Статины в лечении дислипидемии при сахарном диабете 2 типа

Г.А. Мельниченко, И.В. Глинкина

Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова

Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) является одной из важнейших проблем современной медицины, что связано как с неуклонно растущей распространенностью (предполагаемая распространенность СД 2 типа к 2010 году составит 215 млн. человек), так и с высокой частотой и тяжестью осложнений данного заболевания.

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди пациентов с СД более чем в 4 раза превышает таковую у лиц без данного заболевания. Доказано, что риск развития первого инфаркта миокарда и смерти от ИБС у больных СД 2 типа такой же, как у лиц без СД, имеющих инфаркт миокарда в анамнезе. Более того, вероятность возникновения повторного инфаркта миокарда у пациентов с СД 2 типа в 2 раза выше, чем у лиц, либо имеющих в анамнезе инфаркт миокарда, либо страдающих СД 2 типа. Помимо этого, установлено, что 7-8 больных СД 2 типа из 10 погибают от его макроваскулярных осложнений. [13,17,19-21,24]. Все вышеперечисленное дало основание Американской кардиологической ассоциации приравнять СД 2 типа к ССЗ.

Столь высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии среди больных СД 2 типа обусловлена сочетанием как «классических», присущих популяции в целом, так и связанных именно с СД факторов риска развития атеросклероза. Среди первых наибольшую значимость представляют дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение и повышенная активность свертывающей системы крови, среди вторых – инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гипергликемия. В UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) было показано, что достижение нормогликемии достоверно снижает риск развития микроваскулярных, но не макроваскулярных осложнений СД 2 типа, в то время как снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и артериального давления достоверно уменьшают частоту развития макрососудистых катастроф [28]. Таким образом, наиболее оправданной стратегией ведения пациентов с СД 2 типа является стратегия ABC, предложенная Национальной Образовательной программой по диабету: диабетологи и больные СД должны уделять равное внимание контролю гликемии («A» – HbA1c), артериального давления («B» – blood pressure) и уровню липидов крови («C» – cholesterol) [22].

Патогенез дислипидемии при сахарном диабете 2 типа

По данным литературы, 50-97% больных СД 2 типа имеют одно или более одного нарушений липидного спектра. Основными характеристиками дислипидемии при СД 2 типа (табл. 1) являются повышение уровня триглицеридов (ТГ) в составе липопротеинов

Таблица 1

Показатели липидного спектра и сердечно-сосудистый риск

(Американская диабетическая ассоциация, 2002) [3]

Показатель в сыворотке крови	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
Холестерин ЛПНП			
ммоль/л	< 2.6	2.6 – 3.4	> 3.4
мг%	< 100	100 – 129	⩾ 130
Холестерин ЛПВП			
ммоль/л	> 1.15	0.9 – 1.15	< 0.9
мг%	> 45	35 – 45	< 35
Триглицериды			
ммоль/л	< 2.2	2.2 – 4.4	> 4.4
мг%	< 200	200 – 399	⩾ 400

очень низкой плотности (ЛПОНП), и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Концентрация ХС-ЛПНП у больных диабетом практически не отличается от таковой у лиц без данного заболевания, однако у пациентов с СД 2 типа преобладает фракция мелких плотных ЛПНП, обладающих повышенной атерогенностью вследствие высокой способности к окислению. Эти количественные изменения липидного спектра могут встречаться изолированно, но чаще они сочетаются и носят название липидной триады или атерогенной дислипидемии, которая обнаруживается еще на стадии метаболического синдрома, до развития СД 2 типа, т.е. в ее основе лежит прежде всего инсулинорезистентность. Действительно, основной причиной гипертриглицеридемии при СД 2 типа является низкая чувствительность висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина, что ведет к повышенному липолизу, поступлению большого количества свободных жирных кислот в портальный кровоток и, в сочетании с гиперинсулинемией, повышению синтеза ТГ и ЛПОНП печенью. Кроме этого, у больных СД 2 типа, особенно в состоянии гипергликемии, т.е. декомпенсации углеводного обмена, снижена активность эндотелиальной липопротеинлипазы, ответственной за катаболизм ТГ и ЛПОНП, что усугубляет данное нарушение. Снижение уровня ХС-ЛПВП при СД 2 типа обусловлено повышением активности печеночной липопротеинлипазы и ускоренным катаболизмом ХС-ЛПВП. Помимо количественных изменений, при СД 2 типа имеют место также качественные изменения липидного спектра: в многочисленных исследованиях показано, что при гипергликемии возрастает доля гликированных ЛПНП, в том числе мелких плотных ЛПНП, обладающих повышенной атерогенностью в связи с повышенной способностью к окислению и накоплению в артериальной стенке, а также замедленному клиренсу и длительному нахождению в плазме. Также необходимо отметить, что гликирование и окисление ЛПВП, по данным ряда исследований, приводит к снижению их антиатерогенных свойств. Развитие у пациентов диабетической нефропатии усугубляет имеющиеся повышение уровня ТГ и снижение уровня ХС-ЛПВП.

