

С.А. УРАЗГИЛЬДЕЕВА, д.м.н., Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена клинической больницы № 122 им. Л.Г. Соколова; Центр клинической липидологии Центра сердечной медицины «Черная Речка», Санкт-Петербург

СТАТИНЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: МЕСТО АТОРВАСТАТИНА

Обзор посвящен особенностям лечения статинами больных сахарным диабетом 2 типа с целью предотвращения серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, категории риска, дислипидемия, целевые уровни липидов, гиполипидемическая терапия, статины, аторвастатин.

S.A. URZAGILDEEVA, MD

Cardiology Research Clinical and Educational Center of the Medical Faculty of St. Petersburg State University
Sokolov Center for Atherosclerosis and Lipid Disorders in Clinical Hospital No. 122,

Center for Clinical Lipidology of Chernaya Rechka Center for Cardiac Medicine, St. Petersburg

STATINES IN TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: NICHE OF ATORVASTATINE

The review is devoted to the features of statin therapy in patients with type 2 diabetes to prevent serious cardiovascular complications.

Keywords: diabetes mellitus, risk categories, dyslipidemia, target lipid levels, lipid-lowering therapy, statins, atorvastatin.

ВВЕДЕНИЕ

Серьезную обеспокоенность мирового медицинского сообщества вызывает факт значительного роста заболеваемости сахарным диабетом (СД), преимущественно 2 типа. Согласно данным Международной федерации диабета, к 2040 г. ожидается увеличение числа больных до 682 млн [1]. Высока распространенность СД и в российской популяции. Так, по данным федерального регистра больных СД, на окончание 2016 г. в РФ состояло на диспансерном учете около 4 млн больных СД 2 типа, но, вероятнее всего, истинная численность пациентов с СД в России значительно больше официально зарегистрированной и достигает не менее 8–9 млн человек, что составляет 6% населения [2].

К сожалению, зачастую болезнь диагностируется поздно, когда у пациентов уже развиваются грозные сосудистые осложнения, являющиеся одной из главных причин инвалидизации и гибели пациентов. Специфические микрососудистые осложнения, такие как диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая полинейропатия, безусловно, требуют привлечения к курации пациентов нефрологов, офтальмологов, неврологов. В то же время значительное число больных кардиологического профиля, помощь которым оказывают кардиологи или врачи общей практики, страдают СД 2 типа.

СД И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Известно, что СД – один из наиболее значимых факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), наряду с нарушениями липидного обмена, артериальной гипертензией (АГ) и курением [3]. Именно поэтому большинство пациентов с СД 2 типа относятся к катего-

рии очень высокого сердечно-сосудистого (СС) риска. Распределение больных по категориям риска представлено в рекомендациях Европейского общества атеросклероза и Европейского кардиологического общества по коррекции дислипидемий 2016 г., а также в рекомендациях Национального общества атеросклероза (НОА) «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» 2017 г. (табл. 1) [4, 5].

Таблица 1. Категории сердечно-сосудистого (СС) риска [5]

Очень высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> Зарегистрированное СС заболевание: наличие в анамнезе ИБС, инфаркта миокарда, ишемического инсульта или атеросклеротического поражения периферических артерий Наличие значимой (стеноз $\geq 50\%$) или осложненной атеросклеротической бляшки любой локализации СД с поражением органов-мишеней, например, протеинурией, или с одним из ФР (курение, АГ, ДЛП) Хроническая болезнь почек (ХБП) тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²) 10-летний риск фатального исхода ССЗ по шкале SCORE $\geq 10\%$
Высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> Уровень одного из ФР заметно повышен, в частности ХС $> 8\%$, или АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. Наличие необструктивной (стеноз 20–49%) атеросклеротической бляшки любой локализации Большинство пациентов с СД (некоторые молодые люди с СД 1 типа могут быть с низким или умеренным риском) Умеренная ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²) 10-летний риск фатального исхода ССЗ по шкале SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$
Умеренный риск	10-летний риск фатального исхода ССЗ по шкале SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$
Низкий риск	10-летний риск фатального исхода ССЗ по шкале SCORE $< 1\%$

