

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-

лияние, повышая риск кровотечения 3–5 типа по BARC на 29 % ($p=0,003$) по сравнению с плацебо [118]. Связанные с приемом АСК кровотечения были в основном желудочно-кишечными; не отмечалось различий риска фатальных, внутричерепных и глазных кровотечений.

Оценка коронарного кальция позволяет неинвазивно выявлять бессимптомных пациентов с самым высоким риском АССЗ или реваскуляризации, с СД или без него, которые могут получить наибольшую пользу от приема АСК.

Следовательно, у пациентов с СД без клинических проявлений АССЗ или реваскуляризации в анамнезе можно рассмотреть возможность назначения АСК (75–100 мг 1 раз в день) для предотвращения первого тяжелого сосудистого события. При этом у пациентов с СД и бессимптомным течением АССЗ, включая документально подтвержденную методами визуализации ИБС, и с более высоким сердечно-сосудистым риском чистая польза от ингибирования тромбоцитов АСК может быть выше.

Пациенты с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или реваскуляризацией без показаний к длительной пероральной антикоагулянтной терапии

Хронические коронарные синдромы

В рандомизированном исследовании THEMIS у 19 220 пациентов с СД и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) или аортокоронарным шунтированием (АКШ) в анамнезе или с документированным стенозом ($\geq 50\%$) по крайней мере одной коронарной артерии и при отсутствии предшествующего ИМ или инсульта сопоставлялись эффективность и безопасность добавления тикагрелора (60 мг 2 раза в день) или плацебо к АСК (75–150 мг 1 раз в день) [119]. При медиане периода наблюдения 3,3 года риск событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) при приеме тикагрелора по сравнению с плацебо умеренно снижался на 10 % ($p=0,04$), а риск большого и внутричерепного кровотечения значительно повышался в 2,32 раза ($p<0,001$) и в 1,71 раза ($p=0,005$) соответственно.

В такой клинической ситуации добавление тикагрелора к АСК связано с неблагоприятным соотношением польза-риск.

В рандомизированном исследовании COMPASS у 27 395 пациентов со стабильным АССЗ (перенесенный ИМ, симптомные ИБС и/или заболевания периферических артерий) АСК (100 мг 1 раз

в день) в сочетании с ривароксабаном (2,5 мг 2 раза в день) превосходили АСК и плацебо в предотвращении суммы осложнений (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, ИМ) на 24 % ($p<0,001$), но повышали риск большого кровотечения в 1,7 раза ($p<0,001$) [120]. Аналогичное соотношение пользы и риска наблюдалось в подгруппе больных СД (38 % всех пациентов).

Следует рассмотреть возможность добавления ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) к низкой дозе АСК для долгосрочной профилактики серьезных сосудистых событий у пациентов с СД и симптомами стабильной ИБС или заболеваниями периферических артерий без высокого риска кровотечения. В отдаленном периоде целесообразность продолжения лечения АСК и очень низкой дозой ривароксабана должна определяться индивидуально путем регулярной оценки риска тромбоза и кровотечения.

Острые коронарные синдромы

У пациентов с СД 2 типа наблюдается снижение образования активного метаболита клопидогрела по сравнению с пациентами без СД. Поэтому закономерно, что у пациентов с СД и ОКС, перенесших ЧКВ, 12-месячная двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) низкой дозой АСК и прасугрелом или тикагрелором эффективнее ДАТ с применением клопидогрела. Прасугрел превосходил тикагрелор в снижении риска смерти, ИМ или инсульта без увеличения частоты больших кровотечений в подгруппе участников рандомизированного исследования ISAR-REACT 5 с СД ($n=892$; 22 % участников работы) [121].

Пациентам с СД и ОКС, которым не проводится реваскуляризация миокарда, рекомендуется ДАТ АСК (75–100 мг 1 раз в день) и ингибитором P2Y₁₂-рецепторов, предпочтительно тикагрелором, а не клопидогрелом в течение 12 месяцев.