Дислипидемия как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2 типа

Результаты крупных исследований, изучавших связь между различными изменениями липидного спектра при СД 2 типа и развитием ССЗ, остаются достаточно противоречивыми. В Multiple Risk Factor Intervention Trial уровень общего холестерина назван основным фактором риска развития ССЗ у пациентов с СД. В Finnish Study фактором риска ССЗ у пациентов с СД 2 типа явились повышение уровня ТГ и снижение уровня ХС-ЛПВП, тогда как ни уровень ХС-ЛПНП, ни уровень ХС-ЛПОНП таковыми не оказались [3]. В UKPDS снижение уровня ХС-ЛПВП и повышение уровня ХС-ЛПНП явились факторами риска развития ИБС [28]. Результаты Strong Heart Study показали, что ХС-ЛПНП является независимым фактором риска развития ССЗ у пациентов с СД: при повышении уровня ХС-ЛПНП с 70 мг/дл на каждые 10 мг/дл риск развития ССЗ увеличивается на 12%. Таким образом, изменение любого показателя липидного спектра ведет к увеличению сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа, и он значительно возрастает при комбинированной дислипидемии [3]. Зависимость сердечно-сосудистого риска от показателей липидного спектра представлена в таблице 1.

Таблица 2

Уменьшение частоты нефатального инфаркта миокарда и летальных исходов, связанных с ИБС, в подгруппах больных СД в недавно завершенных многоцентровых клинических исследованиях по применению гиполипидемической терапии [11,14,23,26].

Исследование	Количество пациентов с СД	Средняя продолжительность (лет)	Дизайн	Среднее исходное значение ХС ЛПНП (мг/дл)	Клинические события, связанные с ИБС		Снижение риска	
					Плацебо (%)	Препарат (%)	Относит. (%)	Абс. (%)
4S	202	5.4	Вторичная профилактика симвастатин 20-40 мг vs плацебо	189	37.5	23.5	42	14
CARE	586	5	Вторичная профилактика правастатин 40 мг vs плацебо	139	20.4	17.7	13(НД)	2.7
LIPID	782	6.1	Вторичная профилактика правастатин 40 мг vs плацебо	150	22.8	19.2	19 (НД)	3.6
HPS	5963	5	Первичная и вторичная профилактика симвастатин 40 мг vs плацебо	127	12.8	9.4	27	3.2

НД – недостоверно

Клинические исследования по применению гиполипидемической терапии при СД 2 типа

Несмотря на отсутствие в настоящий момент завершенных крупномасштабных исследований по применению гиполипидемической терапии у пациентов с СД 2 типа, анализ результатов многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включавших группы больных СД 2 типа, позволяет сделать вывод о положительном эффекте применения гиполипидемической терапии в качестве как первичной, так и вторичной профилактики ССЗ у пациентов с СД 2 типа (табл. 2). Так Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) четко продемонстрировало, что при высоком уровне ХС ЛПНП терапия симвастином приведет к выраженному уменьшению частоты комбинированной конечной точки (инфаркт миокарда + летальный исход, связанный с ИБС) [23]. В Cholesterol and Recurrent Events Study (CARE) и Long-term Intervention of Pravastatin on Ischaemic Disease (LIPID), включавших пациентов с СД и более низкими исходными уровнями ХС ЛПНП, также было показано снижение на фоне терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы событий, связанных с ИБС [11,26]. Единственным на сегодняшний день исследованием по первичной профилактике ИБС при применении гиполипидемической терапии является Heart Protection Study (HPS). HPS показало достоверное снижение частоты коронарных событий при лечении симвастатином. Необходимо уточнить, что в HPS 67% больных СД не имели в анамнезе ИБС, и именно у этой группы больных СД преимущества терапии (снижение относительного риска на 37%) были существенно более выраженными, чем у больных СД с ИБС в анамнезе (снижение риска на 19%). Более того, преимущества терапии больше проявлялись в плане снижение частоты нефатального инфаркта миокарда (снижение относительного риска на 37%, p=0.0002), чем в отношении летального исхода, связанного с ИБС (снижение относительного риска на 20%, p=0.02) [14].

