеросклероза при диабете пока остается не совсем ясным. Предполагается, что в основе патогенеза диабетической макроангиопатии лежат прямые и не прямые последствия гипергликемии, инсулинорезистентности и дислипидемии. Сложное взаимодействие этих факторов приводит к формированию атерогенного фенотипа, характеризующегося хроническим воспалением, гиперкоагуляцией, нарушением фибринолиза, микрососудистыми дефектами, что приводит к патологическим из-

менениям реологии крови, структуры артерий и гомеостаза эндотелия [30].

В последние годы получила развитие гипотеза «общей почвы» («common-soil» hypothesis), предложенная М.Р. Stern в 1995 г. [35]. Согласно этой теории, тесная корреляция между диабетом и атеросклерозом определяется тем, что атеросклероз и диабет имеют общее происхождение, т.е. «общую почву». Гипотеза предполагает, что атеросклероз является не просто следствием диабета, а что диабет и сердечно-сосудистые заболевания имеют единую сущность патофизиологии. В настоящее время накоплены данные, свидетельствующие об этиологической роли воспаления, дисфункции эндотелия, оксидативного стресса в патогенезе инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа. Поскольку атеросклероз рассматривается как хроническое воспалительное заболевание, то предполагается, что воспаление наряду с эндотелиальной дисфункцией и оксидативным стрессом может быть одним из механизмов, объединяющих атеросклероз и сахарный диабет, и служить «общей почвой» диабета и ИБС [30, 36–40].

#### **КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА – ОСНОВА ПРОФИЛАКТИКИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИАБЕТА**

Главным направлением медикаментозной терапии по предотвращению коронарных осложнений при сахарном диабете является коррекция факторов риска – гипергликемии, гипертензии, дислипидемии.

**Контроль гликемии.** Хотя гипергликемия как главное проявление сахарного диабета является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, но влияние дислипидемии на прогноз ИБС в общей структуре факторов риска у больных сахарным диабетом 2-го типа, по мнению многих исследователей, преобладает. Действительно, как показано в UKPDS, интенсивный контроль гипергликемии уменьшает риск микрососудистых осложнений, таких как нефропатия и ретинопатия, но не оказывает такого же положительного влияния на макрососудистые осложнения диабета (развитие инфаркта миокарда, сердечно-сосудистая смертность) [41]. По данным опубликованного в 2006 г. ретроспективного анализа 8 рандомизированных исследований улучшение гликемического контроля при диабете 2-го типа способствовало уменьшению частоты инсультов и сосудистых событий при поражении периферических артерий, но не влияло на фатальные и нефатальные инфаркты миокарда, необходимость реваскуляризации, развитие стенокардии и сердечной недостаточ-

ности, смерть вследствие заболеваний сердца и внезапную смерть [42]. В завершившихся недавно крупных клинических исследованиях также не удалось доказать возможность уменьшения атеросклеротических макрососудистых осложнений диабета при интенсивном контроле гликемии. После 3,5 лет наблюдения в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) отмечено значимое увеличение общей смертности больных диабетом 2-го типа в группе с интенсивным контролем гликемии по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию, в связи с чем исследование было остановлено досрочно [43]. Сравнение результатов применения стандартной и интенсивной терапевтических стратегий контроля гликемии в исследовании VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) не выявило значимой разницы в частоте больших сердечно-сосудистых событий после 5,6 лет наблюдения [44]. Исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Damicron Modified Release Controlled Evaluation) не показало различий в макрососудистых исходах между группами интенсивного и стандартного контроля [45]. В мета-анализах, включавших результаты и этих клинических испытаний, установлено снижение риска сердечно-сосудистых событий, нефатального инфаркта миокарда в группах интенсивной терапии, но значимого снижения общей и сердечно-сосудистой смертности не выявлено [46–49].

Таким образом, в настоящее время отсутствуют убедительные данные о пользе интенсивного контроля гликемии для предотвращения макрососудистых осложнений диабета. Существует предположение, что сердечно-сосудистый прогноз у больных диабетом 2-го типа может зависеть от степени снижения уровня гликозилированного гемоглобина в меньшей степени, чем от того, каким путем достигнуто это снижение. Перспективным подходом может быть применение препаратов, которые уменьшают инсулинорезистентность и постпрандиальную гипергликемию и в то же время не вызывают гипогликемию. Этими тремя свойствами обладают метформин, акарбоза, секвестранты желчных кислот, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и миметики инкретина [50].

Поскольку нормализация гликемии предотвращает развитие и прогрессирование макрососудистых осложнений сахарного диабета, следует стремиться к достижению нормогликемии при лечении пациентов с диабетом 2-го типа, несмотря на отсутствие доказательств возможности предотвратить таким образом сердечно-сосудистые заболевания. Согласно современ-

ным представлениям у большинства больных СД 2-го типа необходимо проводить активную сахароснижающую терапию и стремиться к достижению целевого значения гликозилированного гемоглобина ( $<7\%$ ). У лиц с большой ожидаемой продолжительностью жизни, небольшой длительностью диабета и низким риском гипогликемий целевой уровень гликозилированного гемоглобина может быть  $<6,5\%$ . В то же время агрессивная сахароснижающая терапия не показана пациентам с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, с наличием серьезной кардиоваскулярной патологии или тяжелых сопутствующих заболеваний, с высоким риском развития гипогликемических состояний. В таких случаях целевой уровень гликозилированного гемоглобина устанавливается индивидуально и может быть выше  $7\%$ .

**Диабетическая дислипидемия и ее коррекция.** В отличие от относительно слабого вклада интенсивного контроля гликемии в снижение частоты сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете, коррекция липидных нарушений у больных диабетом, согласно данным целого ряда исследований, способствует значительному уменьшению макрососудистых осложнений сахарного диабета и занимает центральное место как в первичной, так и во вторичной профилактике атеросклеротических осложнений при сахарном диабете.

