

Роль статинов в коррекции диабетической дислипидемии

Л.М. Доборджгинидзе, Н.А. Грацианский

НИИ Физико-химической медицины
Минздрава Российской Федерации, г. Москва

Диабет как фактор риска ишемической болезни сердца

Диабет как первого, так и второго типа ассоциируется с заметно повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. В крупном эпидемиологическом исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), которое включало 12866 мужчин 35-57 лет, при 12-летнем наблюдении абсолютный риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) в любом возрасте был намного выше у больных диабетом по сравнению с лицами без диабета [1]. Диабет особенно строгий фактор риска ИБС для женщин [2]. В Фремингемском исследовании при 20 летнем наблюдении абсолютный риск коронарной смерти при диабете был в 2 раза выше у мужчин и в 4,7 раза у женщин, чем у лиц соответствующего пола без сахарного диабета [2]. Известно, что в больших группах населения распространенность ИБС среди женщин до наступления менопаузы ниже, чем среди мужчин соответствующего возраста. Диабет значительно уменьшает этот относительный защитный эффект принадлежности к женскому полу [2].

Болезни, обусловленные атеросклерозом у больных с диабетом

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний больных с диабетом 2 типа в 3 раза выше, чем в населении целом [3]. Вклад сердечно-сосудистых заболеваний в общую смертность взрослых больных диабетом составляет 75% - 80%, при этом — этих смертей приходится на ИБС, а остальное — на cerebro-васкулярные заболевания и заболевания периферических сосудов [4]. В целом от заболеваний, обусловленных атеросклерозом, умирает больше больных диабетом, чем от всех других причин, вместе взятых.

Частота острого инфаркта среди больных с диабетом выше, чем среди лиц без диабета [5]. Ангиоскопические исследования показали, что у них достоверно больше количество ранимых бляшек и внутри коронарных тромбов [6] и диабет — важный

независимый предиктор неблагоприятных исходов (смерть, инфаркт миокарда, повторная госпитализация в течение первого года) при остром коронарном синдроме [7]. Размеры инфарктов у больных с диабетом, как правило, больше и при них чаще развиваются осложнения — застойная сердечная недостаточность и кардиогенный шок, хуже отдаленный прогноз после хирургической коронарной реваскуляризации [8]. Показано, что после перенесения инфаркта миокарда 40-50% больных сахарным диабетом умирает в течение ближайших пяти лет [9,10]. В исследовании TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation Study) смертность за 7 лет после острого инфаркта миокарда среди больных диабетом составила 79%, 73% и 62% соответственно в группах леченных инсулином, принимавших гипогликемические препараты внутрь и использовавших только гипогликемическую диету, в сравнении с 46% у больных без диабета [11]. При диабете 1 типа риск заболеваний, обусловленных атеросклерозом аналогична наблюдаемой при семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии и к 55 годам 35% больных с сахарным диабетом 1 типа умирает от ИБС [12].

В исследовании, проведенном в Финляндии, выживаемость за 8 лет наблюдения у больных с диабетом без инфаркта миокарда была такой же, как у больных перенесших инфаркт миокарда и не страдающих сахарным диабетом [10]. В связи с этим современные руководства рекомендуют борьбу с факторами риска у больных с диабетом без ИБС вести столь же агрессивно, как и у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда [13].

Особенности факторов риска при диабете первого и второго типа

У больных диабетом 1 типа при хорошем контроле уровня глюкозы, содержание липидов и артериальное давление долго остаются нормальными. Однако недостаточный контроль глюкозы и развитие нефропатии сопровождаются дислипидемией и артериальной гипертензией. В этом случае частота сердечно-сосудистых заболеваний у больных диабетом 1 типа старше 30 лет достоверно выше, чем у лиц

без диабета того же возраста [14]. В отличие от диабета 1 типа, диабет 2 типа ассоциируется с более выраженными и глубокими нарушениями факторов риска, которые наличествуют уже на стадии нарушения толерантности к углеводам. У больных диабетом 2 типа резистентность к инсулину часто сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией и ассоциируется с артериальной гипертонией, атерогенной дислипидемией, гипертрофией левого желудочка и висцеральным типом распределения подкожной жировой клетчатки, а также с повышенным тромбогенным потенциалом в связи с ростом агрегации тромбоцитов и увеличением активности ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа. Такая совокупность (кластер) факторов риска, каждый из которых связан с повышенным риском ИБС, может существовать многие годы на этапе перехода нарушения толерантности к углеводам в фазу диабета 2 типа. Это объясняет, почему многие больные ко времени установления диагноза диабета 2 типа уже имеют клинические проявления атеросклероза.

