

СТАТИН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: МИФЫ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ. СИТУАЦИЯ ПАРАДОКСА.

Журавлёва Л.В.

Статины и сахарный диабет. Несколько неожиданное сочетание, которое стало широко обсуждаться медицинской общественностью в последние годы. Назначение статинов как для первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых (СС) событий является одним из основополагающих принципов современной кардиологии. Эффективность статинов, выражающаяся в снижении СС осложнений и СС смертности в настоящее время доказана. Согласно мета-анализу 76 РКИ с участием 170 255 чел. статины уменьшают:

- смертность от всех причин (R=0.90)
- кардиоваскулярную смертность (R=0.80)
- фатальный инфаркт миокарда (R=0.82)
- нефатальный инфаркт миокарда (R=0.74)
- проведение реваскуляризации (R=0.76)
- фатальные и нефатальные инсульты (R=0.86)

Согласно данным другого мета-анализа с участием 90 тыс. человек, снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается уменьшением частоты нефатального инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта, летальных исходов от ишемической болезни сердца (ИБС) и реваскуляризации миокарда на 20%.

На фоне применения статинов в Европе ежегодно отмечается снижение СС смертности на 2,5-3%. В Украине же ситуация обратная: один из самых высоких уровней смертности, низкая приверженность к длительной статинотерапии, достижение целевых значений ХС ЛПНП небольшим количеством пациентов.

Однако, несмотря на то, что эффективность статинов в отношении профилактики СС заболеваний подтверждена результатами многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), перед назначением

препарата необходимо оценить возможные риски, связанные с терапией статинами у каждого конкретного пациента.

В соответствии с данными одного из мета-анализов терапия статинами не увеличивала частоту случаев рака, рабдомиолиза или повышения уровня крeтинфосфокиназы. Однако авторы отмечали, что на фоне применения статинов повышение уровня печеночных трансаминаз наблюдалось значительно чаще, а количество случаев впервые выявленного сахарного диабета (СД) было достоверно выше по сравнению с контрольной группой.

28 февраля 2012 г. Американское Федеральное управление по надзору за качеством пищевых и лекарственных препаратов (U.S. FDA, Food and Drug Administration) опубликовало сообщение, где говорится о том, что «...регулярный мониторинг сывороточных трансаминаз, который ранее считали стандартной процедурой при применении статинов, больше не требуется, так как такой контроль не был признан эффективным в прогнозировании или предотвращении редких случаев серьезного повреждения печени, связанных с использованием статинов. У некоторых пациентов при приеме статинов отмечаются когнитивные нарушения, такие как потеря памяти, забывчивость. В тоже время пациенты, получающие терапию с применением статинов, могут иметь повышенный риск развития гипергликемий и СД 2 типа. А некоторые медикаменты, взаимодействующие с ловастатином, могут повысить риск развития мышечного повреждения».

Большинство терапевтических эффектов статинов обусловлены снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). В соответствии с результатами РКИ статины уменьшают интенсивность воспалительного процесса в стенке сосудов, риск формирования тромбов и улучшают функцию эндотелия, что связывают с наличием у этой группы препаратов плеотропных эффектов.

В течение последних лет появляются сообщения об увеличении риска развития СД на фоне приема статинов, которые вновь обратили внимание исследователей и клиницистов на вопрос безопасности их назначения

пациентам, относящимся к категории высокого кардиоваскулярного риска. По оценкам экспертов распространенность СД среди различных возрастных групп составила 2,8% (171 млн.) в 2000 г. и достигнет 4,4% (366 млн.) в 2030 г. Такой рост частоты СД обусловлен, главным образом, увеличением количества лиц, страдающих ожирением и метаболическим синдромом. СД, наряду с артериальной гипертензией и дислипидемией, является независимым фактором риска заболеваний крупных артерий. Результаты исследования UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) показали, что дислипидемия, особенно повышение уровня ХС ЛПНП, способствует увеличению риска развития ИБС у пациентов с СД. Наиболее распространенный вариант дислипидемии при СД – это комбинированная дислипидемия, проявляющаяся в повышении уровня триглицеридов (ТГ) и снижении содержания ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышении мелких плотных частиц ХС ЛПНП. Результаты Фремингемского исследования и полученные в последнее время данные свидетельствуют о том, что СД способствует увеличению риска развития ИБС и инфаркта миокарда в 2-4 раза. Более того, частота летальных исходов вследствие инфаркта миокарда и инсульта выше среди пациентов с СД, что подчеркивает необходимость первичной и вторичной профилактики СС событий у данной категории пациентов. Ввиду того, что пациенты с СД составляют группу высокого и очень высокого риска СС осложнений в настоящее время большинство клиницистов придерживаются тактики, направленной на интенсивное снижение уровня ХС ЛПНП. Одним из классов препаратов, наиболее часто назначаемых больным СД, являются статины.

