

Дислипидемия и атеросклероз у больных сахарным диабетом 2-го типа. Особенности терапии статинами, сравнительный анализ: взгляд эндокринолога

Т.Ю.Демидова✉, О.В.Сусарева

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉t.y.demidova@gmail.com

Больные, страдающие сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), относятся к группе высокого риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а комбинация СД 2 и ССЗ обуславливает крайне высокий риск смерти. Назначение статинов при СД 2 для профилактики развития ССЗ является одним из ключевых принципов современной антидиабетической терапии. В международных рекомендациях и в алгоритмах лечения СД Российской диабетической ассоциации именно статины рассматриваются как средства 1-й линии гиполипидемической терапии у больных СД 2. Достижение целевых значений липидного профиля является одной из ведущих задач при проведении терапии статинами. В ходе многоцентровых рандомизированных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований больные, получавшие розувастатин, показали наилучшие результаты по снижению холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, С-реактивного белка. Розувастатин обладает дозозависимым эффектом и может быть рекомендован в качестве препарата выбора.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, статины, розувастатин.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Сусарева О.В. Дислипидемия и атеросклероз у больных сахарным диабетом 2-го типа. Особенности терапии статинами, сравнительный анализ: взгляд эндокринолога. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 24–28. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.24-28

Review

Dyslipidemia and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients. Statin therapy characteristics and comparative analysis: endocrinologist's point of view

T.Yu.Demidova✉, O.V.Susareva

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉t.y.demidova@gmail.com

Abstract

Patients with type 2 diabetes mellitus (DM type 2) are in a high-risk group of cardiovascular disease (CVD) development, and coexisting DM type 2 and CVD contribute to high mortality risk. Statin use in DM type 2 patients for CVD prevention is one of the key concepts of modern antidiabetic therapy. It is statins which are considered as first line hypolipidemic therapy in DM type 2 patients according to international guidelines and DM treatment algorithm of Russian Diabetes Association. Target lipid profile values achievement is one of the major tasks in statin therapy. It was shown in multicenter randomized blind placebo-controlled clinical trials that patients who received rosuvastatin had the best results in cholesterol, triglycerides, LDL, and C-reactive protein level reduction. Rosuvastatin has a dose-dependent effect and can be recommended as treatment of choice.

Key words: diabetes mellitus type 2, dyslipidemia, cardiovascular disease, statins, rosuvastatin.

For citation: Demidova T.Yu., Susareva O.V. Dyslipidemia and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients. Statin therapy characteristics and comparative analysis: endocrinologist's point of view. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 24–28. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.24-28

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) является одной из самых распространенных проблем среди современного населения. Согласно глобальному докладу по СД в 2015 г. СД 2 страдало 422 млн взрослых во всем мире по сравнению со 108 млн в 1980 г. [1]. В соответствии с базой данных Федерального регистра СД, общая численность пациентов с СД в Российской Федерации на 31.12.2016 составила 4,348 млн человек (2,97% населения РФ), из них 92% (4 млн) – с СД 2 [2]. По данным эпидемиологического исследования NATION (завершилось в 2015 г.), изучавшего распространенность СД 2 в РФ, было установлено, что в РФ около 5,9 млн человек 20–79 лет больны СД 2, однако истинная распространенность СД 2 в 2,5 раза больше за счет недиагностированных пациентов, страдающих СД, но не имеющих соответствующего диагноза. Огромную озабоченность во всем мире вызывает еще одна когорта людей, имеющих более легкие нарушения углеводного обмена, соответствующие стадиям предиабета. Именно эти пациенты составляют группу высокого риска в течение ближайших лет развития СД, формирования атеросклеротических заболеваний, артериальной гипертензии и др.

Согласно данным исследования NATION, в РФ численность таких пациентов составила более 20,7 млн (19,3%), что требует активных профилактических вмешательств.