Наиболее важным с точки зрения прогноза фактором риска у больных с диабетом является дислипидемия. Особенности липидного спектра плазмы крови у больных с диабетом первого и второго типа представлены в табл. 1. В типичных случаях сахарный диабет 2 типа характеризуется так называемой "липидной триадой": увеличением концентрации триглицеридов, снижением уровня холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и преобладанием в крови мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) фенотипа В при пограничных значениях ХС ЛПНП [15].

Таблица 1

Особенности уровней липопротеинов плазмы крови в зависимости от типа диабета

Тип диабета	ЛПОНП	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП
1	↑	- или ↓	- или ↑
2	↑↑	↑	↓

Роль инсулина в метаболизме липидов и липопротеинов

Метаболизм липидов, особенно в постпрандиальном состоянии (т.е. после приема пищи) во многом регулируется инсулином. Инсулин, секретлируемый, когда продукты переваривания пищи попадают в кровоток, ингибирует внутриклеточный фермент адипоцитов - гормончувствительную липазу, который гидролизует триглицериды, хранимые в жировой ткани, на глицерин и жирные кислоты. Одновременно инсулин непосредственно ингибирует синтез липопротеинов очень низкой плотности

(ЛПОНП) в печени. Следовательно, в норме после приема пищи, когда поступление в кровь хиломикронов - богатых экзогенными триглицеридами липопротеинов повышено, инсулин подавляет высвобождение неэстерифицированных (свободных) жирных кислот из жировой ткани и ЛПОНП из печени. Это ослабляет нагрузку на пути катаболизма богатых триглицеидами липопротеинов, таких как липопротеинлипаза и апо Е рецепторы печени, предотвращая таким образом накопление в крови ремнантов хиломикронов и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП). Одновременно инсулин стимулирует фермент липопротеинлипазу. Этот фермент локализован в сосудистой эндотелии тех тканей, у которых высока потребность в триглицеридах, либо для хранения про запас (жировая ткань), либо в качестве источника энергии (миокард, скелетные мышцы), и гидролизует триглицериды в составе ЛПОНП и хиломикронов.

При диабете вследствие недостатка инсулина и/или нарушения биологической реакции периферических тканей на инсулин (резистентность к инсулину) постпрандиальная регуляция липидов нарушена, высвобождение неэстерифицированных жирных кислот из жировой ткани и секреция ЛПОНП печенью увеличены, а гидролиз этих частиц липопротеинлипазой - снижен. Все это ведет к росту количества циркулирующих богатых триглицеридами ремнантных липопротеидных частиц, которые считаются особенно атерогенными. Вторично снижается концентрация ХС ЛПВП из-за повышенного переноса эфиров ХС из ЛПВП в ЛПОНП и хиломикроны в обмен на триглицериды под воздействием белка, переносящего эфиры ХС [15]. Уровень ХС ЛПВП у больных с диабетом 2 типа имеет тенденцию к снижению, в то время как при 1 типе диабета концентрация ХС ЛПВП нормальная, или даже повышена (табл. 1). Сниженный уровень ХС ЛПВП при сахарном диабете 2 типа помимо гипертриглицеридемии объясняется и ожирением, часто сопутствующим инсулинорезистентности. При диабете 1 типа эти нарушения встречаются реже, кроме того, инсулинотерапия может способствовать увеличению уровня ХС ЛПВП в результате стимуляции активности липопротеин липазы. Развитие нефропатии у больных с диабетом как первого, так и второго типа ассоциируется с усугублением гипертриглицеридемии, снижением уровня ХС ЛПВП и увеличением концентрации общего ХС и ХС ЛПНП.