Именно статины рассматриваются как средства первого выбора при гиполипидемической терапии у больных СД 1-го и 2-го типов в рекомендациях Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциации исследования диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD), а также в Унифицированном клиническом протоколе первичной и вторичной (специализированной) медицинской помощи: сахарный диабет 2 типа (приказ МЗ Украины №1118 от 21.12.2012),

Унифицированном клиническом протоколе первичной, экстренной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи сахарный диабет 1 типа у молодых людей и взрослых (приказ МЗ Украины № 1021 от 29.12.2014) (Табл.1.).

Табл.1. Рекомендации по проведению статинотерапии.

Рекомендации	Класс	Уровень
Повышенный уровень ХС ЛПНП и низкий уровень ХС ЛПВП являются предикторами СС заболеваний	I	A
Статины – препараты первого ряда для лечения гиперхолестеринемии	I	A
У лиц с СД и СС заболеваниями статины назначают независимо от уровня ХС ЛПНП	I	B
У пациентов с метаболическими нарушениями без СС заболеваний статины назначают при уровне ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л	IIb	B
Терапия статинами рекомендуется пациентам СД обоих типов при очень высоком риске с целевым уровнем ХСЛПНП менее 1,8 ммоль/л или со снижением его уровня более чем на 50%	I	A
Статины рекомендуются при СД 2-го типа высокого риска с целевым ХС ЛПНП менее 2,5 ммоль/л	I	A

Кроме того, в современных рекомендациях постоянно подчеркивается, что частота назначений статинов лицам, имеющим показания к их применению,

далека от идеальной. При этом применяемые дозы статинов зачастую слишком малы, чтобы обеспечить достижение целевых уровней общего холестерина и ХС ЛПНП, рекомендуемых для больных СД. Практически все руководства по ведению пациентов с СД содержат рекомендации, обосновывающие необходимость интенсивного снижения уровня ХС ЛПНП с целью уменьшения риска развития СС заболеваний. В то же время, данные исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) показывают, что интенсивная терапия гиполипидемическими препаратами в высоких дозах не приводит к увеличению показателей выживаемости пациентов с СД, однако такой режим статинотерапии может иметь ряд преимуществ в группах высокого риска.

В рекомендациях приводится следующая схема высоко интенсивного и умеренно интенсивного режимов статинотерапии (Табл.2.).

Табл.2. Высоко интенсивный и умеренно интенсивный режимы статинотерапии*.

Высоко интенсивный режим статинотерапии (снижение уровня ХС ЛПНП более, чем на 50%)	Умеренно интенсивный режим статинотерапии (снижение уровня ХС ЛПНП на 30-50%)
Аторвастатин 40-80 мг	Аторвастатин 10-20 мг
Розувастатин 20-40 мг	Розувастатин 5-10 мг
	Симвастатин 20-40 мг
	Правастатин 40-80 мг
	Ловастатин 40 мг
	Флувастатин 80 мг
	Питаваастатин 2-4 мг
* Один раз в день	

В связи с этим, по мнению большинства экспертов необходимо всеми средствами способствовать увеличению частоты применения статинов и повышению используемых доз для достижения целевых уровней липидов в

сыворотке крови. Многолетний клинический опыт применения статинов показал, что степень снижения липидов в значительной мере зависит от дозы применяемого лекарственного средства и от конкретного типа применяемого статина (Табл.3.).

Табл. 3. Эффективность статинов в различных дозировках в отношении снижения уровня ХС ЛПНП по сравнению с базовыми показателями (после 6 недель терапии).

Суточная доза	10 мг	20 мг	40 мг	80 мг
Правастатин	-20%	-24%	34%	-
Симвастатин	-28%	-35%	-41%	-46%
Аторвастатин	-38%	-43%	-48%	-51%
Розувастатин	-45%	-52%	-55%	-

Эффективность статинов в настоящее время хорошо изучена. В тоже время накоплено достаточно большое количество данных о диабетогенных свойствах этой группы препаратов.