Таблица 2. Оптимальные значения липидных параметров у больных высокого и очень высокого СС риска [5]

Липидные показатели	Высокий риск	Очень высокий риск
Общий ХС, ммоль/л	< 4,5	< 4,0
ХС ЛПНП, ммоль/л	< 2,5	≤ 1,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	мужчины >1,0, женщины > 1,2	
Триглицериды, ммоль/л	≤ 1,7	
Липопротеид (а), мг/дл	< 50	

В соответствии с этими рекомендациями, пациенты с СД, имеющие микрососудистые осложнения или хотя бы один дополнительный фактор риска (ФР) ИБС: АГ, курение, дислипидемию (ДЛП), должны быть отнесены к категории очень высокого СС риска, даже без признаков значимого атеросклеротического поражения [4, 5]. Больные СД 2 типа, не имеющие других ФР и поражения органов-мишеней, являются пациентами высокого риска. К сожалению, в реальной клинической практике таких пациентов немного, т. к. в большинстве случаев СД сопровождается развитием вторичной ДЛП.

Терапия пациентов высокого и очень высокого СС риска предполагает обязательное достижение целевого уровня показателей липидного и углеводного обмена, уровня АД и массы тела. В отношении коррекции липидных параметров основным показателем эффективности лечения служит уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). В *таблице 2* представлены оптимальные значения липидных параметров для пациентов высокого и очень высокого риска в соответствии с рекомендациями НОА 2017 г. [5].

Именно достижение оптимального уровня ХС ЛНП рекомендуется рассматривать в качестве цели проводимой терапии. При этом для больных очень высокого риска следует добиваться снижения уровня ХС ЛНП до уровня ниже 1,5 ммоль/л (или его снижение на ≥50%, если исходный уровень составляет 1,5–3,5 ммоль/л), а для больных высокого риска – до уровня ниже 2,5 ммоль/л (или его снижение на ≥50%, если исходный уровень составляет 2,5–5,0 ммоль/л). Обе рекомендации имеют высокий класс и уровень доказанности – I B [5].

ОСОБЕННОСТИ ДЛП ПРИ ДИАБЕТЕ

Основными характеристиками ДЛП при СД 2 типа являются повышение уровня триглицеридов (ТГ) в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и снижение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП).

Причиной развития гипертриглицеридемии (ГТГ) при СД 2 типа является низкая чувствительность висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина, приводящая к усилению липолиза, поступлению в печень большого количества свободных жирных кислот и повышению синтеза ТГ и ЛОНП. При гипергликемии также снижена активность эндотелиальной липопротеинлипазы

(ЛПЛ), ответственной за катаболизм ТГ и ЛОНП. Снижение уровня ХС ЛВП при СД 2 типа обусловлено повышением активности печеночной ЛПЛ и ускоренным катаболизмом ЛВП. Концентрация ХС ЛНП у больных СД обычно не повышена, однако у ряда пациентов диагностируется комбинированная или смешанная ДЛП, особенно если СД развивается на фоне первичной гиперхолестеринемии (ГХС), генетически обусловленной. Необходимо отметить, что для пациентов с СД 2 типа характерно преобладание фракции мелких плотных ЛНП, обладающих повышенной атерогенностью вследствие высокой способности к окислению и гликозилированию. В свою очередь, гликозилирование и окисление ЛВП ведут к снижению их антиатерогенных свойств. Развитие у пациентов диабетической нефропатии усугубляет уже имеющиеся повышение уровня ТГ и снижение уровня ХС ЛВП. Количественные изменения липидного спектра могут встречаться изолированно, но чаще всего они сочетаются и носят название диабетической липидной триады: повышение уровня ТГ, снижение уровня ХС ЛВП и повышение содержания малых плотных ЛНП [6, 7]. В ряде случаев выявление характерной ДЛП может предшествовать выявлению нарушений углеводного обмена и служить основанием для выполнения пробы на толерантность к глюкозе [8].

