

АГ, чем у мужчин, на фоне диагностированного СД 2 типа, по сравнению с женщинами и мужчинами без СД 2 типа, и худший контроль АД в дальнейшем [93].

Кроме того, было выявлено опосредованное АГ гендерное различие поражения органов с очень высоким риском развития СНсФВ у женщин, особенно при наличии СД [94].

Данные положения руководства подтверждают и дополняют рекомендации ЕОГ 2023 года по лечению АГ, раздел 18, применительно к больным СД [64].

Согласно рекомендациям ЕОГ по ведению пациентов с АГ 2023 г. [64] пациенты с СД относятся ко 2 стадии АГ, но в руководстве ЕОК 2023 г. по лечению ССЗ у пациентов с диабетом стадийность АГ отсутствует. СД указан в рекомендациях ЕОГ 2023 г. [64]

как отдельное состояние, влияющее на риск ССЗ, независимо от сопутствующего заболевания, поражения органов-мишеней, ССЗ или ХБП. Пациенты с хорошо контролируемым диабетом при длительности заболевания менее 10 лет, отсутствием признаков поражения органов-мишеней и дополнительных факторов риска ССЗ могут быть отнесены к группе умеренного риска [64]. В обсуждаемом руководстве высокий, умеренный или низкий риск ССЗ у больных СД 2 типа устанавливается исключительно по шкале SCORE-Diabetes, что значительно упрощает его определение. Данная шкала отсутствует во всех российских рекомендациях и предлагается внедрить ее в практику российских клиницистов (электронный калькулятор имеется на сайте ЕОК в разделе калькуляторов 10-летнего риска).

## Липиды и диабет

Основными компонентами нарушений липидного обмена при СД 2 типа являются: умеренно повышенный уровень ТГ в плазме крови и повышенный уровень насыщенных ТГ липопротеинов, нормальный или умеренно повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и низкий уровень ХС ЛПВП. Такие же аномалии отмечаются и у пациентов с СД 1 типа, у которых длительное воздействие дислипидемии может вызвать атеросклероз уже в подростковом возрасте. При СД 1 типа высокие значения ХС ЛПНП наблюдаются у пациентов с неконтролируемой гликемией. При высоком уровне ХС ЛПВП данные частицы липопротеинов обладают провоспалительными и, следовательно, атерогенными, а не защитными свойствами.

### Цели лечения

Эпидемиологические исследования показали, что высокие уровни ХС ЛПНП и ХС неЛПВП и низкие уровни ХС ЛПВП связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с диабетом и без него [95].

ХС ЛПНП является основной мишенью гиполлипидемической терапии. У пациентов с СД и комбинированными дислипидемиями также следует рассматривать вторичную цель снижения липопротеинов, не относящихся к ЛПВП (ХС неЛПВП), хотя данные интервенционных исследований ограничены.

Рекомендуемые целевые уровни ХС ЛПНП по категориям сердечно-сосудистого риска у пациентов

с СД 2 типа определяются по наличию АССЗ, поражений нескольких органов-мишеней и по SCORE2-Diabetes: 1. Очень высокий риск ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л и снижение на 50% от исходного (класс IB). 2. Высокий риск ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л и снижение на 50% от исходного (класс IA). 3. Умеренный риск ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л (класс IA) [96]. Вторичная цель терапии у пациентов очень высокого риска ХС неЛПВП < 2,2 ммоль/л (класс IB) и у пациентов высокого риска ХС неЛПВП < 2,6 ммоль/л (класс IB).

Данные целевые уровни вполне соответствуют доказательствам, полученным в современных исследованиях. Новым является введение целевых уровней ХС неЛПВП для пациентов с СД, что вполне оправдано, особенно у лиц, получавших статины и достигших целевых уровней ХС ЛПНП, но с возникающими сердечно-сосудистыми событиями. Известно, что ХС неЛПВП обеспечивает более полную оценку риска, чем ХС ЛПНП, поскольку он учитывает ремананты вместе с ЛПНП — атерогенный потенциал остаточных липопротеинов [97]. Также авторами руководства рекомендуется применение шкалы SCORE2-Diabetes. В российских рекомендациях оценка риска по шкале SCORE2 не рекомендована у лиц с СД, но здесь приведена новая шкала для оценки 10-летнего риска у пациентов с СД 2 типа, которая раньше не использовалась, и ее применение будет оправдано, в том числе в российской популяции, относящейся к популяции очень высокого риска АССЗ.