Гипертриглицеридемия - намного более строгий маркер ИБС у больных диабетом, чем у лиц без диабета. У больных, предрасположенных к сахарному диабету 2 типа, повышенный уровень триглицеридов и низкий ХС ЛПВП часто на много лет предшествует появлению гипергликемии. Показано, что у

Таблица 2

Влияние гипогликемических препаратов на риск микро- и макрососудистых осложнений

Исследование	Тип диабета	Количество включенных и длительность исследования,	Вмешательство	Медиана HbA1c в группе вмешательства и в группе сравнения	Уменьшение риска макрососудистых осложнений
DCCT	1	n=1441, 6,5 лет	Интенсивная инсулинотерапия против обычного режима введения инсулина	7,2% в группе интенсивного вмешательства и 9,1% в группе обычной терапии	41% p=0,06
UKPDS	2	n=3867, 10 лет	Препараты сульфанилмочевины и/или инсулин против диетотерапии	7% в группе интенсивного вмешательства против 7,9% в группе диетотерапии	16% p=0,052

больных диабетом 2 типа гипертриглицеридемия ассоциируется с 2 х кратным, а низкий ХС ЛПВП - 4х кратным увеличением количества коронарных событий [16]. Дислипидемия более выражена у женщин, чем у мужчин с диабетом, что согласуется с относительно большим риском связанных с атеросклерозом заболеваний у женщин больных диабетом [2].

Еще одним проявлением нарушения липидного и липопротеинового спектра крови у больных с диабетом является увеличение количества мелких, плотных ЛПНП фенотипа В, которые обладают повышенной атерогенностью. Частицы ЛПНП характеризуются ядром, состоящим из эфиров ХС и апопротеином В, который располагается на поверхности частицы. Уровень апопротеина В - показатель количества ЛПНП частиц, причем содержание ХС в частицах ЛПНП может быть разным. Под влиянием белка, переносящего эфиры ХС, эфиры ХС из ЛПНП переносятся в ЛПОНП, триглицериды - в обратном направлении, а апопротеин В неизменно остается в составе ЛПНП частиц. При росте концентрации ЛПОНП время нахождения в кровотоке этих липопротеинов увеличивается, что ведет к более длительному воздействию белка, переносящего эфиры ХС и активному переносу эфиров ХС из ЛПНП частиц в ЛПОНП в обмен на триглицериды. В результате частицы ЛПНП обедняются эфирами ХС и обогащаются триглицеридами. Последующий липолиз триглицеридов в составе ЛПНП частиц, обедненных эфирами ХС в печени приводит к образованию мелких плотных ЛПНП (фенотип В). Так как при диабете преобладают мелкие плотные ЛПНП, которые обеднены эфирами ХС, то концентрация ХС ЛПНП у больных диабетом может не отличаться от уровня этого показателя у лиц без диабета. Однако из-за повышенной атерогенности мелких частиц при одном и том же уровне ХС ЛПНП у больных диабетом "коронарный" риск существенно выше. В исследовании Quebec Cardiovascular Study было показано, что преобладание в крови мелких плотных ЛПНП увеличивают риск возникновения ИБС в 6 раз [17].

Роль коррекции гипергликемии в профилактике микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета

Считается, что гипергликемия главный виновник повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом, а контроль за содержанием глюкозы - основной приоритет. Но результаты крупных клинических исследований эту концепцию не подтверждают (табл. 2). Исследование DCCT (The Diabetes Complications and control Trial) показало, что у больных с диабетом 1 типа строгий контроль за уровнем глюкозы инсулином достоверно снижает риск микро сосудистых осложнений и на 41% - макрососудистые осложнения, что однако было статистически недостоверным [18]. В другом крупном, длительном исследовании UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study) у больных с сахарным диабетом 2 типа агрессивный контроль за уровнем глюкозы с применением гипогликемических препаратов для приема внутрь был эффективным в отношении микро сосудистых осложнений диабета, которые снизились на 25% ($p=0,0099$), но не устранял повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных [19].

Результаты этих двух крупных клинических исследований убедительно свидетельствуют, что у больных с диабетом 1 и 2 типа интенсивный контроль за уровнем глюкозы достоверно снижает риск микро сосудистых осложнений, но не оказывает значимого влияния на макро сосудистые осложнения и общую смертность.