У больных диабетом определенные нарушения липидного обмена сохраняются и после коррекции показателей глюкозы в крови. Они настолько характерны, что получили название диабетической дислипидемии. Диабетическая дислипидемия представляет собой комплекс липидных 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 увеличением концентрации аполипопротеина-В вследствие возрастания количества аполипопротеин-В-содержащих частиц. Постпрандиально отмечается увеличение триглицерид-богатых липопротеинов [51, 52]. Уровни холестерина ЛПНП при диабете существенно не изменяются. Большинство исследователей считают, что повышение уровня ХС ЛПНП у больных сахарным диабетом 2-го типа обусловлено в основном генетическими причинами и не связано непосредственно с са-

харным диабетом. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что повышение уровня общего ХС у больных сахарным диабетом 2-го типа имеет такое же значение в плане прогноза сердечно-сосудистых осложнений, как и у лиц без диабета [3, 53]. Исследование MRFIT [5] показало, что чем выше уровень ХС, тем выше сердечно-сосудистая смертность как у больных сахарным диабетом, так и у лиц без диабета. В то же время установлено, что при одном и том же уровне ХС смертность от ИБС у больных диабетом была в 3–4 раза выше, чем у лиц без диабета.

Показатели распространенности дислипидемии у больных сахарным диабетом зависят от критериев ее определения. По данным исследования NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) 1999–2000 гг. более чем у 70 % больных диабетом уровень ХС ЛПНП превышает 2,6 ммоль/л. Более половины мужчин и более 2/3 женщин имеют низкие уровни ХС ЛПВП ( $\leq 1,0$  ммоль/л у мужчин и  $\leq 1,3$  ммоль/л у женщин). Уровни триглицеридов превышают целевые 1,7 ммоль/л у более половины пациентов. Только у 3 % пациентов уровни всех липидов соответствовали целевым [54].

Согласно руководству Европейского общества кардиологии и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий 2011 г. у всех больных сахарным диабетом 2-го типа главной целью является достижение уровня ХС ЛПНП  $< 2,5$  ммоль/л. Вторичной целью является достижение уровней ХС не-ЛПВП  $< 3,3$  ммоль/л и аполипопротеина-В  $< 100$  мг/дл [55]. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями или хронической болезнью почек и у больных 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 не-ЛПВП  $< 2,6$  ммоль/л и аполипопротеина-В  $< 80$  мг/дл. Больные сахарным диабетом 2-го типа моложе 40 лет и с непродолжительным течением заболевания без других факторов риска, без осложнений и с ХС ЛПНП  $< 2,5$  ммоль/л могут обойтись без гиполипидемической терапии. У всех больных сахарным диабетом 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 сахарном диабете являются стати-

ны. При мета-анализе результатов многоцентровых испытаний установлено, что применение статинов в первичной и вторичной профилактике при диабете было таким же эффективным в уменьшении сердечно-сосудистого риска, как и у недиабетических пациентов: 21 % у больных диабетом и 23 % у лиц без диабета. При этом хотя снижение относительного риска было сходным, абсолютное уменьшение риска фатального и нефатального инфаркта миокарда, коронарной смерти, необходимости реваскуляризации, инсульта у больных диабетом было в 3 раза больше [56].

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

В исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) подгруппа больных сахарным диабетом 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 % [57]. Несмотря на то что в подгруппе больных диабетом достигнуто довольно значительное (43 %) снижение смертности, оно не было достоверным из-за малого числа событий [58]. Проведенный позже анализ 4S, включавший пациентов ( $n = 486$ ), которые соответствовали новым критериям сахарного диабета Американской диабетической ассоциации (глюкоза натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л), выявил 42 % снижение риска больших коронарных событий [59].

В исследовании CARE (Cholesterol and Recurrent Events Trial), включавшем 586 больных сахарным диабетом, обнаружено, что правастатин достоверно снижает на 25 % осложнения ИБС у больных диабетом с низким холестерином ЛПНП и ранее клинически верифицированной ИБС [60].

В 6-летнем исследовании LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) обследованы 1077 больных сахарным диабетом с наличием инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии в прошлом. Уровень снижения сердечно-сосудистых осложнений под воздействием правастатина у больных сахарным диабетом не отличался значительно (21 %) от соответствующего показателя лиц без диабета (26 %). В этом исследовании также обнаружено достоверное снижение общей смертности (на 23 %) под влиянием правастатина [61].

В исследовании LIPS (Lescol Intervention Prevention Study) оценивалась эффективность флувастатина у 1677 пациентов, перенесших успешную чрескожную ангиопластику. У больных диабетом ( $n = 202$ ) 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 % [62].

Клиническое испытание ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Out-comes Trial-Lipid Lowering Arm) интересно тем, что в нем у оптимально леченых гипертензивных больных изучалось влияние аторвастатина не только на ИБС, но и на инсульт. Количество больных диабетом в исследовании составило 2532 пациента. В подгруппе больных диабетом первичная конечная точка (нефатальный инфаркт миокарда или смерть от ИБС) достигнута не была, вероятно, из-за малого числа событий [63]. Но при анализе расширенной комбинированной конечной точки установлено достоверное снижение больших сердечно-сосудистых событий на 23 % [64].

Исследования статинов по первичной профилактике WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) и AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) включали небольшие количества пациентов с диабетом и поэтому не могли дать какого-либо заключения о пользе статинов при первичной профилактике у больных диабетом [65, 66].

В исследование правастатина у гипертензивных больных ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) было включено большое количество больных диабетом (3635 из 10 357). Лечение правастатином снижало частоту коронарных событий только на 9 %, что не достигало статистической значимости [67].

Убедительные доказательства высокой эффективности холестеринснижающей терапии статинами у больных диабетом с уже имеющейся ИБС и без нее и средними уровнями холестерина получены в исследовании HPS (Heart Protection Study). Эффекты симвастатина в дозе 40 мг в сравнении с плацебо оценивались у 14 573 пациентов без диабета с окклюзивными сосудистыми заболеваниями и 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 диабетом без сердечно-сосудистых заболеваний и на 18 % диабетических пациентов с уже имевшимися

сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эти эффекты не зависели от возраста, пола, продолжительности и типа диабета, степени контроля гликемии, триглицеридов, ХС ЛПВП. Интересно, что выраженность протективного эффекта симвастатина была одинакова у лиц с различным содержанием холестерина ЛПНП в крови, в том числе с низким содержанием холестерина ЛПНП ( $<3,0$  ммоль/л). Исследователи пришли к заключению, что терапия статинами должна назначаться рутинно больным диабетом с высоким риском независимо от исходного уровня холестерина [68].