## Гиполипидемические средства

Статины остаются терапией первой линии для снижения уровня ХС ЛПНП у пациентов с диабетом и дислипидемией из-за их эффективности в предотвращении сердечно-сосудистых событий и снижении смертности от ССЗ без гендерных различий.

### Статины

Высокоактивные статины (розувастатин и аторвастатин) показаны пациентам с СД и высоким или очень высоким риском ССЗ, так как они снижают уровень ХС ЛПНП на 40–63% и значительно уменьшают частоту больших церебральных и коронарных осложнений [98].

Этот положительный эффект перевешивает потенциальный диабетогенный эффект статинов (увеличение риска диабета на 9%, особенно у пожилых пациентов и лиц, уже подверженных риску развития диабета) [99]. Аналогичные преимущества статинов наблюдались как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа [100].

Статины достаточно безопасны и, как правило, хорошо переносятся. В большинстве случаев миопатия или рабдомиолиз наблюдаются на более высокой, чем умеренная, дозе статина или при комбинации с гемфиброзилом [101].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что 70–90% пациентов, которые сообщают о непереносимости статинов, могут принимать статины в последующем [102]. Статины рекомендуются у пациентов СД для достижения целевого уровня ХС ЛПНП (класс IA) и ХС неЛПВП (класс IB).

Для лечения пациентов с СД 1 и 2 типа рекомендуют только применение современных высокоэффективных статинов, с чем вполне можно согласиться, как и с рекомендацией применения статинов для снижения уровня ХС неЛПВП до целевых показателей, но только в составе комбинированной терапии.

### Эзетимиб

Снижение уровня ХС ЛПНП может быть дополнительно усилено путем добавления к статину эзетимиба в дозе 10 мг/сутки, который снижает абсорбцию холестерина из подвздошной кишки [103], что, как было показано в исследовании IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), приводило к значительному снижению комбинированной конечной точки МАСЕ у пациентов после ОКС, получавших симвастатин в сочетании с эзетимибом, с наибольшей пользой в подгруппе пациентов с СД (ОР: 0,85; 95% ДИ 0,78–0,94;  $p < 0,001$ ) [105]. Таким образом, комбинация эзетимиба со статинами рекомендуется пациентам с СД и недав-

ним ОКС, а также когда требуется целевой уровень ХС ЛПНП  $< 1,4$  ммоль/л, который не может быть достигнут при приеме только статинов (класс IB). При непереносимости статинов можно проводить терапию только эзетимибом (класс IIaC).

Данные рекомендации подтверждены РКИ и согласуются с последними российскими рекомендациями 2023 г.

### Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9

При одновременном применении с высокоинтенсивной терапией статинами (с эзетимибом или без него) ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) значительно снижали риск МАСЕ в подгруппах пациентов с СД и АССЗ в исследованиях FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES. В частности, эволокумаб снижал частоту МАСЕ на 17% у пациентов с СД, включенных в исследование FOURIER (ОР: 0,83; 95% ДИ 0,75–0,93;  $p = 0,0008$ ) [106].

По сравнению с плацебо, эволокумаб также значительно снижал уровни других атерогенных липидов (то есть ТГ, ХС неЛПВП, аполипопротеин В-содержащие частицы) у пациентов с СД и смешанной дислипидемией, включенных в исследования BANTING [106] и BERSON [107].

Алирокумаб достоверно снижал частоту комбинированной конечной точки (смерть от ССЗ, ИМ, инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) в подгруппе пациентов с ОКС и СД 2 типа ( $n = 5444$ ) в исследовании ODYSSEY OUTCOMES. Алирокумаб в дополнение к максимально переносимой дозе статинов также был более эффективен, чем эзетимиб, фенофибрат или негиполипидемическая терапия, в снижении уровня ХС неЛПВП и других атерогенных липидов у пациентов с СД [108]. Таким образом, ингибиторы PCSK9 рекомендуются для пациентов с очень высоким риском при отсутствии достижения целевого уровня ХС ЛПНП на фоне лечения максимальными дозами статинов в комбинации с эзетимибом (класс IA) или при непереносимости статинов только в комбинации с эзетимибом (класс IIaB).