Большая социальная значимость СД состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности в связи с развивающимися осложнениями, среди которых наиболее частыми причинами смертности являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Наличие СД 2 связано с увеличением риска ССЗ в 2–4 раза [3]. Дислипидемия является одним из важных факторов повышенного риска атеросклероза и ишемической болезни сердца у больных СД 2. Спектр качественных и количественных изменений липидов и липопротеинов соотносится с наличием ожирения, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (ИР) [4].

Механизмы развития атеросклероза, в том числе и у пациентов с СД, сложны и многообразны. В норме эндотелиальные клетки продуцируют и выделяют различные биологически активные вещества для контроля и поддержания функции и структуры сосудов посредством поддержания баланса между оксидативными и антиоксидативными, вос-

палительными и противовоспалительными процессами в сосудистой стенке [5]. Считается, что образование атеросклеротических поражений вызвано локальным воспалением в сосудистой стенке, которое индуцируется дислипидемией, в частности высокими уровнями холестерина (ХС) в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), высокими уровнями липопротеиновых остатков, а также другими факторами, влияющими на развитие заболевания [6].

Процесс образования атеросклеротической бляшки протекает в несколько этапов. Эндотелиоциты, пораженные окислительным стрессом или другими факторами, экспрессируют молекулы адгезии с дальнейшим высвобождением цитокинов и гемокинов. В поврежденную область посредством хемотаксиса происходит миграция моноцитов, где они соединяются с адгезивными молекулами на поверхности эндотелия. Моноциты пенетрируют субэндотелиальное пространство и дифференцируются в макрофаги, способные к выделению цитокинов. При высоких уровнях ХС ЛПНП его молекулы накапливаются в субэндотелиальном пространстве и интиме, где подвергаются окислению или модифицируются иными способами. Макрофаги захватывают и накапливают окисленные ХС ЛПНП с образованием пенных клеток. Окисленные липиды являются триггерами секреции эндотелием различных факторов роста. Гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов срединного слоя трансформируются и мигрируют в интиму, где начинается процесс их пролиферации и активной продукции ими компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Эти трансформированные ГМК также захватывают окисленные ХС ЛПНП и трансформируются с формированием клеток, предрасполагающих к процессу атерогенеза. С другой стороны, пролиферирующие ГМК сосудов и увеличенное количество внеклеточного матрикса могут приводить к утолщению интимы и развитию склероза [7–9].

ИР в печени и мышцах является не только основной причиной возникновения и прогрессирования СД, но также фактором риска (ФР) возникновения и прогрессирования гипертензии и дислипидемии. Соответственно, пациенты с ИР часто имеют множественные ФР, способствующие прогрессированию атеросклероза посредством различных механизмов [10]. Пациенты с ИР зачастую имеют ожирение или чрезмерный висцеральный жир, что приводит к аномальному адипоцитокинемому профилю [11–13]. Связь ИР с СД и атеросклерозом очень сложна и включает в себя множество факторов [6]. Лабораторные и клинические исследования за последние десятилетия показали, что основные биохимические пути, участвующие в развитии диабетической макроангиопатии, это: гиперпродукция активных форм кислорода, увеличение образования конечных продуктов гликирования (КПГ) и активация рецепторов КПГ, полиолового и гексозаминового пути, активация протеинкиназы С и хроническое сосудистое воспаление. Среди них окислительный стресс считается ключевым фактором [6].

КПГ образуются в результате неферментативного гликирования белков. Рецепторы к КПГ находятся на поверхности эндотелиальных клеток, моноцитов, макрофагов, ГМК, перицитов, мезангиальных и других клеток, которые играют важную роль в запуске и прогрессировании диабетических осложнений. Экспрессия рецепторов к КПГ при атеросклерозе особенно высока у пациентов с СД [14–17]. КПГ усиливают вазоконстрикцию за счет увеличения эндотелина-1, уменьшают вазодилатацию посредством уменьшения уровня оксида азота [6].

У пациентов с СД окислительный стресс усилен из-за аутоокисления глюкозы, повышенной гликированности активированных КПГ, полиолового пути, нарушенного окислительно-восстановительного цикла глутатиона, активация протеинкиназы С [6].