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КАК ЧАСТЬ МНОГОФАКТОРНОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ СД

Лечение пациентов с СД предполагает достижение не только оптимального гликемического контроля, но также достижение и поддержание оптимальной массы тела, отказ от курения, повышение физической активности, а также эффективную коррекцию уровня АД и липидов. Такой многофакторный подход позволяет значительно снизить риск развития серьезных осложнений заболевания. Исходя из этого, гиполипидемическая терапия является абсолютно необходимой в лечении больных СД.

Пациенты с СД, имеющие микрососудистые осложнения или хотя бы один дополнительный фактор риска (ФР) ИБС: АГ, курение, дислипидемию (ДЛП), должны быть отнесены к категории очень высокого СС риска, даже без признаков значимого атеросклеротического поражения

Один раз в 2 года в России обновляются «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Последняя редакция этого документа 2017 г. обобщает основные положения современных руководств по коррекции ГХС у больных СД [2]:

- Лечение ГХС – один из главных механизмов снижения СС риска у больных как СД 2 типа, так и СД 1 типа.
- Все пациенты с СД старше 40 лет вне зависимости от наличия ФР и более молодые пациенты с ХБП или множественными ФР должны получать терапию статинами с целью снижения уровня ХС ЛНП.

Таблица 3. Рекомендации по лечению ДЛП у больных сахарным диабетом

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем больным СД 1 типа с наличием микроальбуминурии и/или болезни почек рекомендуется назначить один из статинов с целью снизить уровень ХС ЛНП как минимум на 50%. При отсутствии ожидаемого эффекта показана комбинированная терапия с эзетимибом или фенофибратом	I	C
У пациентов с СД 2 типа и ССЗ или ХБП, а также у пациентов в возрасте старше 40 лет без ССЗ, но с наличием других ФР или с признаками поражения органов-мишеней рекомендуемый уровень ХС ЛНП <1,5 ммоль/л	I	B
У пациентов с СД 2 типа без других ФР основной целью гиполипидемической терапии является достижение уровня ХС ЛНП <2,5 ммоль/л	I	B

- У больных с СД очень высокого риска необходимо добиваться снижения уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л, или снижения уровня ХС ЛНП по крайней мере на 50% от исходного.
- У больных с СД высокого риска необходимо добиваться снижения уровня ХС ЛНП менее 2,5 ммоль/л, или снижения уровня ХС ЛНП по крайней мере на 50% от исходного.
- Больным СД с недостаточным снижением уровня ХС ЛНП на фоне терапии статинами следует рассмотреть возможность назначения эзетимиба (препарата, снижающего абсорбцию холестерина в тонком кишечнике).

Некоторые разногласия по целевому уровню ХС ЛНП для пациентов очень высокого риска между кардиологами и эндокринологами обусловлены тем, что в Европейских рекомендациях по коррекции ДЛП 2016 г., на которые опирались эксперты-эндокринологи при создании «Алгоритмов оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», в качестве цели лечения больных очень высокого СС риска рекомендуется достигать уровня ХС ЛНП ниже 1,8 ммоль/л. Более низкий целевой уровень ХС ЛНП в Российских рекомендациях 2017 г. объясняется тем, что ко времени создания этого документа завершился ряд клинических исследований, в которых было доказано преимущество более низких уровней ХС ЛНП в отношении предотвращения развития СС осложнений при доказанной безопасности такой тактики.

При недостаточной эффективности монотерапии статинами может быть рассмотрена возможность комбинированной терапии. С учетом особенностей диабетической ДЛП, т. е. высокого уровня ТГ и пониженного содержания ХС ЛВП, в гиполипидемической терапии больных СД уместно использование фибратов с целью коррекции ГТГ и предупреждения развития микрососудистых осложнений. К сожалению, пока мы не располагаем препаратами, способными существенно повысить уровень ХС ЛВП. В *таблице 3* приведены рекомендации по лечению ДЛП у больных СД, представленные в Российских рекомендациях 2017 г. [5].