Подходы к коррекции дислипидемии при СД 2 типа

Скрининг на наличие дислипидемии. Американская диабетическая ассоциация (АДА) рекомендует проведение скрининга на наличие дислипидемии, включающее исследование уровня общего холестерина, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ в момент установления диагноза СД 2 типа. При отсутствии дислипидемии повторный скрининг следует проводить ежегодно, учитывая влияние изменения компенсации углеводного обмена на липидный спектр. У пациентов, которые остаются в группе низкого риска развития ССЗ, повторное исследование липидного спектра может проводиться 1 раз в 2 года [15].

Цели лечения. Согласно рекомендациям АДА, основной целью лечения дислипидемии при СД 2 типа является снижение уровня ХС-ЛПНП <100 мг/дл (2.6 ммоль/л) [3]. ХС-ЛПНП выбран в качестве основного параметра липидного спектра в связи с тем, что, как уже обсуждалось выше, по данным крупномасштабных проспективных исследований именно снижение уровня ХС-ЛПНП ассоциировано с достоверным снижением возникновения сердечно-сосудистых событий и смертности от них. Для ХС-ЛПВП рекомендованы целевые значения > 45 мг/дл (1.15 ммоль/л), причем для женщин этот показатель может быть даже >55 мг/дл (1,42 ммоль/л) с учетом того, что женщины имеют более высокий уровень ХС-ЛПВП, чем мужчины. Для ТГ желательный уровень < 150 мг/дл (1.7 ммоль/л) [3].

Немедикаментозная терапия. Изменение образа жизни, включающее отказ от курения и расширение физической активности, в сочетании с модификацией питания являются неотъемлемой частью лечения дислипидемии при СД 2 типа [4,5]. Однако доказано, что у пациентов с ИБС диетотерапия со значительным ограничением содержания жиров в рационе приводит к снижению уровня ХС-ЛПНП лишь на 15-25 мг/дл (0.4-0.65 ммоль/л). Пациентам с СД 2 типа при наличии избыточного веса вышеуказанная диета рекомендуется еще до выявления дислипидемии, что не позволяет рассчитывать на высокую эффективность модификации питания с целью коррекции нарушений липидного спектра у большинства пациентов [4]. В связи с этим АДА рекомендует назначение пациентам с СД 2 типа только немедикаментозной терапии при уровне ХС-ЛПНП 100-129 мг/дл (2,6-3,3 ммол/л) и отсутствии ССЗ (табл. 3) сроком на 3-6 месяцев с повторным исследованием липидного спектра каждые 6 недель и окончательным решением вопроса о назначении медикаментозной гиполипидемической терапии. При уровне ХС-ЛПНП ⩾ 130 мг/дл (3,4 ммол/л) у больных СД 2 типа без ССЗ немедикаментозная терапия назначается одновременно с медикаментозной. Такая же тактика рекомендована АДА при уровне ХС-ЛПНП > 100 мг/дл (2,6 ммол/л) у пациентов с СД 2 типа и наличием ССЗ (табл. 3) [3].