В рандомизированном исследовании GLOBAL-LEADERS не удалось продемонстрировать превосходство в эффективности или безопасности 24-месячной монотерапии тикагрелором после ОКС по сравнению со стандартной 12-месячной ДАТ с последующей 12-месячной монотерапией АСК в подгруппе больных СД (25 % всех пациентов) [122]. В рандомизированном исследовании PEGASUS-TIMI 54 у пациентов с ИМ за 1–3 года до включения в работу и дополнительными факторами риска ССЗ добавление к низкой дозе АСК сниженной дозы тикагрелора (60 мг 2 раза в день) по сравнению с плацебо снижало суммарный риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта на

16 % ($p=0,004$), в том числе у больных СД, но увеличивало частоту большого кровотечения по шкале TIMI в 2,32 раза, а также одышки, приводившей к прекращению приема препарата.

Следует рассматривать возможность продления ДАТ свыше 12 месяцев (до 3 лет) у пациентов с СД, которые переносят ДАТ без больших кровотечений.

Нет доказательств, подтверждающих сокращение продолжительности или деэскалацию ДАТ после ОКС у пациентов с СД, а также пользу рутинного тестирования функции тромбоцитов при проведении антитромбоцитарной терапии после ЧКВ. В рандомизированном исследовании TROPICAL-ACS при переходе от прасургрела к клопидогрелу после 2 недель ДАТ на основании результатов тестирования функции тромбоцитов в подгруппе пациентов с СД отмечалось увеличение риска больших сердечно-сосудистых осложнений. Более того, смертность от ССЗ в группе деэскалации оказалась значительно (в 2,42 раза; $p=0,04$) выше у больных СД по сравнению с пациентами без СД [122].

Поэтому пациентам с СД не рекомендуются укорочение менее 12 месяцев или деэскалация ДАТ в течение года после ОКС. Имеющиеся данные не поддерживают тестирование функции тромбоцитов для корректировки ДАТ.

Пациенты с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или реваскуляризацией, нуждающиеся в длительном приеме пероральных антикоагулянтов

У пациентов, нуждающихся в длительной терапии пероральными антикоагулянтами, например, из-за ФП, перенесших ЧКВ по поводу ОКС или стабильной ИБС, ДАТ комбинируют с пероральными антикоагулянтами — тройная антитромботическая терапия (ТАТ), которая повышает риск больших кровотечений. Проведенные рандомизированные исследования не имели достаточных статистической мощности и продолжительности, количества участников с СД для получения обоснованных заключений об эффективности ДАТ и безопасности (риск большого кровотечения) ТАТ у пациентов с СД. Результаты

метаанализа показали значительно более высокую частоту ИМ и тромбоза стента при использовании ДАТ по сравнению с ТАТ, что требует осторожной и систематической оценки риска тромбоза и кровотечения у отдельного пациента с СД при выборе продолжительности ТАТ [123].

У отдельных пациентов с ОКС или стабильной ИБС и СД, перенесших имплантацию коронарного стента и имеющих показания к антикоагулянтной терапии, можно рассмотреть возможность продления ТАТ низкой дозой АСК, клопидогрелом и прямым пероральным антикоагулянтом максимум до 3 месяцев, если риск тромбоза превышает риск кровотечения.

Профилактика желудочно-кишечных кровотечений

Проведенные исследования установили одинаковую частоту желудочно-кишечных кровотечений при монотерапии низкими дозами АСК или ингибиторами $P2Y_{12}$ -рецепторов (клопидогрелом или тикагрелором). По-видимому, желудочно-кишечные кровотечения связаны с ранее существовавшими поражениями слизистой оболочки, а не со специфическим действием антитромбоцитарного препарата. Метаанализ показал, что гастропротекторные препараты значительно снижают риск желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимавших моно- или комбинированную антитромботическую терапию [124]. Защитный эффект пантопразола наблюдался в заранее определенной подгруппе из 6732 пациентов с СД в исследовании COMPASS [125].

При комбинированном применении антитромботических препаратов для предотвращения желудочно-кишечных кровотечений рекомендуются ингибиторы протонной помпы. При использовании одного антитромбоцитарного или антикоагулянтного препарата следует рассмотреть возможность применения ингибиторов протонной помпы для предотвращения желудочно-кишечного кровотечения, учитывая риск кровотечения у конкретного пациента. Омепразол и эзомепразол не рекомендуются для защиты желудка при использовании клопидогрела, действие которого они ослабляют.

Многофакторный подход к управлению факторами риска при диабете

Многофакторный подход в борьбе с факторами риска, раннее выявление и коррекция сопутствующих заболеваний имеют важное значение в профилак-

тике осложнений у больных СД 2 типа. По данным Шведского национального регистра диабета достижение целевых уровней основных факторов (HbA1c,