Влияние гиполипидемических препаратов на прогноз жизни больных с диабетом

Принципиальная возможность снижения риска кардиальных событий у лиц с высоким риском ИБС при уменьшении уровня общего ХС была продемонстрирована в ранних клинических исследованиях с

применением различных гиполипидемических средств, но так как доступные в то время (до появления статинов) гиполипидемические препараты были способны снизить концентрацию ХС по сравнению с плацебо лишь на 5-15%, то и снижение риска коронарных событий было невысоким [20].

Появление нового класса гиполипидемических средств - ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) или статинов позволило достичь намного большего эффекта в снижении общего ХС и ХС ЛПНП. Механизм действия статинов заключается в торможении активности ключевого фермента внутриклеточного синтеза ХС - фермента ГМГ-КоА редуктазы, под влиянием которого ГМГ-КоА преобразуется в мевалоновую кислоту, предшественник холестерина и ряда биологически активных веществ (изопреноидов). Снижение образования ХС в клетке способствует увеличению синтеза рецепторов к ЛПНП, что ведет к повышенному захвату и извлечению ЛПНП из кровотока с уменьшением количества этих частиц в крови и соответственно снижению концентрации общего ХС и ХС ЛПНП. Эффективность статинов во вторичной и первичной профилактике ИБС и ее осложнений изучалась в ряде крупных рандомизированных исследований, основные результаты некоторых из них представлены в табл. 3. Данные этих исследований показали, что в подгруппах больных диабетом (в сравнении с пациентами без диабета) профилактическое действие статинов выражено даже в большей степени.

Скандинавское исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) - наиболее известное исследование по оценке влияния длительной терапии препаратом из группы статинов (симвастатином) на риск коронарных событий у больных ИБС. В него вошли 4444 больных с предшествующим инфарктом миокарда и/или стенокардией с высоким уровнем липидов, которых лечили и наблюдали в течение 5 лет. В ретроспективно выделенной подгруппе боль-

ных с сахарным диабетом (n=202) применение симвастатина снизило риск основных коронарных событий (коронарной смерти и не фатального инфаркта миокарда) на 55% ($p=0,002$), а у больных ИБС без сахарного диабета - на 32% ($p=0,0001$) [21]. Когда результаты этого исследования были проанализированы с применением новых диагностических критериев Американской Диабетической Ассоциации, оказалось, что риск коронарных событий снизился на 42% ($p=0,001$) у больных с диабетом (n=251) и на 38% ($p=0,003$) у лиц с нарушенной толерантностью к углеводам (n=343) [22].

Таким образом, в 4S было получено первое, основанное на результатах многоцентрового рандомизированного исследования указание на то, что снижение общего ХС и ХС ЛПНП способно улучшить прогноз больных диабетом, страдающих ИБС [18]. Было продемонстрировано также, что абсолютная польза снижения липидов и липопротеинов у диабетиков выше, чем у лиц без диабета.

Данные 4S были подтверждены в другом крупном длительном (5 лет) исследовании CARE (the Cholesterol and Recurrent Events), которое включало 4159 больных, перенесших инфаркт миокарда. Критерии отбора больных были таковы, что больные в этом исследовании имели уровни липидов, близкие к тому, что наблюдается у больных с диабетом: не очень высокий уровень общего ХС (в среднем 209 мг/дл), умеренные значения ХС ЛПНП (115 - 174 мг/дл, в среднем 139 мг/дл), повышенное содержание триглицеридов и относительно низкий ХС ЛПВП. У 976 больных с диабетом (23% от общего количества включенных в исследование) при длительной терапии другим гиполипидемическим препаратом из группы статинов - правастатином риск коронарных событий снизился на 25% ($p=0,001$), у больных ИБС без диабета - на 23% ($p=0,012$). Лечение правастатином сопровождалось достоверным снижением концентрации ХС ЛПНП, триглицеридов и увеличением - ХС ЛПВП независимо от наличия диабета [23,24].