Гиполипидемическая терапия. На сегодняшний день «золотым стандартом» в лечении дислипидемии, проявляющейся изолированным повышением ХС ЛПНП, а также в лечении комбинированной дислипидемии, являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-

Таблица 3

Цели и тактика лечения дислипидемии в зависимости от уровня ХС-ЛПНП (мг/дл) и сердечно-сосудистого риска (АДА, 2002) [3]

	Диетотерапия		Медикаментозная терапия	
	начало терапии	цель терапии	начало терапии	цель терапии
При наличии ИБС, цереброваскулярных заболеваний, окклюзионных заболеваний артерий нижних конечностей	⩾100	< 100	⩾100	< 100
Без ИБС, цереброваскулярных заболеваний, окклюзионных заболеваний артерий нижних конечностей	⩾100	< 100	⩾130	< 100

Таблица 4

Классификация статинов [10]

Первое поколение (натуральные или полусинтетические соединения, получены путем ферментации)	Ловастатин Правастатин Симвастатин
Второе поколение (синтетическое соединение, рацемат)	Флувастатин
Третье поколение (синтетические соединения, чистые энантиомеры)	Аторвастатин Розувастатин

глутарил-коэнзимА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), более широко известные под названием «статины». Первым препаратом из группы статинов, вошедшим в клиническую практику в 80-х годах, был ловастатин, однако уже к концу 90-х годов спектр препаратов расширился до 6: ловастатин, флувастатин, правастатин, симвастатин, аторвастатин и церивастатин (последний в 2001 г. снят с производства). В настоящий момент начато активное внедрение в широкую практику нового препарата – розувастатина (Крестора). Препараты, называемые ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, по химическому строению представляют собой гетерогенную группу (табл. 4). Одни из них, относящиеся к первому поколению (ловастатин, правастатин, симвастатин), являются производными грибов и поэтому относятся к натуральным или полусинтетическим, препараты второго и третьего поколения (флувастатин, аторвастатин, розувастатин) являются чисто синтетическими соединениями [2,10].

Фармакокинетические свойства статинов. Различия в химическом строении, в свою очередь, ведут к различию фармакокинетических свойств статинов (табл. 5). Наибольшей гепатоселективностью обладают розувастатин и правастатин, что связано, с одной стороны, с их гидрофильностью [10], а с другой стороны, доказано, что розувастатин обладает высокой аффинностью к специфическому печеночному белку, обеспечивающему транспорт органических анионов в печени [7]. Остальные статины, являющиеся липофильными соединениями, в одинаковой степени способны как к накоплению в гепатоцитах, так и к распределению в других тканях, что повышает вероятность межлекарственных взаимодействий с другими препаратами, обладающими сходными свойствами. [10].

При изучении способности к ингибированию ГМГ-КоА-редуктазы и синтезу холестерина в гепатоцитах крыс было показано, что данная способность уменьшается в ряду розувастатин – аторвастатин – симвастатин – флувастин- правастатин [8], что объясняет максимальную эффективность розувастатина по сравнению с остальными статинами в отношении влияния на уровень общего холестерина и ХС ЛПНП (табл. 5).

Метаболизм статинов осуществляется через систему цитохрома Р450: ловастатин, симвастатин и аторвастатин метаболизируются через изофермент 3А4, который участвует в окислении большинства лекарственных препаратов, тогда как правастатин, флувастатин и розувастатин метаболизируются через изоферменты 2С9 и 2С19, принимающие меньшее участие в метаболизме лекарственных средств [27].

Эффективность. Несмотря на разное химическое строение, все представители статинов обладают одинаковым механизмом действия, который заключается в обратимом ингибировании 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзимА-редуктазы – ключевого фермента синтеза холестерина de novo в клетках печени. Уменьшение образования внутриклеточного холестерина ведет к активации на поверхности гепатоцитов рецепторов к апобелкам В и Е, что приводит к увеличению захвата липопротеинов, содержащих апо-В и апо-Е белки (к таковым относятся ЛПНП, ЛПОНП, ЛППП и ремнантные частицы) и, соответственно, уменьшению их содержания в крови. Поскольку ЛПОНП содержат апо-Е белок, помимо уменьшения синтеза холестерина и циркулирующих ЛПНП, в результате терапии статинами отмечается умеренное снижение в крови уровня ТГ [2]. В настоящее время наиболее мощным гиполипидемическим действием обладает розувастатин, который во всем спектре доз снижает уровень ХС ЛПНП до 52-63%. И что наиболее важно, розувастатин уже в начальной дозе обеспечивает достижение целевых уровней ХС ЛПНП у 8 из 10 пациентов. Это позволяет повысить приверженность больных к назначенной терапии, быстрее добиться эффекта, уменьшать частоту визитов к врачу. Кроме того, на фоне терапии статинами отмечается увеличение уровня ЛПВП [29[.