СТАТИНЫ КАК ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СД 2 ТИПА

Тактика гиполипидемического лечения больных высокого и очень высокого СС риска предполагает в подавляющем большинстве случаев использование медикаментозной терапии. С точки зрения доказательной медицины и согласно действующим рекомендациям по коррекции ДЛП, препаратами первой линии, значимо снижающими уровень ХС ЛНП, доказавшими эффективность как для первичной, так и для вторичной профилактики СС осложнений, а также позволяющими замедлить прогрессирование атеросклероза, безусловно, являются ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, или статины [9]. Предпочтение терапии статинами прежде всего связано с впечатляющими положительными результатами многочисленных многоцентровых рандомизированных исследований, примеры которых приведены в *таблице 4* [10].

Два исследования из перечисленных в *таблице 4* были спланированы и выполнены исключительно на популяции больных СД 2 типа. Это исследования ASPEN (Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) и CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study). В исследовании ASPEN, продолжавшееся в течение 4 лет, были включены как больные СД 2 типа без ИБС (когорты первичной профилактики), так и пациенты, уже перенесшие СС события (когорты вторичной профилактики). Несмотря на то, что у больных, получавших аторвастатин, уровень ХС ЛНП снизился на 30%, достоверного снижения риска ССС достичь не удалось ни в той, ни в другой когорте. В то же время снижение риска повторного нефатального ИМ в группе вторичной профилактики было весьма значительным – 36%, и лишь небольшое количество включенных больных (505 человек) не позволило достичь статистической достоверности ($p = 0,11$) [10].

Для пациентов с СД 2 типа характерно преобладание фракции мелких плотных ЛНП, обладающих повышенной атерогенностью вследствие высокой способности к окислению и гликозилированию

Значительно более успешным было исследование CARDS, в котором сравнивали результаты лечения аторвастатином 10 мг/сут (1428 пациентов) и плацебо (1410 пациентов) больных СД 2 типа без предшествовавших СС событий. Уровень ХС ЛНП при включении в исследование не превышал 4,14 ммоль/л, что и определило выбор дозировки аторвастатина. В группе больных, получавших аторвастатин, достоверно реже (на 37%) регистрировалось развитие следующих событий: острой смерти от ИБС, нефатального ИМ, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, реанимации после первичной остановки сердца, коронарной реваскуляризации или инсульта. Результаты исследования в отноше-

нии влияния терапии на все перечисленные события, являвшегося первичной конечной точкой, превзошли ожидаемые 30%. Терапия аторвастатином повлияла и на отдельные компоненты конечной точки. Так, было зафиксировано уменьшение риска острых коронарных событий на 36%, реваскуляризации миокарда – на 31%, ишемических инсультов – на 48%. Исследование было прекращено досрочно, на 2 года ранее запланированного срока, после получения результатов промежуточного анализа, которые свидетельствовали о явных преимуществах аторвастатина по сравнению с плацебо для снижения риска развития ССЗ при СД 2 типа. Решение о прекращении лечения было принято независимым наблюдательным комитетом по этическим соображениям, чтобы не оставить пациентов контрольной группы без эффективного лечения. Если бы исследование продолжалось дольше, можно было бы ожидать и более значительных результатов: так, общая смертность в группе аторвастатина снизилась на 27%, и если бы исследование продолжалось еще 2 года, как было запланировано, эта разница, скорее всего, достигла бы статистической достоверности. Необходимо отметить, что в ходе проведения исследования при необходимости в дополнительном применении гиполипидемических препаратов допускалось использование других статинов, что делает результаты еще более впечатляющими. Необходимо также отметить, что за время проведения исследования не было зарегистрировано различий между группами активного лечения и плацебо по количеству побочных явлений [11].

Другим крупным многоцентровым исследованием, прекращенным досрочно и убедительно продемонстрировавшим эффективность аторвастатина, явилась липид-снижающая ветвь исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) – ASCOT-LLA. В это исследова-

ние были включены более 10 тыс. пациентов с АГ и дополнительными ФР, в т. ч. СД 2 типа (2532) с исходным уровнем ХС ЛНП около 3,0 ммоль/л, рандомизированных для лечения аторвастатином 10 мг или плацебо.