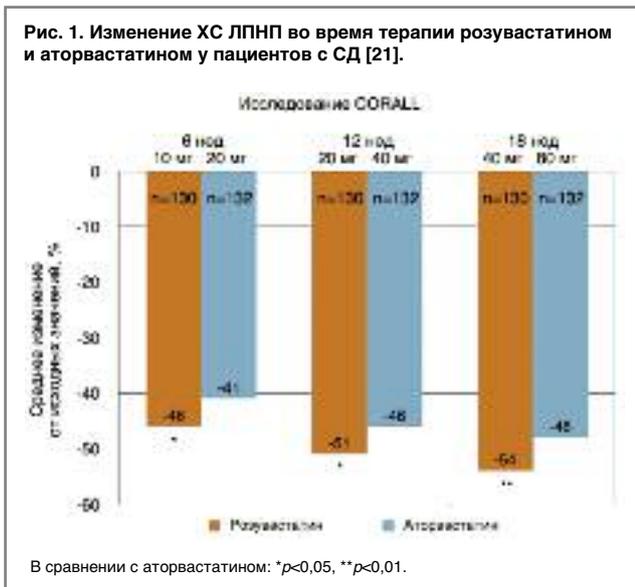
Больные, страдающие СД, входят в группу высокого риска по развитию ССЗ. Пациенты с СД и ССЗ, поражен-

ем органов-мишеней или большими ФР относятся к группе крайне высокого риска [18]. Рекомендации по лечению макроангиопатий включают в себя модификацию образа жизни, достижение целевых значений гликемии, контроль артериального давления, а также контроль дислипидемии.

Статины – это гиполипидемические препараты, которые обратимо ингибируют активность ключевого фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (ГМК-КоА). ГМК-КоА катализирует синтез мевалоновой кислоты – лимитирующую стадию метаболического пути синтеза ХС и других изопреноидов. Снижение уровня ХС ЛПНП является главной целью ведения пациентов с дислипидемией и высоким риском ССЗ [19]. В настоящее время среди препаратов группы статинов последнего поколения наиболее часто применяются аторвастатин и розувастатин. Сравнительная оценка данных препаратов у пациентов с СД 2 и метаболическим синдромом (МС) была продемонстрирована в исследованиях CORALL, ANDROMEDA, URANUS, COMETS, STELLAR и метаанализе VOYAGER. На основании результатов оценки заболеваемости и смертности лечение статинами рекомендуется в качестве основной фармакологической линии для достижения целевых значений ХС ЛПНП [20]. Все пациенты с СД старше 40 лет вне зависимости от наличия ФР и более молодые пациенты с хронической болезнью почек или множественными ФР должны получать терапию статинами с целью снижения уровня ХС ЛПНП [18]. Пациенты очень высокого сердечно-сосудистого риска должны получать терапию статинами для снижения уровня ХС ЛПНП до целевого уровня ниже 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) [20]. Людям с крайне высоким риском показана терапия статинами до достижения еще более низких значений ХС ЛПНП < 55 мг/дл (1,43 ммоль/л) [20]. К крайне высоким рискам относятся больные, имеющие: прогрессирующие ССЗ, включая нестабильную стенокардию, которая сохраняется после достижения ХС ЛПНП < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л), ССЗ, установленные у пациентов с СД, хронической болезнью почек III–IV стадии и/или семейной гиперхолестеринемией, а также пациенты с историей преждевременных (моложе 55 лет для мужчин, моложе 65 – для женщин) ССЗ [20].