Наиболее значимое повышение уровня ХС ЛПВП наблюдается при применении розувастатина (максимальный процент повышения уровня ХС ЛПВП составил в исследовании STELLAR – 9,6%). При этом, в отличие от аторвастатина с увеличением дозы розувастатина уровень ХС ЛПВП также повышается [30].

Помимо влияния на липидный спектр, описаны плеотропные антиатерогенные эффекты статинов, независящие от основного механизма действия: влияние на эндотелий (сохранение/восстановление барьерной функции эндотелия; сосудорасширяющий эффект за счет увеличения синтеза NO-синтазы), антитромботический эффект (снижение агрегации тромбоцитов и увеличение фибринолиза), противовоспалительное действие, уменьшение пролиферации гладкомышечных клеток, стабилизация липидного ядра и фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки [1]. Таким образом, статины являются препаратами выбора для снижения уровня ХС-ЛПНП, а также для лечения комбинированной дислипидемии. Эффективность статинов носит дозозависимый эффект (табл. 6) [10]. Начальные (минимальные эффективные) дозы препаратов, режим и кратность дозирования приведены в таблице 7. Эквипотенциальные дозы препаратов приведены в таблице 6. Максималь-

Таблица 5

Фармакокинетические свойства статинов [10]

Статин	Действие на ГМГ-КоА-редуктазу (50% ингибирующая концентрация, нмоль)	Гепато-селектив-ность	Липофиль-ность/гидро-фильность	Метаболизм в печени через цитохром Р450, подкласс 3А4	Период полувыве-дения, часы
Ловастатин	Нет данных	Нет данных	Липофильный	Да	2-4
Правастатин	44.1	3.3	Гидрофильный	Нет	1-2
Симвастатин	11.2	0.54	Липофильный	Да	1-2
Флувастатин	27.6	-0.04	Липофильный	Нет	1-2
Аторвастатин	8.2	2.2	Липофильный	Да	14
Розувастатин	5.4	3.3	Гидрофильный	Нет	20

ный эффект фиксированной дозы препарата развивается через 4-8 недель, что следует учитывать при решении вопроса о необходимости увеличения дозы. При достижении целевых значений ХС-ЛПНП рекомендуется исследование липидного спектра ежеквартально в течение первых 6 месяцев терапии и каждые 6-12 месяцев в дальнейшем.

Безопасность. До августа 2001 г. безопасность статинов рассматривалась как свойство, присущее всему классу препаратов. Однако 31 случай фатального рабдомиолиза при применении церивастатина (в 12 случаях – в сочетании с гемфиброзилом) показал, что безопасность препарата – это безопасность данного конкретного химического соединения, а не класса в целом. Однако тщательный анализ всех случаев позволил сделать и такой вывод: все пациенты, у которых развился рабдомиолиз, закончившийся фатально, имели риск развития данного осложнения. Таким образом, вновь подтвердилось известное изречение: «Нет безопасной таблетки, есть безопасные доктора» [2].

Переносимость терапии статинами, по данным многочисленных исследований, достаточно высокая. Наиболее частым побочным эффектом являются гастроинтестинальные нарушения (запор, метеоризм, реже тошнота, диспепсия), головная боль, головокружение, астения, бессонница [10,11,14,23,26,27].

Противопоказаниями к назначению статинов являются беременность и кормление грудью, острое или хроническое заболевание печени в стадии обострения, персистирующее повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) более чем в 3 раза выше верхней границы нормы, злоупотребление алкоголем, патология мышц, исходный уровень креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 4 раза выше верхней границы нормы. Увеличение уровня трансаминаз в процессе лечения отмечается у 0.5-2% пациентов, причем только при назначении препаратов в больших дозах [2]. Данный эффект носит четкий дозозависимый характер и исчезает при уменьшении дозы препарата или прекращении их приема [16]. В настоящее время нет данных о наличии у статинов истинной гепатотоксичности [9]. Также в современной литературе отсутствуют указания на связь обострений или ухудшений течения хронических заболеваний печени при приеме статинов, более того, не отмечено неблагоприятного влияния статинов на прогноз больных гепатитом В или гепатитом С [6]. Рекомендуется исследование уровня АЛТ и АСТ в период подбора дозы не реже 1 раза в месяц, далее при фиксированной дозе 1 раз в 3 месяца. При повышении уровня трансаминаз более чем в 3 раза выше верхней границы нормы целесообразно снижение дозы препарата.