Таблица 3

Влияние статинов на клинические конечные точки в основных исследованиях их эффективности у больных с диабетом и без него

Исследование	Препарат (тип вмешательства)	Конечные точки	Уменьшение риска в %	
			диабет	без диабета
CARE	Правастатин (вторичная профилактика ИБС)	Смерти от ИБС и ИМ	25	23
4S	Симвастатин (вторичная профилактика ИБС)	Общая смертность	43	29
		Основные коронарные события	55	32
		Любые события, обусловленные атеросклерозом	37	26
AFCAPS/ TexCAPS	Ловастатин (первичная профилактика ИБС)	Смерти от ИБС, ИМ, нестабильная стенокардия	43	26
Post-CABG	Ловастатин (вторичная профилактика ИБС)	Сумма "атеросклеротических сердечно-сосудистых событий"	43	13

Если результаты 4S и CARE относятся к больным диабетом и ИБС, то в AFCAPS включались практически здоровые люди с не резко повышенным уровнем ХС ЛПНП, у части из которых уже были признаки сахарного диабета. И в этом исследовании уменьшение числа осложнений атеросклероза (сумма случаев смерти от ИБС, инфарктов миокарда и нестабильной стенокардии) было более выраженным у людей с диабетом (- 43% по сравнению с - 26% у лиц без диабета). Таким образом, применение статина (ловастатина) оказалось эффективным и в первичной профилактике ИБС при диабете с умеренно повышенным ХС ЛПНП.

Результаты больших рандомизированных клинических исследований статинов, полученные в подгруппах больных с диабетом, привели к переосмыслению прогностической значимости уровней ЛПНП при диабете. Во всех исследованиях снижение ХС ЛПНП сопровождалось уменьшением риска коронарных событий в этой категории больных. Так как первичный эффект статинов — снижение количества частиц ЛПНП, то эти данные указывают на ЛПНП, как на наиболее важные в патогенезе атеросклероза при сахарном диабете. Стало очевидным, что при диабете даже относительно невысокий исходный уровень ХС ЛПНП оказывается достаточным для развития клинических осложнений атеросклероза и что снижение концентрации общего ХС и ХС ЛПНП статинами снижает риск возникновения этих осложнений. Такое положение вещей нашло свое отражение в последних рекомендациях Американской Диабетической Ассоциации, в которых первичной целью гиполипидемической терапии у больных диабетом провозглашается достижение уровня ХС ЛПНП ≤ 100 мг/дл, а коррекция концентрации ХС ЛПВП до уровня свыше 35 мг/дл и триглицеридов менее 200 мг/дл рассматривается как вторичная задача (табл. 4) [13].

Таблица 4

Целевые уровни липидов у больных диабетом

Липиды и липопротеины	Целевые уровни
ХС ЛПНП	$\leq 2,6$ ммоль/л (100 мг/л)
Триглицериды	$\leq 2,3$ ммоль/л (200 мг/дл)
ХС ЛПВП	$\geq 0,9$ ммоль/л (35 мг/дл) у мужчин
	$\geq 1,2$ ммоль/л (45 мг/дл) у женщин

Крупные рандомизированные исследования позволяют рассматривать изучавшиеся в них статины (симвастатин, правастатин, ловастатин), как препараты выбора для гиполипидемической терапии во вторичной профилактике больных ИБС с диабетом или нарушенной толерантностью к углеводам и в первичной профилактике ИБС при диабете. Однако нельзя

не учитывать, что в эти исследования не включались люди со значительным повышением уровней триглицеридов в крови. Поэтому их результаты не могут быть распространены на больных диабетом со смешанной гиперлипидемией. Естественно предполагать, что для нормализации спектра липидов у таких больных прежде всего следует использовать гиполипидемические средства, влияющие как на уровни ХС ЛПНП, так и триглицеридов. К таким средствам относятся никотиновая кислота и фибраты.

Согласно сложившимся представлениям никотиновую кислоту нежелательно использовать у больных диабетом, так как данные различных исследований указывали на то, что при ее применении возможно увеличение резистентности к инсулину, постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии. Эти сдвиги у больных с нарушением толерантности к углеводам или предрасположенностью к диабету потенциально могут способствовать ускорению клинических проявлений диабета. Однако привлекательность никотиновой кислоты заключается в действии на уровень ХС ЛПНП, который она существенно повышает. Недавно появились сообщения об относительной безопасности комбинации никотиновой кислоты со статином симвастатином у больных диабетом с низким ХС ЛПНП и ее благоприятном действии на течение коронарного атеросклероза у этих больных по данным повторной коронарографии [25].