В отличие от симвастатина, аторвастатина, правастатина, флувастатина пока отсутствуют данные о способности розувастатина снижать сердечно-сосудистую смертность у больных диабетом. В исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure), включавшем 5011 больных ИБС с систолической сердечной недостаточностью, в том числе 1487 больных диабетом, розувастатин в дозе 10 мг не оказал влияния ни на первичную конечную точку (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, или нефатальный инсульт), ни на число случаев смерти от любой причины, хотя достоверно снижал ХС ЛПНП (на 45 %,  $p < 0,001$ ) и С-реактивный белок (на 37,1 %,  $p < 0,001$ ). Анализ подгруппы больных с диабетом (734 пациента получали плацебо, 743 – розувастатин) также не выявил снижения частоты сердечно-сосудистых событий под влиянием розувастатина [69].

Ключевыми исследованиями статинов при сахарном диабете, 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 сахарным диабетом 2-го типа с относительно низким уровнем ХС ЛПНП (максимальная граница включения 4,14 ммоль/л) [70]. У включенных пациентов не было заболеваний коронарных, мозговых или периферических сосудов, но имелся, по крайней мере, один из следующих признаков высокого риска: гипертония, ретинопатия, альбуминурия, курение. Применение аторвастатина сопровождалось высокодостоверным уменьшением частоты возникновения первичной конечной точки на 37 %, причем это уменьшение было одинаковым в подгруппах больных с исходным ХС ЛПНП выше и ниже среднего уровня 3,06 ммоль/л. Результа-

ты в группе аторвастатина оказались достоверно лучшими относительно таких компонентов первичной конечной точки, как острые коронарные события — уменьшение риска на 36 %, и инсульты — уменьшение риска на 48 %, реваскуляризации миокарда — на 31 %. Испытание аторвастатина при сахарном диабете 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 диабетом с относительно низкими (как и в исследовании CARDS) уровнями липидов: у больных, перенесших инфаркт миокарда или интервенционную процедуру, ХС ЛПНП не выше 3,6 ммоль/л, у больных без признаков ИБС — не выше 4,1 ммоль/л. Уровень триглицеридов в обеих группах не превышал 6,8 ммоль/л [71]. Композитная первичная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, реваскуляризацию, аортокоронарное шунтирование, стенокардию и нуждаемость в госпитализации. В сравнении с плацебо под влиянием аторвастатина значимое снижение общего холестерина, ХС ЛПНП, триглицеридов было достигнуто как в группе пациентов в целом, так и отдельно в когортах первичной и вторичной профилактики. Но 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 возможных причин неудачи этого клинического испытания [72, 73], в том числе изменение протокола, разрешившее включение пациентов без ИБС, и высокая частота использования статинов в группе плацебо. Тем не менее, как отмечает группа исследователей ASPEN, это исследование указывает, что множественность факторов риска сердечных заболеваний при диабете нуждается в индивидуализированном подходе к лечению [73].

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 сахарном диабете. Однако статины в высоких дозах снижают сердечно-сосудистый риск больше, чем низкодозовая терапия статинами. В первом исследовании статинов с жесткими конечны-

ми точками, сравнивавшем два режима назначения одного и того же статина (а не разных статинов или плацебо), TNT (Treating to New Targets), 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 [74]. При анализе подгруппы больных диабетом (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 аторвастатина в дозе 80 мг по сравнению с 10 мг [75]. 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 липидснижающей терапией правастатином в дозе 40 мг в предупреждении сердечно-сосудистых событий у пациентов, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии. Пост-хок анализ 978 пациентов с диабетом продемонстрировал, что через 2 года аторвастатин в высоких дозах снижал относительный риск острых коронарных событий на 25 % [76].

С начала применения статинов для коррекции липидных нарушений считалось, что уменьшение уровней холестерина — основной механизм доказанного в многочисленных клинических испытаниях положительного влияния статинов на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Но в некоторых исследованиях клиническая польза статинов отмечалась уже через 6 месяцев от начала лечения статинами, тогда как при применении других гиполипидемических агентов уменьшения 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 липидснижающего действия [77]. Дейс-

твительно, клинические и экспериментальные исследования указывают на то, что липиднезависимые, плейотропные эффекты статинов могут хотя бы частично опосредствовать уменьшение сердечно-сосудистых событий [77–79]. Плейотропия, присущая всем статинам, является главным источником положительного действия статинов в первые месяцы лечения. Благодаря многочисленным дополнительным (плейотропным) эффектам, еще до этапа существенного антиатерогенного воздействия (требующего для этого не менее 2–4 лет систематического приема статина) статины улучшают вазотонические свойства пораженных артерий, оказывают антитромботический и противовоспалительный эффект и за их счет стабилизируют атероматозные бляшки, укрепляют их фиброзную покрышку, подверженную разрыву, увеличивают вазодилатирующую способность пораженных артерий, снижают тромбогенную активность крови и тем самым предотвращают целый каскад жизнеугрожающих событий.

Потенциальная положительная значимость плейотропных эффектов статинов при диабете является областью особого интереса [80]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что при диабете статины уменьшают активность воспалительных процессов, оксидативный стресс, улучшают функциональное состояние эндотелия, положительно влияют на автономную нейропатию, коагуляционный статус, подавляют экспрессию рецепторов к конечным продуктам гликозилирования, стимулируют экспрессию инсулина в островках поджелудочной железы [81–97]. Так, например, в исследовании DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) продемонстрировано, что у больных диабетом симвастатин в дозе 20 мг через 12 недель лечения приводил к уменьшению уровней С-реактивного белка и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 [94]. При этом противовоспалительные свойства были наиболее выраженные у пациентов с повышенными уровнями этих маркеров воспаления. В исследовании AIM (Atorvastatin on Inflammatory Markers), которое является субисследованием ACTFAST (Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration), у больных диабетом показано снижение уровней воспалительных маркеров и повышение адипонектина после 12 недель терапии аторвастатином [95–97].