Использование розувастатина как наиболее эффективного представителя группы статинов: доказательные основы, исследование и мониторинг эффективности – изучалось в IIIb фазе открытого рандомизированного параллельного многоцентрового исследования CORALL. В работу были включены 265 пациентов с дислипидемией и СД 2, получающие терапию пероральными сахароснижающими препаратами или инсулинотерапию, в возрасте 60±10 лет и с индексом массы тела 31,4±6,1 кг/м². Была проведена сравнительная оценка розувастатина и аторвастатина [21]. Через 6 нед диетотерапии от начала исследования путем рандомизации пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты, получившие в качестве терапии розувастатин (n=131); 2-я – аторвастатин (n=132). Терапия проводилась по эскалационной схеме – дозы препаратов увеличивались каждые 6 нед: для розувастатина – 10, 20 и 40 мг, для аторвастатина – 20, 40 и 80 мг. Активная терапия продолжалась 18 нед. В первую очередь сравнивалось соотношение аполипопротеин В (АпоВ)/А1 (АпоА1). Пропорциональное соотношение АпоВ/АпоА1 имеет более важное прогностическое значение в оценке риска развития ССЗ [22], а также играет важную роль в диагностике и лечении при липидных аномалиях [23]. Исходный уровень ХС ЛПНП в группе розувастатина и аторвастатина составлял 4,23±0,98 ммоль/л и 4,43±0,99 ммоль/л, тогда как соотношение АпоВ/АпоА1 – 0,86±0,22 и 0,92±0,35. Наибольшее уменьшение соотношения АпоВ/АпоА1 наблюдалось в группе розувастатина (-34,9%, -39,2%, -40,5%) по сравнению с группой аторвастатина (-32,4%, -34,7%, -35,8%) (p<0,05). Более значимое снижение уровня ХС ЛПНП так-

Рис. 1. Изменение ХС ЛПНП во время терапии розувастатином и аторвастатином у пациентов с СД [21].



же отмечалось в группе розувастатина, чем в группе аторвастатина ($p < 0,05$); рис. 1. На момент действующих рекомендаций Американской диабетической ассоциации 2003 г. целей терапии (ХС ЛПНП $< 2,6$ ммоль/л) достигли 82%, 84% и 92% пациентов на фоне приема розувастатина и 74%, 79% и 81% – аторвастатина соответственно повышения дозы. Уменьшение уровня триглицеридов в обеих группах было одинаковым (от 16 до 24%) [21].

Таким образом, в ходе исследования CORALL розувастатин по всему спектру доз в сравнении с аторвастатином показал большую эффективность в значительном снижении ХС ЛПНП и соотношения АпоВ/АпоА1, являющихся важными показателями в оценке риска ССЗ.

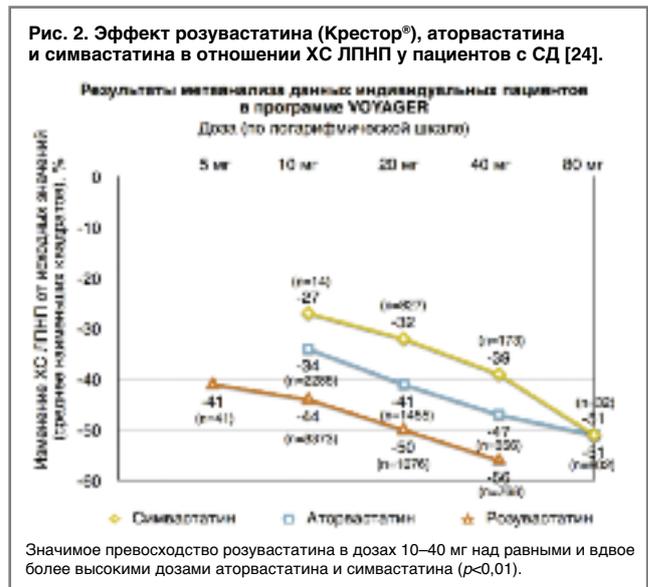
В ходе метаанализа VOYAGER [24] изучались эффекты розувастатина (Крестор®), аторвастатина и симвастатина в отношении ХС ЛПНП у подгруппы пациентов с СД 2 (рис. 2).

Было отмечено значимое превосходство розувастатина в дозах 10–40 мг над равными и вдвое более высокими дозами аторвастатина и симвастатина ($p < 0,01$).