Благоприятные изменения спектра липидов при смешанной гипер- или дислипидемии вызывают фибраты, приемлем и профиль их безопасности. Однако влияние этих средств на уровни ХС ЛПНП значительно уступает статинам. Кроме того, представители этой группы взаимодействуют с антикоагулянтами (такими как варфарин), не показаны при почечной патологии (безофибрат увеличивает уровень креатинина), их следует применять с осторожностью у больных с диабетом при диабетической нефропатии с почечной недостаточностью из-за высокого риска миопатии. Фибраты могут вызвать парадоксальное увеличение холестерина у больных с желчекаменной болезнью. Другие гиполипидемические препараты - ионно-обменные смолы (секвестранты желчных кислот) - эффективно снижают концентрацию ХС крови у больных диабетом 2 типа, но способны увеличить концентрацию триглицеридов, особенно при исходном их значении свыше 2,8 ммоль/л (250 мг/дл) и мало влияют на уровень ХС ЛПНП.

С другой стороны, уже сравнительно давно известно, что выраженное действие на уровни триглицеридов, особенно повышенных, оказывают статины. Сначала такой эффект был описан у аторвастатина [26], позже выяснилось, что сходное действие при-

суше и высоким дозам других статинов [27].

Терапия статинами при диабете не ухудшает гликемический профиль, хорошо переносится больными, ассоциируется с меньшим количеством побочных эффектов, чем при применении других гиполипидемических препаратов. Последнее приводит к лучшему следованию (compliance) больными предписанной терапии. Так, например, в одном из сравнительных исследований доля больных, на протяжении года терапии прекративших прием гиполипидемических препаратов, при использовании статина (ловастатина) составила: 15%, при применении представителя группы фибратов гемфиброзила - 37%, ионно-обменных смол - 41% и 46% - при использовании никотиновой кислоты (ниацин) [28]. Монотерапия статинами позволяет снизить концентрацию ХС ЛПНП на 20-60%, триглицериды в зависимости от исходных значений и применяемой дозы конкретного препарата - на 10-45% и повысить уровень ХС ЛПВП на 5-15%.

По данным исследования L-TAP (The Lipid Treatment Assessment Project) количество больных, достигших целевых уровней ЛПНП при монотерапии различными статинами в сопоставимых дозах, составляет: 32% на флувастатине, 36% на ловастатине, 39% на правастатине, 46% на симвастатине [29]. Результаты исследования CAVEAT (Cerivastatin and Atorvastatin Verifying Effective Attenuation of Triglycerides) показали, что применение относительно новых, полностью синтетических статинов церивастатина и аторвастатина позволяет достичь целевых значений ХС ЛПНП у значительного числа больных [30]. В этом двойном слепом рандомизированном исследовании у 342 больных с комбинированной дислипидемией (тип 2b по классификации Фредриксона) оценивали эффект 8 недельных курсов церивастатина в дозе 0,4 и 0,8 мг/день и аторвастатина по 10 или 20 мг в день в отношении достижения целевых значений ХС ЛПНП по критериям Американской национальной холестерин образовательной программы [31]. При приеме церивастатина в дозе 0,4 мг/сутки и аторвастатина 10 мг/сутки количество достигших целевого уровня ХС ЛПНП составило 79% и 82% соответственно. На фоне приема церивастатина в максимальной к настоящему времени дозе 0,8 мг/сутки целевых значений ХС ЛПНП достигло 95% больных.