По данным трёх крупных исследований SPARCL, TNT, IDEAL оценивали риск развития СД среди пациентов, получавших аторвастатин:

- в исследовании TNT: аторвастатин 80 мг/сутки сравнивали с применением аторвастатина в дозировке 10 мг/сутки у пациентов с ИБС;
- в исследовании IDEAL: аторвастатин 80 мг/сутки сравнивали с применением симвастатина в дозировке 20 мг/сутки у пациентов, перенесших инфаркт миокарда;
- в исследовании SPARCL: сравнивали применение аторвастатина с плацебо у пациентов с недавно перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой.

Табл. 4. Частота случаев впервые выявленного СД в исследованиях SPARCL, TNT, IDEAL с применением аторвастатина.

	Частота случаев впервые выявленного СД Аторвастатин 80 мг/сут, %	ОР	р
SPARCL	8,71	1,27	0,011
TNT	9,24	1,1	0,226
IDEAL	6,4	1,19	0,072

В соответствии с данными анализа прием аторвастатина в дозе 80 мг/сутки сопровождался повышенным риском развития СД по сравнению с группой плацебо в исследовании SPARCL (Табл.4.). В двух других исследованиях отмечалась стойкая тенденция к увеличению количества случаев впервые выявленного СД на фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сутки по сравнению с приемом аторвастатина или симвастатина в более низких дозах (Табл.4.). По данным, полученным в ходе вышеуказанных трёх РКИ, было показано, что риск развития СД на фоне лечения статинами увеличивается не только с возрастом, но и при приёме препаратов в более высокой дозировке, а также терапии более мощными статинами. Было отмечено, что существует возможность предсказать вероятность возникновения СД у каждого конкретного пациента на основании анализа уже известных факторов риска: уровень глюкозы натощак, индекс массы тела, артериальная гипертензия и повышенное содержание уровня триглицеридов. Риск развития СД составляет 25% при наличии у пациента всех четырех факторов риска и лишь 2% при отсутствии факторов риска.

В исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) было показано увеличение частоты случаев впервые выявленного СД среди пациентов, принимающих розувастатин (ОР 1,25; 95% ДИ 1,05-1,49), кроме того также подтверждён дозозависимый эффект препарата в развитии СД 2-го типа. Результаты исследования PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the

Elderly at Risk) также продемонстрировали статистически значимое увеличение частоты случаев впервые выявленного СД на 32% среди пациентов, получавших правастатин.

В 2009 г. S.N. Rajpathak и соавторы в журнале «Diabetes Care» опубликовали результаты мета-анализа пяти рандомизированных плацебо - контролируемых исследований по оценке эффективности статинов с участием более 51 тыс. пациентов, где было продемонстрировано, что длительное применение статинов ведёт к 13-процентному повышению риска развития СД.

Несколько позже Sattar N. и соавторы в журнале «Lancet» также опубликовали данные о мета-анализе уже 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по оценке эффективности статинов с участием более 91 тыс. пациентов, длительно принимающих статины, и также обнаружили 9-процентное повышение риска развития СД. Из 91 тысячи включенных пациентов СД развился у 4278 человек. Причём авторы отметили, что наибольшему риску подвержены пациенты старше 65 лет.

При этом во всех проведенных РКИ и мета-анализах было подтверждено, что риск развития СД выше при интенсивном режиме статинотерапии в сравнении с умеренным режимом статинотерапии, что позволило говорить о дозозависимом относительном риске развития СД на фоне статинотерапии.

Интересны также данные проведенного в Канаде в провинции Онтарио популяционного исследования, в котором принимали участие пациенты старше 66 лет без СД, начавшие статинотерапию с 1 августа 1997 и продолжающие её по 31 марта 2010 г., в котором были подтверждены данные РКИ, при этом риск развития СД составил 10-22% в зависимости от проводимого умеренно интенсивного и высоко интенсивного режимов статинотерапии.