Вместе с этим есть данные о некоторых отрицательных эффектах статинов при диабете (в частности, увеличение уровней эндотелина-1 под влиянием высоких доз аторвастатина [98], увеличение объема тромбоцитов под действием

высоких доз симвастатина [99], отсутствие какого-либо влияния статинов на функциональное состояние эндотелия [100] и медиаторы воспаления и гемостаза [101] у больных диабетом). Таким образом, существующие в настоящее время данные не позволяют в полной мере однозначно оценить плейотропные эффекты статинов при сахарном диабете и определить их терапевтическую значимость. Существует предположение о том, что плейотропные эффекты статинов (в частности, влияние на функцию эндотелия) у больных диабетом могут отличаться от таковых у недиабетических больных [102].

Нами проведено сравнение плейотропных эффектов аторвастатина у больных ИБС с сахарным диабетом 2-го типа и без него. В нашем исследовании оценивались уровни липопротеинсодержащих иммунных комплексов, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , малонового диальдегида, нитритов-нитратов через 4 и 12 недель терапии с использованием аторвастатина в дозе 20 мг. Эти показатели характеризуют основные звенья патогенеза атеросклероза: иммунное воспаление, оксидативный стресс, дисфункцию эндотелия. Кроме этого для оценки функционального состояния эндотелия через 12 недель лечения проводилась проба с реактивной гиперемией. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что как метаболические, липидные, так и нелипидные, плейотропные эффекты аторвастатина у больных ИБС с диабетом и без него по времени развития и выраженности существенно не отличаются.

Следует отметить возможность развития новых случаев диабета при применении статинов. По результатам недавно опубликованных метаанализов отмечено увеличение частоты развития диабета у лиц, получающих статины, при этом риск возникновения диабета при высокодозовой терапии был выше, чем при использовании умеренных доз [103, 104]. 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 [56, 105–107]. Большое количество остаточных сердечно-сосудистых осложнений среди больных диабетом при лечении статинами, неудача исследования ASPEN поднимают вопрос относительно дополнительных липидснижающих стратегий у этой категории больных высокого риска.

Высокий остаточный риск может быть обусловлен сохраняющимися гипертриглицеридемией и низким ХС ЛПВП, которые не полностью корректируются статинами [108, 109]. Эффективным дополнением терапии для коррекции остаточной гипертриглицеридемии и сердечно-сосудистого риска может быть использование эзетимиба, фибратов, ниацина и  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот.

По результатам мета-анализа, включавшего 5039 пациентов, добавление эзетимиба к статинам значительно повышало ХС ЛПВП и снижало уровни триглицеридов [110]. У больных диабетом 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 [111]. 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 триглицеридов или ХС ЛПВП [112].

Эффективным средством уменьшения уровней триглицеридов, увеличения уровней ХС ЛПВП являются фибраты, которые, однако, в меньшей, чем статины, степени снижают ХС ЛПНП. Благоприятное воздействие фибратов на липиды крови заключается также в их способности уменьшать концентрацию малых плотных ЛПНП. Для фибратов имеются доказательства эффективности в отношении клинических конечных точек в первичной и вторичной профилактике (исследования VANIT (Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial) и NHS (Helsinki Heart Study) с гемфибозилом, VIP (Bezafibrate Infarction Prevention trial) с безафибратом) [113–115]. В исследовании DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) с ангиографической конечной точкой применение микронизированного фенофибрата в течение трех лет привело к замедлению роста атеросклеротических бляшек [116]. Первым в своем роде испытанием, в котором изучалась эффективность фибрата (фенофибрата) в отношении сердечно-сосудистых конечных точек у пациентов с сахарным диабетом 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 [117]. 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 или  $>204$  мг/дл) и сниженным ХС ЛПВП [118].

В липидной части исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), включающего 5518 больных диабетом, 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, и повышения ХС ЛПВП [119]. 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. Уровни триглицеридов снижались значительно при использовании фенофибрата (22,2% против 8,7% под влиянием монотерапии симвастатином) с умеренным, но значимым увеличением холестерина ЛПВП, различий по ХС ЛПНП (2,0 ммоль/л) между группами комбинированной и монотерапии не было. Но 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 повышенных уровнях триглицеридов.

Выраженные улучшения метаболизма липидов и липопротеинов вызывает ниацин в фармакологических дозировках: ниацин и его производные могут снижать уровни триглицеридов и ХС ЛПНП на 35 и 15% соответственно, повышать ХС ЛПВП на 25%, кроме того, ниацин может уменьшать уровни липопротеина(а) [120]. Способность ниацина в монотерапии снижать сердечно-сосудистые события и даже смертность у 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 [120–122].

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 статином способствовала большему уменьшению толщины комплекса интима-медиа сонных артерий у больных ИБС, сахарным диабетом 2-го типа и/или метаболическим синдромом [123, 124]. В настоящее время в двух больших клинических испытаниях 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 с сахарным диабетом, оценивается способность ниацина снижать сердечно-сосудистый риск у пациентов, получающих оптимальную по снижению ХС ЛПНП терапию симвастатином (или симвастатином с эзетимибом) [125, 126].

$\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты дозозависимо снижают уровень триглицеридов. Недавно показано, что добавление эйкозопентаеновой кислоты (1,8 г в день) тормозит прогрессирование нарастания толщины комплекса интима-медиа у больных диабетом 2-го типа [127]. Однако до настоящего времени нет опубликованных результатов клинических испытаний с жесткими конечными точками, в которых бы оценивалась эффективность коррекции остаточной гипертриглицеридемии большими дозами  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот у больных сахарным диабетом 2-го типа, получающих статины.