Среди исследований, изучавших влияние розувастатина у пациентов с МС и СД 2, наиболее наглядным является СОМЕТС [25]. В группу включения вошел 401 пациент в возрасте старше 18 лет с МС (ранее пациенты не получали статины) с риском развития ишемической болезни сердца более 10%. В течение первых 6 нед больные получали розувастатин в дозе 10 мг/сут, либо аторвастатин в дозе 10 мг/сут, либо плацебо. Начиная с 7-й недели дозы препаратов удваивались, а в группе плацебо назначался розувастатин в дозе 20 мг/сут. Через 12 нед от начала терапии оценивался липидный спектр. Розувастатин в дозе 10 мг/сут снижал уровень ХС ЛПНП более значимо (-43%), чем аторвастатин (-37%); $p < 0,001$. Через 12 нед терапии розувастатин также показал большую эффективность в снижении ХС ЛПНП, чем аторвастатин (-49% и -43% соответственно, $p < 0,001$).

Кроме ХС ЛПНП существуют другие биомаркеры, отражающие степень выраженности и развития атеросклероза, в том числе среди пациентов с СД 2. Одним из таких маркеров является уровень С-реактивного белка (СРБ). Данный маркер воспаления тесно связан с течением ССЗ, и его уровень значимо увеличивается при наличии у больного СД [26]. В III фазе двойного слепого рандомизированного многоцентрового параллельного исследования ANDROMEDA проводилась оценка концентрации СРБ и ХС ЛПНП. Пациенты были рандомизированы на 2 ветви – ветвь с приемом розувастатина в дозах 10 и 20 мг/сут и ветвь с аторвастатином в дозах 10 и 20 мг/сут [27]. В исследование были включены 496 больных СД. Уровень глюкозы натощак со-

Рис. 2. Эффект розувастатина (Крестор®), аторвастатина и симвастатина в отношении ХС ЛПНП у пациентов с СД [24].



ставлял 7 ммоль/л и более, триглицеридов – 6 ммоль/л и более, СРБ – 2–3 мг/л. За 16 нед терапии (с 1 по 8-ю неделю в суточной дозе 10 мг и с 9 по 16-ю неделю в дозе 20 мг) наибольшее уменьшение уровня ХС ЛПНП было отмечено в группе с розувастатином (-51% и -57% соответственно), среди пациентов группы с аторвастатином – -39% и -46% ($p \leq 0,001$). На фоне терапии розувастатином целевых значений уровня ХС ЛПНП достигли 94% пациентов, тогда как при лечении аторвастатином – 79%. Уровень СРБ в обеих группах через 16 нед значимо снизился: в группе розувастатина – -34% и -40%, аторвастатина – -21% и 34%. Полученные результаты свидетельствуют как об эффективности обоих препаратов – розувастатина и аторвастатина, так и достоверно более высокой эффективности розувастатина в плане уменьшения уровней ХС ЛПНП и СРБ при использовании равных дозировок статинов.

Известно, что системное воспаление и воспалительные изменения в венечных артериях играют важную роль в инициации, прогрессии и осаждении атеросклеротических наложений [28]. В исследовании A.Jager и соавт. было показано, что уровень СРБ является предиктором развития дальнейших сердечно-сосудистых событий [29]. Концентрация СРБ находится в прямо пропорциональной зависимости от синтеза интерлейкина (ИЛ)-6 на фоне воспалительного процесса. Однако после терапии статинами значительного снижения плазменного уровня ИЛ-6 не было обнаружено [30]. Это может говорить о том, что другие цитокины – фактор некроза опухолей α , ИЛ-1 β , вовлеченные в процесс регуляции синтеза СРБ, могут быть первичными факторами эффекта статинов [30]. ИЛ-1 β [31] и фактор некроза опухолей α вовлечены в патогенез СД, а развитие оксидативного стресса также поддерживается этими провоспалительными цитокинами, что может уменьшать регулирующий эффект статинов на уровень СРБ [32].