Церивастатин относится к статинам третьего поколения, это первый статин, действующий в дозах менее 1 мг. Препарат обладает высоким сродством к печени. Имеет два пути окислительной биотрансформации - деметилирование с образованием метаболита М1, катализируемое цитохромом Р 450 (CYP2C8 и CYP3A4) и гидроксилирование с образованием метаболита М23, катализируемое CYP2C8. Вторичный метаболит церивастатина - М24, обра-

зование которого катализируется обеими изоформами цитохрома. Все 3 метаболита церивастатина активные ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. Двойной путь биотрансформации церивастатина потенциально дает определенные преимущества, так как в случае блокирования одного из путей метаболизма, церивастатин эффективно метаболизируется через альтернативный путь [32]. Благодаря этим особенностям метаболизма, церивастатин можно сочетать с препаратами, ингибирующими CYP3A4: эритромицином, проивогрибковым препаратом азолового ряда итраконазолом, а также циклоспорином. Церивастатин полностью абсорбируется из пищеварительного тракта. 70% препарата экскретируется с желчью, 30% - с мочой. На его концентрацию в плазме не влияют антацидные препараты, содержащие гидроксид магния или алюминия, циметидин и омепразол. В крови свыше 99% церивастатина связывается с белками плазмы, в основном с альбумином. Однако взаимодействия церивастатина с другими препаратами, которые также высоко связываются белками плазмы: варфарином, фенилбутазоном, клофибратом, ибупрофеном, пропранололом, нифедипином, салициловой кислотой, никотитновой кислотой, фуросемидом, фенитоином, дигоксином и глибенкламидом, при их применении в терапевтических дозах не обнаружено [33].

Стартовая доза препарата составляет 0,2-0,4 мг в сутки. Показано, что церивастатин одновременно с ХС ЛПНП в зависимости от дозы и исходного уровня достаточно эффективно (до 36%) снижает концентрацию триглицеридов, что особенно важно для коррекции дислипидемии при диабете [34]. Прием церивастатина можно сочетать с противогрибковыми препаратами, необходимость в которых часто возникает у больных с диабетом, а двойной путь метаболизма и высокая селективность препарата позволяет не прерывать его применение при необходимости проведения комбинированной терапии с использованием перечисленных выше препаратов.

Применение церивастатина в дозе 0,2 мг/сутки у 40 больных сахарным диабетом в течение 6 месяцев показало, что также как и другие статины, церивастатин оказывает благоприятный эффект на липидный спектр плазмы у этой категории больных: общий ХС снизился на 21,4%, ХС ЛПНП - на 27,7%, триглицериды - на 10,5%, а уровень ХС ЛПВП увеличился на 8,3% ($p < 0,05$) [35]. В другом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании, прием церивастатина в дозе 0,3 мг в день в течение 12 недель у 252 больных с диабетом и гиперхолестеринемией (ХС ЛПНП $> 3,35$ ммоль/л, триглицериды $< 4,56$ ммоль/л) ассоциировался с большим снижением липидов: общий ХС снизился на 23,5%, ХС ЛПНП - на 33,8%, триглицериды - на 12% [36].

Данные о влиянии многолетнего приема церива-

статина на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с сахарным диабетом предполагается получить в исследовании LDS (Lipids in Diabetes Study). Это проспективное, многоцентровое, двойное слепое рандомизированное исследование с общим количеством включенных 5000 больных с диабетом 2 типа в возрасте 40-75 лет с уровнем ХС ЛПНП <4,1 (155 мг/дл) и триглицеридов <4,5 ммоль/л (400 мг/дл). Оно задумано, чтобы выяснить, снижает ли гиполипидемическая терапия церивастатином в суточной дозе 0,4 мг в сравнении с фенофибратом (200 мг/сутки) сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных диабетом 2 типа без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты этого исследования будут известны в 2005 году.

Таким образом, необходимость коррекции дислипидемии у больных с диабетом основывается на сле-

дующих фактах: диабет широко распространен, а сердечно-сосудистые заболевания - основная причина смерти больных с сахарным диабетом. Высокая частота ИБС среди больных с сахарным диабетом ясно указывает на необходимость модификации риска для того, чтобы снизить главную причину заболеваемости и смертности у данной категории больных. Контроль за уровнем глюкозы не позволяет снизить смертность больных с диабетом. Результаты крупных клинических исследований с применением статинов указывают на безопасность и эффективность гиполипидемической терапии у больных с диабетом не только относительно уровня и состава липидов, но и в отношении клинических исходов (кардиальная и общая смертность), при этом благоприятный эффект статинов у больных с диабетом даже выше, чем у лиц не страдающих диабетом.