**Артериальная гипертензия.** Еще одним корригируемым фактором риска, которому отводится важное место в профилактике сердечно-сосудистых осложнений при диабете, является артериальная гипертензия. Согласно современным рекомендациям [128, 129] оптимальное артериальное давление у больных сахарным диабетом не должно превышать 130/80 мм рт. ст. Медикаментозное лечение у больных сахарным диабетом 2-го типа должно проводиться при показателях артериального давления 140/90 мм рт. ст. и выше. У больных с систолическим артериальным давлением 130/139 мм рт. ст. или диастолическим артериальным давлением 80–89 мм рт. ст. лечебные мероприятия начинаются с модификации образа жизни, но если в течение трех месяцев целевые уровни артериального давления не достигаются, назначают ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II. Эти препараты являются обязательным компонентом антигипертензивной терапии у больных диабетом.

Однако рекомендации о целевых 130/80 мм рт. ст. у больных диабетом не подкреплены серьезными

доказательствами [130]. Это положение поддержано в консенсусе Европейского общества гипертензии, в котором подчеркивается, что хотя снижение артериального давления меньше 140/90 мм рт. ст. без сомнений полезно для больных диабетом, протективный эффект более строгого контроля гипертензии при диабете пока не убедителен [131]. Опубликованные недавно результаты исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), в котором сравнивалось строгое (<120 мм рт. ст.) и менее строгое (< 140 мм рт. ст.) целевое значение систолического артериального давления у больных диабетом, оставили вопрос об оптимальном целевом артериальном давлении без ответа. Частота первичной комбинированной конечной точки (фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события) не отличались существенно между группами строгого и менее строгого контроля, так же как и частота инфаркта миокарда [132]. Пост-хок анализ контроля артериального давления у больных диабетом и ИБС в исследовании INVEST (International Verapamil SR-Trandolapril) также показал, что строгий контроль артериального давления (<130 мм рт. ст.) не сопровождался улучшением сердечно-сосудистых исходов по сравнению со стандартным подходом (130–140 мм рт. ст.) [133]. Согласно данным недавно опубликованного мета-анализа 31 интервенционного исследования, включавшего 73 913 пациентов, более строгий контроль артериального давления по сравнению с менее строгим у больных диабетом приводил к снижению риска инсульта, но не влиял на частоту развития инфаркта миокарда. При этом риск инсульта уменьшался на 13 % на каждые 5 мм рт. ст. снижения систолического артериального давления и на 11,5 % на каждые 2 мм рт. ст. снижения диастолического давления, в то время как риск инфаркта не был связан со степенью снижения артериального давления [134].

У больных диабетом и сопутствующей артериальной гипертензией главной детерминантой сердечно-сосудистых эффектов антигипертензивных препаратов является, скорее, достигнутый при лечении уровень артериального давления, а не класс препаратов, использованный для этого [135]. В крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, включавших большие группы больных диабетом (UKPDS 38, HOT, SHEP, Syst-EUR, HOPE, MICROHOPE, LIFE, ALLHAT), доказана эффективность ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II,  $\beta$ -блокаторов, диуретиков и антагонистов кальция в предотвращении сердечно-сосудистых событий [136]. Но у больных диабетом ингибиторы

ры ренин-ангиотензиновой системы, возможно, имеют уникальные преимущества в начальном лечении гипертензии. У пациентов с диабетом, включенных в исследование HOPE, ингибитор АПФ рамиприл независимо от гипотензивного эффекта снижал частоту сердечно-сосудистых событий [137]. При сердечной недостаточности в подгруппах больных диабетом антагонист рецептора ангиотензина II кандесартан уменьшал риск развития больших сердечно-сосудистых событий [138]. Хотя доказательства преимуществ ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы во влиянии на сердечно-сосудистые исходы у больных диабетом недостаточны, высокий риск, обусловленный диабетом, и большая распространенность недиагностированной ИБС могут служить основанием для рекомендации использования ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы в качестве препаратов первого ряда для лечения артериальной гипертензии у больных диабетом [139].

С другой стороны, в большинстве случаев для достижения целевых цифр артериального давления у больных диабетом необходима комбинация двух или более гипотензивных препаратов. Существующие данные дают основание предполагать, что разные антигипертензивные комбинации могут иметь разные кардио- и ренопротективные свойства, помимо снижения артериального давления как такового. Комбинации ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы с антагонистами кальция или тиазидными диуретиками имеют наибольшую доказательную базу своей эффективности [139]. Более того, в исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) у больных диабетом комбинация ингибитора АПФ беназеприла и антагониста кальция амлодипина показала значительные преимущества по сравнению с комбинацией беназеприл + гидрохлотиазид в снижении частоты сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, успешно реанимированной остановки сердца, госпитализаций по поводу стенокардии и реваскуляризации, которые составили первичную композитную точку [140]. Это не значит, что другие комбинации не эффективны или вредны. Комбинированная терапия должна подбираться индивидуально, с учетом специфических терапевтических целей и долговременной приверженности.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания, и в первую очередь ИБС, являются главной причиной смертности больных сахарным диабетом. При

диабете атеросклероз, который является морфологической основой ИБС, имеет агрессивную природу, начинается в более молодом возрасте, чем у лиц без диабета, развивается у женщин чаще, чем у мужчин, и быстро прогрессирует. Механизмы быстрого прогрессирования атеросклеротических поражений сосудов при сахарном диабете многокомпонентны и пока окончательно не ясны. Главным направлением медикаментозной терапии по предотвращению коронарных осложнений при сахарном диабете является коррекция факторов риска – гипергликемии, дислипидемии, гипертензии. Однако в настоящее время отсутствуют убедительные данные о пользе интенсивного контроля гликемии для снижения сердечно-сосудистого риска при диабете. Наиболее значимый вклад в возращение риска ИБС у больных диабетом вносит дислипидемия, и центральное место как в первичной, так и во вторичной профилактике макрососудистых осложнений при сахарном диабете занимает коррекция липидных нарушений. Главной целью гиполипидемической терапии является снижение ХС ЛПНП, а препаратами первого ряда для этого считаются статины, рекомендованные большинству больных диабетом 2-го типа. Ретроспективный анализ субгрупп пациентов с сахарным диабетом, которые были включены в крупные клинические испытания статинов, и исследования, включавшие только больных диабетом, убедительно продемонстрировали эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике ИБС при диабете. Вероятно, механизмы положительного влияния статинов зависят не только от их липидснижающего действия. Возможно, уменьшение сердечно-сосудистого риска частично опосредовано плейотропными эффектами статинов. Большое количество остаточных сердечно-сосудистых осложнений среди больных диабетом при лечении статинами поднимает вопрос относительно дополнительных липидснижающих стратегий, направленных не только на коррекцию холестерина ЛПНП, но и на снижение триглицеридов и повышение холестерина липопротеинов высокой плотности. Эффективным дополнением терапии статинами для коррекции остаточного сердечно-сосудистого риска может быть использование эзетимиба, фибратов, ниацина и  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот. Обязательным компонентом антигипертензивной терапии у больных диабетом должны быть ингибиторы АПФ или антагонисты рецептора ангиотензина II. В большинстве случаев для достижения целевых цифр артериального давления у больных диабетом необходима комбинированная гипотензивная терапия. Наибольшую доказательную базу