По данным многочисленных РКИ была продемонстрирована однотипность эффектов различных статинов (правастатин, аторвастатин, розувастатин) в отношении риска развития СД, что позволило говорить о риске развития СД на фоне применения статинов как об «эффект класса». При этом было также показано, что такие характеристики статинов, как

компартиментализация (липофильность или гидрофильность), метаболизм (цитохром P450 (CYP)3A4, CYP2C9, UDP, глюкуронозилтрансфераза и др.), период полувыведения и др. не влияют на их диабетогенный эффект. Однако статины различаются по растворимости в липидах, и при низкой липофильности проникающая способность препаратов через биомембраны хуже, а, следовательно, у таких препаратов имеется, возможно, меньшая выраженность побочных эффектов. Это подтверждается тем, что отдельные статины различаются между собой по эффективности и частоте развития осложнений на фоне терапии (Табл.5.). Было показано, что приём симвастатина, но не правастатина, способствовал уменьшению чувствительности к инсулину и уровня адипонектина. Также продемонстрировано, что лечение симвастатином и аторвастатином, но не правастатином, сопровождается уменьшением секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. В соответствии с результатами краткосрочного сравнительного КИ терапии розувастатином и аторвастатином у пациентов с метаболическим синдромом статистически значимые различия в уровнях глюкозы натощак и показателях гомеостатической модели для оценки ИР (НОМА-IR – homeostasis model assessment – insulin resistance), измеренных через 6 нед. после начала исследования, между терапевтической группой и группой контроля не получены.

Табл. 5. Классификация статинов.

Статины	Химический класс	Липофильность	Разновидность синтеза
Ловастатин	Дериват мевинивой кислоты, эфир	Да	Производится путём ферментации <i>Aspergillus terreus</i>
Правастатин	Дериват нафталенгептановой кислоты, натриевая соль	Нет	Близок по химической структуре к ловастатину и симвастатину

Симвастатин	Дериват мевинной кислоты, эфир	Да	Метилловый аналог ловастатина
Флувастатин	Дериват гептановой кислоты, нитриевая соль	Да	Полностью синтетическое средство
Аторвастатин	Дериват пироллгептановой кислоты, кальциевая соль	Да	Полностью синтетическое средство
Церивастатин	Дериват пиридинилгептановой кислоты, натриевая соль	Да	Полностью синтетическое средство
Розувастатин	Дериват пиримидинилгептановой кислоты, кальциевая соль	Нет	Полностью синтетическое средство
Питавастатин	Дериват хинолилгептановой кислоты	Умеренно выраженная липофильность, гидрофильность	Полностью синтетическое средство

Абсолютный риск развития диабета при длительном приеме статинов составляет 1 случай на 1000 пациент-лет. В тоже время выраженный положительный эффект статинов в отношении снижения риска СС осложнений установлен даже для лиц с низкой концентрацией ХС (менее 4,28 ммоль/л). Положительный СС эффект статинов отмечается у больных СД независимо от типа диабета, липидного профиля, истории СС заболевания и исходных характеристик.

В том же исследовании JUPITER показано, что у пациентов с инсулинрезистентностью риск СС осложнений снижался на 34% на фоне приема розувастатина.

В недавно выполненном систематическом обзоре, включавшем 16 РКИ с участием 1146 пациентов без СД, проведена оценка влияния статинов на чувствительность к инсулину. Результаты работы свидетельствуют об отсутствии у статинов, как у класса препаратов, влияния на чувствительность к инсулину: стандартизованное стандартное отклонение (SMD) – 0,084; 95 % ДИ

-0,210 до 0,042. Однако было показано, что правастатин статистически значимо увеличивает чувствительность к инсулину – SMD 0,342; 95% ДИ 0,032–0,621, в то время как симвастатин уменьшает ее – SMD –0,321; 95% ДИ –0,526 до –0,117. Хорошо известно, что между секрецией инсулина и чувствительностью к инсулину существует параболическая зависимость. Следовательно, изменение последнего показателя не обязательно приведет к возникновению нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Поэтому, наиболее вероятным объяснением способности статинов увеличивать риск СД является нарушение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Диабетогенные эффекты статинов можно объяснить следующими механизмами. Показано, что статины ингибируют глюкозо-индуцируемый кальций-зависимый процесс секреции инсулина; статины угнетают синтез убихинона (CoQ10), важного фактора в цепи переноса электронов, митохондриальной дыхательной цепи, и, следовательно, очень важного участника системы продукции аденозинтрифосфорной кислоты митохондриями; статины угнетают синтез убихинона и при этом последовательно угнетают продукцию митохондриями аденозинтрифосфорной кислоты, а это приводит к ингибированию АТФ-зависимого процесса секреции инсулина; статины угнетают синтез изопреноидов и оказывают последующее подавление синтеза транспортера глюкозы (Glut 4) в жировой ткани, в адипоцитах, следовательно, они повышают уровень глюкозы, за счет угнетения продукции Glut 4; статины, повышая содержание холестерина в клетках, ингибируют активность глюкокиназы, а глюкокиназа – это ключевой фермент метаболизма глюкозы. Следовательно, снижение активности глюколиза (глюколиз, собственно, начинается с фосфорилирования глюкозы глюкокиназой) приводит к угнетению глюкозо-индуцируемого поступления кальция, необходимого для секреции инсулина. Это уже второй механизм угнетения кальций-зависимой секреции инсулина. Также показано, что ингибирование гидроксигидрокси-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (HMG-CoA), то есть фермента, который, собственно, метаболизирует холестерин (и угнетение