Из возможных неблагоприятных последствий терапии статинами наибольшего внимания заслуживают

Таблица 6

Сравнительная эффективность статинов [10]

Препарат	Доза, мг						
Аторвастатин	-	10	20	40	80	-	-
Симвастатин	10	20	40	80	-	-	-
Ловастатин	20	40	80	-	-	-	-
Правастатин	20	40	-	-	-	-	-
Флувастатин	40	80	-	-	-	-	-
Розувастатин	-	-	5	10	20	40	80
Показатель	**Динамика, %**						
Общий ХС	-22	-27	-32	-37	-42	-49	-54
ХС-ЛПНП	-27	-34	-41	-48	-55	-62	-65

Таблица 7

Форма выпуска и режим дозирования статинов

Действующее вещество	Форма выпуска, таблетки	Мин./макс. дозировка
Ловастатин	10, 20, 40 мг	10/40 мг х 2 раза в день
Симвастатин	10, 20, 40 мг	20/40 мг на ночь
Правастатин	10 и 20 мг	10/40 мг на ночь
Флувастатин	20 и 40 мг	20/40 мг х 2 раза в день
Аторвастатин	10, 20, 40 мг	10/80 мг в любое время суток
Розувастатин	10, 20 мг	10/40 мг в любое время суток

развитие миалгии (боль в мышцах без увеличения уровня креатинфосфокиназы), миозита/миопатии (неприятные ощущения или боль в мышцах в сочетании с увеличением уровня КФК более чем в 10 раз выше верхней границы нормы), рабдомиолиза (боль в мышцах, увеличение КФК более чем в 10 раз выше верхней границы нормы, миоглобинурия, развитие острой почечной недостаточности). Вероятность развития миалгии при приеме различных статинов варьирует, но не превышает 5% [2, 10,14]. Частота развития миопатии не превышает 1%, обычно составляя 0,1-0,2% [2,10,14]. Развитие миозита является показанием к снижению дозы или прекращению терапии. Также при терапии статинами возможно повышение уровня КФК при отсутствии болевых ощущений в мышцах и других жалоб. Данное повышение носит неспецифический характер, проходит самостоятельно и не требут прекращения терапии. Целесообразно исследование уровня КФК через 4-6 недель после начала терапии, а в дальнейшем не реже 1 раза в 3 месяца в период подбора дозы, далее при фиксированной дозе препарата, отсутствии клинической симптоматики и повышения уровня КФК в анамнезе рекомендуется исследование КФК 1 раз в 6 месяцев.

Заключение

Учитывая, что уровень смертности от ССЗ у пациентов с СД 2 типа значительно выше, чем в популяции, можно с уверенностью говорить, что одной из основных задач диабетологической службы является не только вторичная, но и первичная профилактика ССЗ у пациентов с СД 2 типа, в частности – активное выявление и лечение дислипидемии. На сегодняшний день в России доступны в виде оригинальных и генерических препаратов 5 ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы: ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин и аторвастатин и недавно появившийся в России розувастатин (Крестор). Перспективы использования розувастатина определяются суммой его положительных свойств, таких как эффективность (способность достичь целей терапии при использовании стартовых доз), безопасность, фармакокинетическими свойствами (метаболизм в печени минуя 3А4 изофермент цитохрома Р450; гидрофильность, уменьшающую вероятность межлекарственных взаимодействий в тканях, что особенно важно у пациентов с СД 2 типа, обычно получающих несколько препаратов; длительный период полувыведения, уменьшающий кратность приема и увеличивающий комплайнс).