кардио- и ренопротективной эффективности при диабете имеют комбинации ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы с антагонистами кальция или тиазидными диуретиками.

## ЛИТЕРАТУРА

1. **Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z.** Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030// *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. Vol. 87, N 1. P. 4–14.
2. **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, N 10. P. 824–834.
3. **Kannel W.B., McGee D.L.** Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study// *Circulation.* 1979. Vol. 59, N 1. P. 8–13.
4. **Fuller J.H., Shipley M.J., Rose G. et al.** Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall study // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1983. Vol. 287, N 6396. P. 867–870.
5. **Stamler J., Vaccaro O., Neaton J., Wentworth D.** Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial// *Diabetes Care.* 1993. Vol. 16, N 2. P. 434–444.
6. **Fox C.S., Coady S., Sorlie P.D. et al.** Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study// *Circulation.* 2007. Vol. 115, N 12. P. 1544–1550.
7. **Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. et al.** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction// *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 229–234.
8. **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).** Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults// *JAMA.* 2001. Vol. 285, N 19. P. 2486–2497.
9. **Bulugahapitiya U., Siyambalapatiya S., Sithole J., Idiris I.** Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis// *Diabet. Med.* 2009. Vol. 26, N 2. P. 142–148.
10. **Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R. et al.** Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies// *Lancet.* 2010. Vol. 375, N 9733. P. 2215–2222.
11. **Huxley R., Barzi F., Woodward M.** Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies// *BMJ.* 2006. Vol. 332, N 7533. P. 73–78.
12. **Kjaergaard S.C., Hansen H.H., Fog L., et al.** In-hospital outcome for diabetic patients with acute myocardial infarction in the thrombolytic era// *Scand. Cardiovasc. J.* 1999. Vol. 33, N 3. P. 166–170.
13. **Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C. et al.** Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry// *Circulation.* 2000. Vol. 102, N 9. P. 1014–1019.
14. **Miettinen H., Lehto S., Salomaa V. et al.** Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group// *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21, N 1. P. 69–75.
15. **Herlitz J., Karlson B.W., Lindqvist J., Sjolin M.** Rate and mode of death during five years of follow-up among patients with acute chest pain with and without a history of diabetes mellitus// *Diabet. Med.* 1998. Vol. 15, N 4. P. 308–314.
16. **Donahoe S.M., Stewart G.C., McCabe C.H. et al.** Diabetes and mortality following acute coronary syndromes // *JAMA.* 2007. Vol. 298, N 7. P. 765–775.
17. **Turner R.C., Millns 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, N 7134. P. 823–828.
18. **Despres J.P., Lamarche B., Mauriege P. et al.** Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334, N 15. P. 952–957.
19. **Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M.** Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with Type II diabetes // *Diabetologia.* 2000. Vol. 43, N 2. P. 148–155.
20. **Soinio M., Marniemi J., Laakso M. et al.** High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes. A 7-year follow-up study// *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29, N 2. P. 329–333.
21. **Ledru F., Ducimetiere P., Battaglia S. et al.** New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 37, N 6. P. 1543–1550.
22. **Natali A., Vichi S., Landi P. et al.** Coronary atherosclerosis in Type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome? // *Diabetologia.* 2000. Vol. 43, N 5. P. 632–641.
23. **Cariou B., Bonnevie L., Mayaudon H. et al.** Angiographic characteristics of coronary artery disease in diabetic patients compared with matched non-diabetic subjects // *Diabetes Nutr. Metab.* 2000. Vol. 13, N 3. P. 134–1341.
24. **Werner G.S., Richartz B.M., Heinke S. et al.** Impaired acute collateral recruitment as a possible mechanism for increased cardiac adverse events in patients with diabetes mellitus // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24, N 12. P. 1134–1142.
25. **Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Kalidindi S. et al.** Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52, N 4. P. 255–262.
26. **Moreno P.R., Murcia A.M., Palacios I. et al.** Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus // *Circulation.* 2000. Vol. 102, N 18. P. 2180–2184.
27. **Biondi-Zoccai G.G., Abbate A., Liuzzo G. et al.** Atherothrombosis, inflammation, and diabetes // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41, N 7. P. 1071–1077.