Лечение пациентов с СД предполагает достижение не только оптимального гликемического контроля, но также достижение и поддержание оптимальной массы тела, отказ от курения, повышение физической активности, а также эффективную коррекцию уровня АД и липидов

Терапия аторвастатином сопровождалась снижением уровня ХС ЛНП на 34% и достоверным снижением риска СС событий на 23%. В целом по группе активного лечения аторвастатином 10 мг было зарегистрировано снижение частоты нефатального ИМ и смерти от ИБС на 36%, что привело к досрочному прекращению исследования через 2 года при запланированной длительности наблюдения в 5 лет. Анализ результатов исследования, выполненный после разослепления антигипертензивной части исследования, убедительно продемонстрировал более выраженное снижение риска первичной конечной точки на фоне приема аторвастатина в группе амлодипин + периндоприл в сравнении с группой больных, получавших атенолол + гипотиазид. Частота СС событий снизилась в группе амлодипин/аторвастатин на 53% по сравнению с группой амлодипин/плацебо, а в группе атенолол/аторвастатин – лишь на 16% по сравнению с группой атенолол/плацебо. В исследовании было доказано дополнительное преимущество использования аторвастатина у больных с АГ на фоне антигипертензивной терапии, включавшей ингибитор ангио-

Таблица 4. Влияние статинов на сердечно-сосудистые события у больных СД (адаптировано из Kwitterovich P.O., 2010)

Исследование	Число включенных больных с СД	Препарат и доза против плацебо	Относительное снижение риска СС событий (RRR)
Первичная профилактика			
HPS	2912	Симвастатин 40 мг	27% (p<0,00001)
CARDS	2383	Аторвастатин 10 мг	37% (p<0,001)
ASPEN	1905	Аторвастатин 10 мг	3% NS
ASCOT-LLA	2532	Аторвастатин 10 мг	23% (p = 0,036)
Вторичная профилактика			
HPS	3051	Симвастатин 40 мг	26% (p<0,00001)
4 S	483	Симвастатин 20–40 мг	42% (p<0,001)
ASPEN	505	Аторвастатин 10 мг	18% NS
CARE	586	Правастатин 40 мг	25% (p = 0,05)
LIPID	1077	Правастатин 40 мг	21% (p<0,008)
TNT	1500	Аторвастатин 10 мг / 80 мг	25% (p = 0,026)

тензин-превращающего фермента периндоприл и антагонист кальция амлодипин [12, 13].

Положительное влияние высоких доз аторвастатина на снижение риска СС событий у 10 тыс. пациентов очень высокого риска, страдающих ИБС, было показано в мультинациональном исследовании TNT (Treating to New Targets), в котором участвовал 1501 пациент с СД 2 типа. Именно в этой когорте больных было зарегистрировано наиболее значимое снижение частоты основных сердечно-сосудистых событий на 25% за время наблюдения (4,9 года) при проведении терапии аторвастатином в дозе 80 мг по сравнению с использованием 10 мг в контрольной группе. Необходимо отметить, что в этом исследовании не регистрировалось существенных различий между подгруппами больных, несмотря на использование аторвастатина в максимальной дозе – 80 мг [14].

Аторвастатин является одним из наиболее изученных статинов, доказавшим свою эффективность в отношении первичной и вторичной профилактики ССЗ, в т. ч. у больных СД, что послужило поводом для регистрации соответствующих показаний для медицинского применения

Таким образом, можно заключить, что аторвастатин является одним из наиболее изученных статинов, доказавшим свою эффективность в отношении первичной и вторичной профилактики ССЗ, в т. ч. у больных СД, что послужило поводом для регистрации соответствующих показаний для медицинского применения. При этом необходимо отметить, что все многоцентровые рандомизированные клинические исследования выполнялись с использованием оригинального препарата аторвастатина – кристаллической кальциевой соли аторвастатина.