Во II фазе исследования YELLOW II, сравнивающим пациентов с и без СД, которые получали розувастатин в дозе 40 мг с 8 по 12-ю неделю, проводились интракоронарная мультимодальная визуализация до и после терапии, а также исследование образцов крови для изучения перераспределения ХС между фракциями и изменения экспрессии генов в периферических мононуклеарах [33]. По сравнению с группой без СД среди пациентов с СД отмечались значительное увеличение толщины фиброзной оболочки и улучшение перераспределения ХС в сторону увеличения ХС липопротеинов высокой плотности на фоне снижения ХС ЛПНП. При этом среди пациентов с СД отмечалось снижение воспалительных биомаркеров и числа макрофагов. Это может быть объяснено наличием как

липопротеинзависимого, так и независимого механизмов регрессии бляшки, индуцированных статинами [32].

Состав атеросклеротической бляшки играет важную роль в процессе ее повреждения и развития тромбозов. Обнаружено, что среди пациентов с острым коронарным синдромом и внезапной сердечной смертью атеросклеротическая бляшка имеет значительно большее липидное ядро и увеличенную инфильтрацию макрофагами, что приводит к более высокому риску повреждения бляшки по сравнению с бляшками со склеротическими изменениями [33, 34]. В посмертном исследовании пациентов, умерших от внезапной сердечной смерти на фоне СД, размер некроза в бляшке в венечных артериях был больше, а также отмечалась значительная диффузная инфильтрация воспалительными клетками, такими как макрофаги и Т-лимфоциты [35]. Макрофагальная инфильтрация является одним из важнейших факторов стабильности атеросклеротической бляшки. Среди макрофагов различают макрофаги 1-го типа, активно секретирующие воспалительные цитокины, а также 2-го типа, ответственные за репарацию тканей. Известно, что макрофаги способны к деградации экстрацеллюлярного матрикса посредством фагоцитоза или за счет секреции протеолитических ферментов, в частности семейства металлопротеиназ, которые могут ослаблять фиброзную покрывку, predisposing к ее разрыву [36]. Ингибирующий эффект статинов на секрецию матричной металлопротеиназы 9-го типа объясняет стабилизирующий эффект этой группы препаратов на атеросклеротическую бляшку [37]. Существуют доказательства, что количество и организация матричного коллагена являются основой механической стабильности фиброзной покрывки. ГМК в атеросклеротической бляшке ответственны за синтез коллагена [32]. Состав бляшки у пациентов с СД характеризуется значительным сокращением уровня коллагена и эластина, белков соединительной ткани, которые критически важны для поддержания стабильности атеросклеротической бляшки [33].

В исследованиях S.Parathath и соавт. на мышинных моделях было обнаружено, что уменьшение концентрации липидов приводит к изменениям состава бляшки, таким как уменьшение содержания макрофагов 1-го типа, увеличение концентрации коллагена, уменьшение воспаления и увеличение количества макрофагов 2-го типа после редукции уровня липидов [38].

Особого внимания заслуживают пациенты с предиабетическими стадиями нарушений углеводного обмена, которым показана терапия статинами в связи с их описанным диабетогенным эффектом. Следует подчеркнуть, что способность статиновых препаратов ухудшать состояние углеводного обмена и повышать риск развития новых случаев СД считается умеренным, но статистически значимым класс-эффектом и в среднем составляет 10–12% [39]. На первый взгляд, это могло бы стать ограничением для широкого применения данного класса у лиц с нарушением толерантности к глюкозе или гипергликемией натощак, однако терапия статинами – единственный эффективный путь профилактики кардиоваскулярных заболеваний и смертности с позиции доказательной медицины. Так, установлено, что терапия статинами снижает риск развития инфаркта миокарда, инсульта, коронарной реваскуляризации и сердечно-сосудистой смерти на 25–30% [39], в то время как СД 2 является в первую очередь прогрессирующим метаболическим нарушением, поддающимся контролю. На сегодняшний день ни одна другая терапия не показала столь серьезного влияния на крупные сосудистые события. В настоящее время кардиологические рекомендации определяют мероприятия, которые призваны минимизировать побочные эффекты статинов, в том числе диабетогенный эффект. Необходимо понимать, что кроме таких статинассоциированных факторов, повышающих риск развития

СД, как высокие дозы и интенсивные режимы назначения статинов, есть целый блок других, более мощных ФР, таких как ожирение и избыточная масса тела, артериальная гипертензия, ИР периферических тканей, возраст, наследственная predisposition к СД и другие, многие из которых поддаются коррекции.