28. Orchard T.J., Costacou T., Kretowski A., Nesto R.W. Type 1 diabetes and coronary artery disease // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29, N 11. P. 2528–2538.
29. Steiner G. Atherosclerosis in type 2 diabetes: a role for fibrate therapy? // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2007. Vol. 4, N 4. P. 368–374.
30. D'Souza A., Hussain M., Howarth F.C. et al. Pathogenesis and pathophysiology of accelerated atherosclerosis in the diabetic heart // *Mol. Cell. Biochem.* 2009. Vol. 331, N 1-2. P. 89–116.
31. Reusch J.E., Draznin B.B. Atherosclerosis in diabetes and insulin resistance // *Diabetes Obes. Metab.* 2007. Vol. 9, N 4. P. 455–463.
32. Virella G., Lopes-Virella M.F. Atherogenesis and the humoral immune response to modified lipoproteins // *Atherosclerosis*. 2008. Vol. 200, N 2. P. 239–246.
33. Серик С.А., Волков В.И., Ченчик Т.А. Липопротеинсодержащие иммунные комплексы у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа // *Укр. терапевт. журн.* 2008. № 1. С. 19–23.
34. Eckel R.H., Wassef M., Chait A. et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes // *Circulation*. 2002. Vol. 105, N 18. P. e138–e143.
35. Stern M.P. Diabetes and cardiovascular disease. The «common soil» hypothesis // *Diabetes*. 1995. Vol. 44, N 4. P. 369–374.
36. Ceriello A., Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24, N 5. P. 816–823.
37. Lotufo P.A. The «common soil» theory: coronary disease, diabetes and inflammation // *Sao Paulo Med. J.* 2005. Vol. 123, N 5. P. 207–208.
38. Alexandraki K., Piperi C., Kalofoutis C. et al. Inflammatory process in type 2 diabetes: The role of cytokines // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006. N 1084. P. 89–117.
39. Koshiyama H., Honjo S., Hamamoto Y. et al. Drugs share antidiabetic and antiatherosclerotic actions through «the common soil» // *Med. Hypotheses*. 2006. Vol. 66, N 3. P. 473–475.
40. Scrivo R., Vasile M., Bartosiewicz I., Valesini G. Inflammation as «common soil» of the multifactorial diseases // *Autoimmun. Rev.* 2011. Vol. 10, N 7. P. 369–374.
41. King P., Peacock I., Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999. Vol. 48, N 5. P. 643–648.
42. Stettler C., Allemann S., Jüni P. et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials // *Am. Heart J.* 2006. Vol. 152, N 1. P. 27–38.
43. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358, N 24. P. 2545–2559.
44. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360, N 2. P. 129–139.
45. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358, N 24. P. 2560–2572.
46. 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, N 9. P. 604–612.
47. 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, N 9677. P. 1765–1772.
48. 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, N 2. P. 119–130.
49. Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M. et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. 2011. Jul 26;343:d4169. doi:10.1136/bmj.d4169
50. O'Keefe J.H., Abuannadi M., Lavie C.J., Bell D.S. Strategies for optimizing glycemic control and cardiovascular prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus // *Mayo Clin. Proc.* 2011. Vol. 86, N 2. P. 128–138.
51. Taskinen M.R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice // *Diabetologia*. 2003. Vol. 46, N 6. P. 733–749.
52. Solano M.P., Goldberg R.B. Management of dyslipidemia in diabetes // *Cardiol. Rev.* 2006. Vol. 14, N 3. P. 125–135.
53. Rosengren A., Welin L., Tsipogianni A., Wilhelmsen L. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: a general population study // *BMJ*. 1989. Vol. 299, N 6708. P. 1127–1131.
54. 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, N 3. P. 263–269.
55. 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.
56. 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, N 7550. P. 1115–1124.
57. Pyorala 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, N 4. P. 614–620.
58. **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, N 8934. P. 1383–1389.
  59. **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, N 22. P. 2661–2667.
  60. **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, N 23. P. 2513–2519.
  61. **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, N 10. P. 2713–2721.
  62. **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, N 24. P. 3215–3222.
  63. **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, N 9364. P. 1149–1158.
  64. **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, N 5. P. 1151–1157.
  65. **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, N 20. P. 1301–1307.
  66. **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, N 20. P. 1615–1622.
  67. **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, N 23. P. 2998–3007.
  68. **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, N 9374. P. 2005–2016.
  69. **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, N 22. P. 2248–2261.
  70. **Coulhoun 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, N 9435. P. 685–696.
  71. **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, N 7. P. 1478–1485.
  72. **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, N 11. P. 2561.
  73. **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, N 11. P. 2561–2562.
  74. **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, N 14. P. 1425–1435.
  75. **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, N 6. P. 1220–1226.
  76. **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, N 19. P. 2323–2329.
  77. **Ito M.K., Talbert R.L., Tsimikas S.** Statin-associated pleiotropy: possible beneficial effects beyond cholesterol reduction // *Pharmacotherapy*. 2006. Vol. 26, N 7, Pt. 2. P. 85S–97S.
  78. **Almuti K., Rimawi R., Spevack D. et al.** Effects of statins beyond lipid lowering: potential for clinical benefits // *Int. J. Cardiol.* 2006. Vol. 109, N 1. P. 7–15.
  79. **Zhou Q., Liao J.K.** Pleiotropic effects of statins. — Basic research and clinical perspectives // *Circ. J.* 2010. Vol. 74, N 5. P. 818–826.
  80. **Ludwig S., Shen G.X.** Statins for diabetic cardiovascular complications // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2006. Vol. 4, N 3. P. 245–251.