Литература

1. Stamler J., Vaccaro O., Neaton DJ et al. *Diabetes Care* 1993;16: 434-444).
2. Kannel W.B., Mc Gree D.L. *JAMA* 1979;241:2035-2038.
3. American Diabetes Association. *Diabetes 1996 Vital Statistics*. Chicago: American Diabetes Association, 1996:29.
4. American Diabetes association: detection and management of lipid disorders in Diabetes. *Diabetes Care* 1993;16(suppl 2):106.
5. Ritter L, Troelsen S, Beck-Nielsen H. *Diabetes Care* 1985;8:230-234.
6. Silva JA, Escobar A, Collins TJ et al. *Circulation* 1995; 92: 1731-1736.
7. Fava S, Azzopardi J, Agius-Muscat H. *Diab Med* 1997;14:209-213.
8. Lehto S, Pyorala K, Miettinen H et al. *J Int Med* 1994;236:291-297.
9. Sprafka JM, Burke GL, Folsom AR et al. *Diabetes Care* 1991;14(7):537-543.
10. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. *New Engl J Med* 1998;339:229-234.
11. Gustafsson I, Hildebrandt P, Seibaek et al and the TRACE Study Group. *Eur Heart J* 2000;21:1937-1943.
12. Krolewski et al. *Am J Cardiol* 1987;59:750-755.
13. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22 (suppl 1):S56-S59.
14. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH et al. *Am J Cardiol* 1993; 72:458-460.
15. Erkelens DW. Diabetic dyslipidaemia. *Eur Heart J* 1998;19(suppl H): H27-H30.
16. Laakso M, Lehto S, Penttila I, Pyorala K. *Circulation* 1993;88:(part I)1421-30.
17. Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab.* 1999;25:199-211.
18. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
20. LaRosa JC. Unresolved issues in early trials of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 1995;76:5C-9C.
21. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J et al, for the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. 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;20(4):614-620.
22. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ et al. *Arch Intern Med* 1999;159:2661-2667.
23. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya et al. For the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
24. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM et al. *Circulation* 1998;98:2513-2519.
25. Morse J. Niacin plus simvastatin protect against atherosclerosis progression and clinical events in CAD patients with low HDL-C and diabetes mellitus or impaired fasting glucose (HATS). *J Am Coll Cardiol* 2001; Abstracts ACC Session.
26. Bakker-Arkema R.G., Davidson M.H., Goldstein R.J., et al. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA* 1996; 275: 128-133.
27. Stein EA, Lane M, Laskarzewsky P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998;81:66b-69b.
28. Andrade SE, Walker AM, Gottlieb LK et al. *N Engl J Med* 1995;332:1125-1131.
29. Pearson TA, Laurora I, Cho H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low density low density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160:459-467.
30. Ma P, Hegele R, Yale JF, Sshartz B. CAVEAT: a randomized, double-blind, paralleled group evaluation of cerivastatin 0,4 mg and 0,8 mg compared to atorvastatin 10mg and 20 mg once daily in patients with combined (type IIb) dyslipidaemia. *The British J of Cardiol* 2000;7:780-786.
31. National Cholesterol Education Program Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of high Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89:1333-1440.
32. Muck W. Clinical pharmacokinetics of cerivastatin. *Clin Pharmacokinet* 2000;39(2):99-116.
33. Muck W. Rationale assessment of the interaction profile of cerivastatin supports its low propensity for drug interactions. *Drugs* 1998;56(suppl1):1523.
34. Stein E, Schopen U, Catagay M. A pooled efficacy analysis of cerivastatin in the treatment of primary hyperlipidaemia. *Clin Drug Invest* 1999;18(6) 433-444.
35. De Luis DA, Romero E, Izaola O. Effect of cerivastatin on serum cholesterol levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Nutr* 2000;19(5):367-370.
36. Rubinstein A, Maritz FJ, Soule SG et al. Efficacy and safety of cerivastatin for type 2 diabetes and hypercholesterolemia. Hyperlipidaemia in diabetes mellitus investigators. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6(6):399-403.