ПРЕИМУЩЕСТВА АТОРВАСТАТИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СД

Наиболее эффективными из доступных для использования в России препаратов класса статинов являются аторвастатин и розувастатин. Именно эти препараты в соответствующих дозировках (аторвастатин 40–80 мг, розувастатин 20–40 мг) рекомендованы АНА/АСС в 2013 г. как препараты, обеспечивающие высокоинтенсивный режим терапии, приводящий к снижению ХС ЛНП на 50% и более [15]. Очевидно, что гиполипидемическая активность розувастатина превосходит таковую аторвастатина. В то же время применение аторвастатина у больных СД подкреплено значительной доказательной базой в отношении использования этого препарата как в рамках клинических исследований (свыше 400 клинических исследований с участием более 80 тыс. пациентов), так и в повседневной врачебной практике. Кроме того, фармакокинетические особенности аторвастатина позволяют выделить этот препарат как предпочтительный в лечении ДЛП у больных СД.

Аторвастатин – синтетический липофильный статин, характеризующийся продолжительным действием (период полувыведения (T_{50}) составляет 14 ч). Препарат метаболизируется при участии фермента СYP3A4, что следует учитывать при необходимости совместного использования с лекарственными средствами, являющимися субстратами или ингибиторами этой изоформы цитохрома P450. В то же время даже использование высоких доз аторвастатина не приводило к существенному повышению риска развития побочных явлений. Так, в анализе 49 завершённых клинических исследований у 14 236 лиц с ДЛП, выполненном С. Newman et al. в 2006 г., отмечено, что частота побочных эффектов в группе больных, получавших аторвастатин 80 мг, 10 мг и плацебо, была сопоставима [16]. Аторвастатин – единственный препарат класса статинов, выведение которого осуществляется почти исключительно через печень и не требует коррекции дозы даже при сниженной функции почек. Именно поэтому этот статин может рассматриваться как препарат первого выбора для пациентов с СД и диабетической нефропатией или другой патологией почек. Высокая степень безопасности применения аторвастатина, а также наличие нефропротективного эффекта в отношении больных СД с нефропатией и сниженной клубочковой фильтрацией были продемонстрированы в многоцентровом исследовании PLANET I, в котором 353 пациента с СД и протеинурией были рандомизированы в группы лечения аторвастатином в дозе 80 мг, розувастатином в дозе 10 мг или 40 мг. Исследование продолжалось в течение 52 нед., первичной конечной точкой служило изменение отношения протеин/креатинин в моче (МПК), достоверно снизившееся на 13% в группе больных, получавших аторвастатин 80 мг ($p = 0,033$). У пациентов, получавших розувастатин, это отношение достоверно не изменилось. При этом использование 80 мг аторвастатина сопровождалось развитием нежелательных почечных эффектов только у 9 больных из 110 (в 7,8%). В группе больных, получавших 40 мг розувастатина, аналогичные события регистрировались у 12 больных из 123 (в 9,8%).

Препаратами первой линии, значимо снижающими уровень ХС ЛНП, доказавшими эффективность как для первичной, так и для вторичной профилактики СС осложнений, а также позволяющими замедлить прогрессирование атеросклероза, являются статины

Впечатляющие результаты были получены при выполнении post-hoc анализа двух исследований с одинаковым дизайном: PLANET I и PLANET II, в которое были включены 237 пациентов с протеинурией без СД. У больных, получавших аторвастатин 80 мг, отношение МПК снизилось достоверно больше по сравнению с теми, кто получал розувастатин 10 мг (28,3% и 15,6% соответственно, $p = 0,043$) и розувастатин 40 мг (18,2%, $p = 0,013$) [17].

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА УРОВЕНЬ АНТИТЕЛ К МАЛЫМ ПЛОТНЫМ ЛНП КАК ДЕМОСТРАЦИЯ ПЛЕЙОТРОПНЫХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА

В ряду плеiotропных эффектов аторвастатина существенное место занимают его положительное влияние на поддержание оптимального антиоксидантного потенциала плазмы крови и торможение аутоиммунных реакций, связанных с атерогенной модификацией ЛНП. Несколько лет назад нами было выполнено пилотное одиарное слепое плацебо-неконтролируемое исследование по изучению влияния аторвастатина на показатели липидного спектра, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и уровень антител к окисленным ЛНП (АТ к ок-ЛНП) у 20 женщин в постменопаузе. У всех пациенток в результате 4-недельного курса терапии аторвастатином в минимальной дозе 10 мг/сут было достигнуто достоверное снижение среднего уровня ХС ЛНП на 37,6%. Средний уровень ТГ в исследованной группе снизился на 32,3%, а содержание ХС ЛВП повысилось в среднем на 10,1%. При этом достоверно снизилась интенсивность индуцированной хемилюминесценции как показатель активации ПОЛ, а показатель общей антиокислительной активности крови повысился. Также было обнаружено достоверное снижение содержания в

сыворотке крови АТ к ок-ЛПНП, наиболее значимое у пациенток с гипоальфахолестеринемией [18].