81. **Blaha V., Andrys C., Smahelova A. et al.** Effect of atorvastatin on soluble CD14, CD40 Ligand, sE- and sP-selectins and MCP-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: relationship to cholesterol turnover // *Pharmacol. Res.* 2006. Vol. 54, N 6. P. 421–428.
82. **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, N 1. P. 230–237.
83. **Ceriello A.** Controlling oxidative stress as a novel molecular approach to protecting the vascular wall in diabetes // *Curr. Opin. Lipidol.* 2006. Vol. 17, N 5. P. 510–518.
84. **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, N 1. P. 386–395.
85. **Tekin G., Tekin A., Canatar T. et al.** Simvastatin improves the attenuated heart rate recovery of type 2 diabetics // *Pharmacol. Res.* 2006. Vol. 54, N 6. P. 442–446.
86. **Save V., Patil N., Moulik N., Rajadhyaksha G.** Effect of atorvastatin on type 2 diabetic dyslipidemia // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 11, N 4. P. 262–270.
87. **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, N 3. P. 380–386.
88. **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, N 4. P. 243–250.
89. **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, N 6. P. 921–926.
90. **Abe M., Toyohara T., Ishii A. et al.** The HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin stimulates insulin secretion through organic anion transporter polypeptides // *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2010. Vol. 25, N 3. P. 274–282.
91. **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, N 3. P. 171–175.
92. **Cumaoplu 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, N 1. P. 80–85.
93. **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, N 9. P. 1130–1137.
94. **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, N 2. P. 396–401.
95. **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, N 1. P. 168–174.
96. **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, N 5. P. 881–888.
97. **Blanco-Colio L.M., Martín-Ventura J.L., Gómez-Guerrero C. et al.** Adiponectin plasma levels are increased by atorvastatin treatment in subjects at high cardiovascular risk // *Eur. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 586, N 1-3. P. 259–265.
98. **Lam H.C., Chu C.H., Wei M.C. et al.** The effects of different doses of atorvastatin on plasma endothelin-1 levels in type 2 diabetic patients with dyslipidemia // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2006. Vol. 231, N 6. P. 1010–1015.
99. **Isley W.L., Park Y., Harris W.S.** The effect of high dose simvastatin on, platelet size in patients with, type 2 diabetes mellitus // *Platelets.* 2006. Vol. 17, N 5. P. 292–295.
100. **Beishuizen E.D., Tamsma J.T., Jukema J.W. et al.** The effect of statin therapy on endothelial function in type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28, N 7. P. 1668–1674.
101. **Takebayashi K., Matsumoto S., Wakabayashi S. et al.** The effect of low-dose atorvastatin on circulating monocyte chemoattractant protein-1 in patients with type 2 diabetes complicated by hyperlipidemia // *Metabolism.* 2005. Vol. 54, N 9. P. 1225–1229.
102. **Howes L.G.** The effects of lipid-lowering drug therapy on cardiovascular responsiveness in type 2 diabetic patients // *Diabetes Obes. Metab.* 2006. Vol. 8, N 1. P. 8–14.
103. **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, N 9716. P. 735–742.
104. **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, N 24. P. 2556–2564.
105. **Rosenson R.S.** Cholesterol lowering in diabetes: new evidence supports aggressive LDL-C targets // *Postgrad. Med.* 2005. Vol. 117, N 4. P. 17–27.
106. **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, N 9607. P. 117–125.
107. **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, N 10, Suppl. P. 1K–34K.
108. **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, N 7. P. 724–730.
  109. **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, N 4. P. 459–463.
  110. **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, N 8. P. 2009–2026.
  111. **Goldberg R.B., Guyton J.R., Mazzone T. et al.** Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study // *Mayo Clin. Proc.* 2006. Vol. 81, N 12. P. 1579–1588.
  112. **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, N 25. P. 2198–2205.
  113. **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, N 22. P. 2597–2604.
  114. **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, N 5. P. 641–651.
  115. **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, N 1. P. 21–27.
  116. **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, N 9260. P. 905–910.**
  117. **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, N 9500. P. 1849–1861.
  118. **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, N 3. P. 493–498.
  119. **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, N 17. P. 1563–1574.
  120. **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, N 3. P. 314–345.
  121. **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, N 2. P. 254–257.
  122. **Goldberg R.B., Jacobson T.A.** Effects of niacin on glucose control in patients with dyslipidemia // *Mayo Clin. Proc.* 2008. Vol. 83, N 4. P. 470–478.
  123. **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, N 22. P. 1583–1592.
  124. **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, N 11. P. 2243–2250.
  125. **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, N 3. P. 538–543.
  126. **Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events HPS2-THRIVE** // <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00461630>
  127. **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, N 1. P. 162–167.
  128. **Rydén L., Standl E., Bartnik M. et al.** Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28, N 1. P. 88–136.
  129. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes – 2011 // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34, Suppl. 1. P. S11–S61.
  130. **Zanchetti A., Grassi G., Mancia G.** When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal // *J. Hypertens.* 2009. Vol. 27, N 5. P. 923–934.
  131. **Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al.** Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertens.* 2009. Vol. 27, N 11. P. 2121–2158.
  132. **Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P. et al.** Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362, N 17. P. 1575–1585.

133. **Cooper-DeHoff R.M., Gong Y., Handberg E.M. et al.** Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease // *JAMA*. 2010. Vol. 304, N 1. P. 61–68.
134. **Reboldi G., Gentile G., Angeli F. et al.** Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients // *J. Hypertens.* 2011. Vol. 29, N 7. P. 1253–1269.
135. **Turnbull F., Neal B., Algert C. et al.** Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165, N 12. P. 1410–1419.
136. **Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.** Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Hypertension*. 2003. Vol. 42, N 6. P. 1206–1252.
137. **Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators** // *Lancet*. 2000. Vol. 355, N 9200. P. 253–259.
138. **Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. et al.** CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme // *Lancet*. 2003. Vol. 362, N 9386. P. 759–766.
139. **Reboldi G., Gentile G., Angeli F., Verdecchia P.** Choice of ACE inhibitor combinations in hypertensive patients with type 2 diabetes: update after recent clinical trials // *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2009. Vol. 5, N 1. P. 411–427.
140. **Weber M.A., Bakris G.L., Jamerson K. et al.** Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56, N 1. P. 77–85.

## DIABETES MELLITUS AND CORONARY ATHEROSCLEROSIS

V.I. Volkov, S.A. Serik

Diabetic patients have the excess risk of developing atherosclerotic coronary artery disease (CAD), which is the most common cause of death in diabetes. The major contributor to the increased CAD risk in patients with type 2 diabetes is dyslipidemia. The multicomponent pathogenesis of accelerated coronary atherosclerosis in diabetes remains incompletely understood. At present there is not convincing evidence of intensive glucose control benefit for prevention cardiovascular complications of diabetes. Low-density lipoprotein cholesterol is recognized as the primary target of the treatment of dyslipidemia in diabetic patients and statins are the drugs of choice for lowering low-density lipoprotein cholesterol. In patients with diabetes and hypertension the main determinant of the cardiovascular benefits of antihypertensive drugs is the blood pressure level achieved under treatment, but nevertheless pharmacologic therapy should include either an angiotensin-converting enzyme inhibitors or an angiotensin II receptor antagonist.

**Keywords:** diabetes, coronary atherosclerosis, ischemic heart disease, prophylactics, glycemia, dyslipidemia, statins, hypertension.

*Статья поступила 16 сентября 2011 г.*