этого фермента приводит к накоплению в клетке холестерина), и последующая стимуляция рецепторов липопротеидов низкой плотности приводит к захвату и накоплению в клетке ХС ЛПНП. А далее накапливающийся ХС ЛПНП приводит к инициации воспалительного каскада и к нарушению функциональной и структурной целостности бета-клеток и, соответственно, к угнетению продукции секрета инсулина. Еще к механизмам диабетогенного влияния статинов относится их индукция апоптоза бета-клеток вследствие избыточной внутриклеточной продукции оксида азота (NO) и последующей NO-опосредуемой активации кальпаина – кальций-зависимой протеазы. Кроме того, повреждающие эффекты статинов наиболее значимы у пожилых пациентов, поскольку у них имеет место возраст-зависимая потеря бета-клеток.

Таким образом, диабетогенный механизм действия статинов многообразен. Однако, несмотря на диабетогенное действие статинов, всё же у подавляющего большинства пациентов, принимающих статины, такие повреждающие эффекты не развиваются, причина чего в настоящее время до конца не изучена.

В одном из экспериментальных исследований по влиянию эзетимиба на секрецию инсулина у мышей с СД была продемонстрирована способность эзетимиба улучшать глюкозотолерантность, секрецию инсулина и оказывать протективное действие на β -клетки поджелудочной железы. Исследований по изучению совместного со статинами применения эзетимиба на риск развития СД в настоящее время не проведено.

При назначении любой группы препаратов необходимо взвешивать соотношение риск/польза. Статины – препараты выбора для снижения концентрации ХС, снижения воспаления в сосудистой стенке за счёт плеотропных эффектов, снижения кардиоваскулярного риска (уровень доказательности А). Прием многих лекарственных молекул, в частности: β -блокаторов, тиазидных диуретиков и ниацина, – также сопряжен с повышенной частотой развития СД. Тем не менее, эти препараты широко используются в рутинной клинической практике ввиду редкости развития СД у пациентов,

принимающих их. Ни один из лекарственных препаратов не лишен побочных эффектов. У пациентов с повышенным риском СС заболеваний терапия статинами сопровождается выраженным уменьшением частоты тяжелых СС осложнений и летальных исходов, независимо от наличия СД. Поскольку на долю СС заболеваний приходится $\sim 2/3$ летальных исходов у пациентов с СД, уменьшение этого показателя на фоне приема статинов может оказаться достаточным для продолжения применения препаратов данной группы, несмотря на возможный риск развития СД.

Данные Cholesterol Treatment Trials указывают на то, что появление индуцируемого статинами СД может наблюдаться у одного пациента из 255 во время лечения статинами на протяжении предшествующих четырех лет. Это значит, что надо 255 пациентов лечить 4 года статинами, для того чтобы у одного из них развился СД. Суммарная угроза появления какого-либо из 9 сосудистых осложнений, включая наиболее серьезные: смерть от любой причины, инфаркт миокарда, инсульт, коронарная реваскуляризация, – может быть предотвращена у тех же 255 пациентов за тот же период времени. Следовательно, положительные эффекты от терапии статинами отчетливо превосходят риск развития диабета в отношении 9:1. То есть доказано превалирующее положительное влияние статинов над возможным негативным влиянием, в частности развитием СД, что оправдывает широкое назначение данной группы препаратов в рутинной клинической практике.