Результаты многочисленных многоцентровых рандомизированных клинических и научных исследований подтверждают тот факт, что аторвастатин не только обеспечивает адекватный контроль липидного профиля у пациентов с СД, но и оказывает благоприятное влияние на прогноз

Таким образом, результаты многочисленных многоцентровых рандомизированных клинических и научных исследований, а также опыт повседневной клинической практики подтверждают тот факт, что оригинальный аторвастатин не только обеспечивает адекватный контроль липидного профиля у пациентов с СД, но и оказывает благоприятное влияние на прогноз, независимо от исходной степени риска, в соответствии с высокими требованиями к безопасности терапии.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas, 7th Edition, 2015. <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 8-й выпуск, 2017. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. *Сахарный диабет*, 2017, 20(15): 1-112. / Standards of specialized medical care in diabetes mellitus, 8th edition, 2017. Edited by Dedova II, Shestakova MV. *Sakharniy Diabet*, 2017, 20 (15): 1-112.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet*, 2004, 364(9438): 937-952.
4. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias: The Task Force for the Management of Dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*, 2016, 253: 281-344.
5. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2017, 3: 2-22. / Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and management of atherosclerosis. Russian guidelines VI revision. *Ateroskleroz i Dislipidemii*, 2017, 3: 2-22.
6. Глинкина И.В. Лечение нарушений липидного обмена при сахарном диабете 2 типа. *Лечащий врач*, 2002, 6: 6-8. / Glinkina IV. Treatment of lipid metabolism disorders in type 2 diabetes mellitus. *Lechashchiy Vrach*, 2002, 6: 6-8
7. Sniderman AD, Lamarche B, Tilley J et al. Hypertriglyceridemic hyperapo B in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25(3): 579-582.
8. Уразгильдеева С.А., Малыгина О.Ф. Особенности лечения дислипидемии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*, 2016, 3: 48-53. / Urazgildeeva SA, Malygina OF. Features of dyslipidemia management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*, 2016, 3: 48-53.
9. Алексеева И.А., Сергиенко И.В. Роль аторвастатина во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в свете современных рекомендаций. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2017, 3: 23-32. / Alekseeva IA, Sergienko IV. The role of atorvastatin in the secondary prevention of cardiovascular diseases in the light of contemporary guidelines. *Ateroskleroz i Dislipidemii*, 2017, 3: 23-32
10. Kwiterovich PO. Dyslipidemia in Special Groups. *Dyslipidemia*, 2010: 124.
11. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P.N. et al. 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, 369: 685-696.
12. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NL et al. ASCOT investigators. 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, 361: 1149-1158.
13. Poulter NL, Sever PS, Dahlöf B et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event noted in the -Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*, 2005, 366: 907-913.
14. 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, 29: 1220-1226.
15. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014, 129, 25(Suppl. 2): 1-45.
16. Newman C, Tsai J, Szarek M et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Amer. J. Cardiol.*, 2006, 97(1): 61-67.
17. De Zeeuw D., Anzalone DA, Cain VA et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3: 181-190.
18. Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Шатилина Л.В. и др. Изменение уровней антител к окисленным липопротеидам при применении аторвастатина у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе. *Кардиология*, 2004, 44(4): 76-77. / Gurevich VS, Urazgildeeva SA, Shatilina LV. Changes in the levels of antibodies to oxidized lipoproteins in the treatment of atorvastatin in women with coronary heart disease in postmenopausal women. *Cardiologiya*, 2004, 44 (4): 76-77.