Литература

1. Аронов Д.М. Плеотропные эффекты статинов. Русский медицинский журнал, т. 9, №13-14.
2. Шевченко О.П., Шевченко А.П. Статины — ингибиторы ГМГ- КоА-редуктазы. «Реафарм», 2003.
3. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes (position statement). Diabetes Care 2002, 25 (suppl.) S74- 77.
4. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complication (position statement). Diabetes Care 2002, 25 (suppl.) S50- 60.
5. American Diabetes Association. Diabetes mellitus and exercise (position statement). Diabetes Care 2001, 24 (suppl.) S51-55.Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998, 339:229-234.
6. Angulo P. Nonalcoholik fatty liver disease. N Engl 3 Med 2002, 346: 1221-1231.
7. Brown CDA, Windass A, Bleasby K, Lauffart B. Rosuvastatin is a high affinity substrate of hepatic organic anion transporter OATP-C. Atherosclerosis 2001, 2: 90.
8. Buckett L, Ballard P, Davidson R et al. Selectivity of ZD4522 for inhibition of cholesterol synthesis in hepatic versus nonhepatic cells. Atherosclerosis 2002, 151: 41.
9. Cressman MD, Hoogwerf BJ et al. HMG-CoA-reductase inhibitors. A new approach to the management of hypercholesterolemia Cleve Clin J Mes 1998, 55:93-110.
10. Davidson MH. 11 Rosuvastatin: a highly efficacious statin for treatment of dyslipidaemia. Expert Opin Investig Drugs 2002, (1):125-141.
11. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Trial. Circulation 1998, 98:2513-2519.
12. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Arch Intern Med 1999, 159: 2661-2667.
13. Haffner SM, Lehto S, Ronemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and non-diabetic subjects ahd without prior myocardial infarction. New Engl J Med 1998, 339: 229-234.
14. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin 5963 people with diabetes: randomized placebo-controlled trial. Lancet 2003, 361: 2005- 2016.
15. Henry R. Preventing cardiovascular complications of type 2 diabetes: focus on lipid management. Clinical Diabetes 2001: 19(3).
16. Hsu I, Spinier SA, et al. Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMC-CoA-reductase inhibitors monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. Ann Pharmacol 1995, 29: 743-759.
17. Jones PH et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin,simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol 2003, 92: 152-160.
18. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingam Study. Diabetes Care 1979, 2:120-126.
19. Krolewski AS, Warram JH, Valsania P, Martin BC, Laffel LM, Christlieb AR. Evolving natural history of coronary heart disease in diabetes mellitus. Am J Med 1991, 90: 56S-61S.
20. Malmberg K, , Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, PiegasL, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patienrs with unstuble angina and non-Q-wave myocardial infarction> results of OASIS Registry. Circulation 2000, 102:1014-1019.
21. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM, Pyorala K, Tuomilehto J. Impact of diabetes on mortality after first myocardial infarction the FINNMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. Diabetes Care 1998, 21: 69-75.
22. National Diabetes Education Program. Control the ABCs of Diabetes, 2002
23. Pyorala K, Pederson TR, Kjekshus J et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis in diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care 1997, 20 614-620.
24. Sprafka JM, Burke GL, Folsom AR, McGovern PG, Hahn LP. Trends in prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effect of diabetes on survival the Minnesota Heart Study. Diabetes Care 1991, 14: 537-543.
25. Stein EA. Managing dyslipidemia in the high-risk patient. Am 3 Cardiol 2002, 89 (suppl):50c-57c.
26. The Long-term Intervention of Pravastatin on Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevenion of cardiovascular events and death with pravastatin in patient with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998, 339: 1349-1357.
27. Tuomilehto J. Interrupting the atherosclerotic process in diabetes: when and how should we treat? Advanced studies in medicine 2002, 2 (22): 800- 807.
28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes Care 2002, 25 (suppl.): S74-77.
29. Jones P, Davidson M, Stein E, Bays H, McKenney J, Miller E, Cain V, Blasetto J. Comparison of the efficacy and asfety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am .J. Cardiol. 2003; 93:152-160.
30. Olsson AG, Istad H, Luurila O, Ose L, Stender S, Tuomilehto J, Wiklund O et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolaemia. Am. Heart J., 2002;144:1044-51.