### Фибраты и другие препараты, снижающие уровень триглицеридов

Потенциальное использование фибратов для снижения уровня ТГ довольно ограничено из-за риска миопатии при назначении со статинами и небольшой пользы, продемонстрированной в клинических исследованиях, за исключением анализа в подгруппах, включающих пациентов с очень высокими уровнями ТГ [109].

Данное положение руководства ЕОК 2023 г. не соответствует российским клиническим рекомендациям «Нарушения липидного обмена» 2023 г., в которых предлагается у пациентов с СД 2 типа и уровнем ТГ >2,3 ммоль/л на фоне терапии статином дополнительно использовать фенофибрат, предпочтительно в одной таблетке, что подтверждается клиническими исследованиями.

Пемафибрат — новый селективный альфа-модулятор рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, отличающийся превосходным балансом пользы и риска по сравнению с обычными фибратами. Исследование 3 фазы, определявшее эффективность пемафибрата в профилактике МАСЕ у пациентов с СД, было досрочно прекращено из-за бесполезности [110].

В отличие от фибратов икосапент этил, стабильный эфир эйкозапентаеновой кислоты, может быть предпочтительнее других омега-3 жирных кислот в дозе 2 г два раза в день для снижения уровня ТГ из-за его благоприятного влияния на исходы ССЗ, о котором сообщалось в исследовании REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial), где польза была одинаковой у пациентов с СД (58% участников) и без диабета ( $p=0,29$  для взаимодействия) [111]. Таким образом, рекомендуется назначение икосапент этила по 2 г два раза в день в комбинации со статином у пациентов с гипертриглицеридемией (1,7–5,6 ммоль/л) (класс IIbB).

Данные рекомендации подтверждены рандомизированными клиническими исследованиями и согласуются с последними российскими рекомендациями 2023 г.

## Новые препараты, снижающие уровень холестерина

### Инклизиран

Инклизиран ингибирует печеночный синтез PCSK9 минимум на полгода после однократного подкожного введения [112]. Пациенты с высоким уровнем ХС ЛПНП

на фоне приема статинов и АССЗ или, по крайней мере, с одним эквивалентом риска АССЗ, были включены в два исследования фазы 3 ORION-10 и ORION-11 и достигали снижения уровня ХС ЛПНП при введении инклизирана еще на 50% [113]. Это преимущество было последовательным у пациентов с диабетом в обоих исследованиях, и в настоящее время исходы ССЗ оцениваются в исследовании инклизирана 3 фазы ORION-4 с участием пациентов с АССЗ.

### Бемпедоевая кислота

Бемпедоевая кислота является пролекарственным средством, которое снижает синтез холестерина путем ингибирования цитратлиазы аденозинтрифосфата [114].

В исследовании CLEAR Harmony добавление бемпедоевой кислоты к статинам значительно снижало уровень ХС ЛПНП (–16,5%) у пациентов с АССЗ или семейной гиперхолестеринемией со сходными результатами в подгруппе пациентов с диабетом (–19,1%) [115]. Бемпедоевая кислота, как показал последующий метаанализ, не индуцировала впервые возникший диабет и не ухудшала течение СД [116]. Пациенты с высоким риском ССЗ, которые не могли или не хотели принимать статины, были включены в исследование CLEAR Outcomes и рандомизированы в группу бемпедоевой кислоты или плацебо. Среди 6992 пациентов, отнесенных к активной группе исследования, 45% имели СД 2 типа. Бемпедоевая кислота ассоциировалась со значительно более низкой частотой четырехкомпонентной композитной первичной конечной точки (смерть от ССЗ, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или коронарная реваскуляризация) и более высокой частотой некоторых нежелательных явлений (подагра и желчнокаменная болезнь) в течение 40,6 месяца наблюдения [117].

Данный препарат не получил пока подтверждения эффективности в специальном проспективном исследовании исходов и о его рекомендации для лечения пациентов с дислипидемиями и СД говорить пока рано.

## Антитромботическая терапия при сахарном диабете

### Пациенты без симптомных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний или реваскуляризации в анамнезе

В рандомизированном исследовании ASCEND у 15 480 пациентов с СД 1 или СД 2 типа без явных

ССЗ ацетилсалициловая кислота (АСК) в течение 7,4 лет значительно (на 12%;  $p=0,01$ ) снижала количество серьезных сосудистых событий — ИМ, инсульта/транзиторной ишемической атаки или смерти от любой сосудистой причины, исключая любое подтвержденное внутримозговое кровоиз-