Ввиду этого наравне с применением статинов следует обратить внимание на эффективные меры по устранению модифицируемых ФР развития СД. С этой целью предлагается активно реализовывать мероприятия, разработанные для профилактики СД, к которым относятся меры, направленные на снижение массы тела, ограничение потребления калорий, жиров, рафинированных углеводов, расширение физической активности, достаточной продолжительности сон, отказ от курения и др. В нашей стране была проведена большая работа по созданию клинических рекомендаций по профилактике развития СД 2. В июне 2016 г. состоялось заседание экспертной комиссии по рассмотрению этого документа, которая утвердила созданный проект российских клинических рекомендаций, а в марте 2017 г. проект клинических рекомендаций был озвучен на III Всероссийском конгрессе эндокринологов в Москве. Таким образом, пациентам, имеющим множественные predisposing факторы, в первую очередь следует выполнять немедикаментозные мероприятия по профилактике прогрессии углеводных нарушений, направленные на снижение массы тела более 7%, а в тех случаях, когда этого недостаточно, присоединять терапию метформинем в дозе 850 мг 2 раза в день [40]. Опираясь на данные исследования DPP, можно предполагать, что риск развития СД у лиц с предиабетом в группе изменения образа жизни (диета, 150 мин физической активности в неделю) может снизиться на 58% по сравнению с группой плацебо, а прием метформина привел к снижению риска развития СД на 31% по сравнению с пациентами из группы плацебо. Если пациенты с предиабетическими нарушениями углеводного обмена будут выполнять указанные рекомендации, то это может во многом минимизировать диабетогенные последствия статиновой терапии, но сохранить их протективную роль.

Заключение

Применение статинов является необходимой частью терапии пациентов с дислипидемией. Их положительное влияние на течение атеросклероза объясняется рядом механизмов: прямым гиполлипидемическим эффектом, стабилизирующим влиянием на состояние атеросклеротических бляшек, снижением рисков развития фатальных тромботических осложнений. Наличие у пациента СД значительно увеличивает риски развития потенциально смертельных ССЗ, в том числе за счет усугубления течения дислипидемии. Таким образом, использование статинов в терапии пациентов с СД является не только возможным, но и необходимым этапом.

Среди препаратов группы статинов наибольшей эффективностью, согласно многочисленным исследованиям, обладает препарат розувастатин. Превосходство над аторвастатином в плане снижения ХС ЛПНП продемонстрировано в 25 сравнительных исследованиях с участием более 20 тыс. пациентов [39]. Розувастатин оказывает благоприятные эффекты на ключевые параметры липидного спектра во всем диапазоне используемых доз. Он позволяет добиться целевых значений ХС ЛПНП у большего числа пациентов, чем другие статины, присутствующие на рынке в настоящее время, в чаще всего используемых дозировках, что позволяет избежать необходимости титрации до более высоких доз.

Важно при выборе препарата отдавать предпочтение оригинальной молекуле. Ведь вся доказательная база была сформирована на оригинальном розувастатине – препарате Крестор®. Сегодня Крестор® по праву считается самым

перспективным лекарственным средством не только в отношении коррекции липидного профиля, но и в предупреждении развития атеросклероза, в том числе и у пациентов с СД 2.

Литература/References

- Global report on diabetes. WHO, 2016. <http://www.who.int/diabetes/global-report>
- Федеральная служба государственной статистики. <http://www.gks.ru / Federal'naia sluzhba gosudarstvennoi statistiki>. <http://www.gks.ru> [in Russian]
- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
- Nelson AJ, Rochelau SK, Nicholls SJ. Managing Dyslipidemia in Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2018; 47: 153–73.
- Anderson TJ. Assessment and Treatment of Endothelial Dysfunction in Humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 631–8.
- Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 27–39.
- Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circ J* 2002; 105: 1135.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473: 317–25.
- DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture. 2009. *Diabetologia* 2010; 53: 1270–87.
- Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T et al. Pathophysiology and Pathogenesis of Visceral Fat Obesity. *Obes Res* 1995; Suppl. 2: 187–94.
- Hsueh WA, Law R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 3–9.
- Hajer GR, van Haefen TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 2959–71.
- Ritthaler U, Deng Y, Zhang Y et al. Expression of receptors for advanced glycation end products in peripheral occlusive vascular disease. *Am J Pathol* 1995; 146: 688–94.
- Cipollone F, Fazio M, Iezzi A et al. Suppression of the functionally coupled cyclooxygenase-2/prostaglandin E synthase as a basis of simvastatin-dependent plaque stabilization in humans. *Circ J* 2003; 107: 1479–85.
- Tanji N, Markowitz GS, Fu C et al. Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1656–66.
- Brett J, Schmidt AM, Yan SD et al. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. *Am J Pathol* 1993; 143: 1699–712.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 2017. / *Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom*. 2017. [in Russian]
- Jung KY, Kyoung MK, Han SK et al. Effect of Rosuvastatin on Cholesterol Efflux Capacity and Endothelial Function in Type 2 Diabetes Mellitus and Dyslipidemia. *Circ J* 2017. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0411
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD et al. American Association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017; 23 (Suppl. 2): 1–87.
- Wolffenbuttel BHR, Franken AAM, Vincent HH. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes – CORALL study. *J Intern Med* 2005; 257: 531–9.
- Gotto AM, Whitney E, Stein EA et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000; 101: 477–84.
- Walldius G, Jungner I, Holme I et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2026–33.
- Nicholls S et al. *Atheroscler Suppl* 2009; 10: 965.
- Stalenhoef AF et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J* 2005; 26: 2664–72.
- Nesto R. C-Reactive protein, its role in inflammation, type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004; 21: 810–7.
- Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (<70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1245–8.
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
- Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ et al. von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects: the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 3071–8.
- Jialal I, Miguelino E, Griffen SC, Devaraj S. Concomitant reduction of low-density lipoprotein-cholesterol and biomarkers of inflammation with low-dose simvastatin therapy in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3136–40.
- Maedler K, Sergeev P, Ris F et al. Glucose-induced beta cell production of IL-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest* 2002; 110: 851–60.
- Chamaria S, Johnson KW, Vengrenyuk Y et al. Intracoronary Imaging, Cholesterol Efflux and Transcriptomics after Intensive Statin Treatment in Diabetes. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 7001.
- Davies MJ, Richardson PD, Woolf N et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377–81.
- Moreno PR, Falk E, Palacios IF et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circ J* 1994; 90: 775–8.
- Burke AP, Koldogje FD, Zieske A et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1266–71.
- Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995; 77: 863–8.
- Bellosta S, Via D, Canavesi M et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1671–8.
- Parathath S, Grauer L, Huang LS et al. Diabetes adversely affects macrophages during atherosclerotic plaque regression in mice. *Diabetes* 2011; 60: 1759–69.
- Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В. Терапия статинами и риск развития сахарного диабета. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2015; Спецвып. (11): 33–9. / Kobalava Zh.D., Villeval'de S.V. Terapiia statinami i risk razvitiia sakharnogo diabeta. *Effektivnaia farmakoterapiia. Endokrinologiya*. 2015; Spetsvyp. (11): 33–9. [in Russian]
- Проект клинических рекомендаций. Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина. Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. 2017; 1: 1–9. / Proekt klinicheskikh rekomendatsii. Profilaktika razvitiia sakharnogo diabeta tipa 2: rol' i mesto metformina. *Endokrinologiya. Novosti. Mneniia. Obuchenie*. 2017; 1: 1–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com
Сусарева Ольга Валерьевна – ординатор каф. эндокринологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»