

Статины и сахарный диабет: взгляд кардиолога

О.Д.Остроумова 

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

ostroumova.olga@mail.ru

В статье рассмотрены вопросы назначения статинов больным сахарным диабетом для снижения сердечно-сосудистого риска в рамках первичной и вторичной профилактики. Приведены данные о целевых уровнях липопротеидов низкой плотности в разных подгруппах пациентов с сахарным диабетом, получающих терапию статинами. Также обсуждаются результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализов, свидетельствующих о повышении риска развития новых случаев сахарного диабета, ассоциированного с приемом статинов. В статье представлены данные о распространенности этого нежелательного явления, зависимости от дозы и длительности приема статина, соотношении «польза/риск», перечисляются популяции пациентов с наибольшим риском развития сахарного диабета, ассоциированного с терапией статинами.

Ключевые слова: сахарный диабет, статины, сердечно-сосудистый риск, розувастатин.

Для цитирования: Остроумова О.Д. Статины и сахарный диабет: взгляд кардиолога. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 38–44. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.38-44

Review

Statins and diabetes mellitus: cardiologist's point of view

О.Д.Остроумова 

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

The article concerns statin use in patients with diabetes mellitus for cardiovascular risk reduction in primary and secondary prevention. Data on target levels of low-density lipoprotein in various subgroups of patients with diabetes mellitus receiving therapy with statins is presented. Also results of randomized clinical trials and meta-analyses that indicate the increase of risk for new events of diabetes mellitus associated with statins use are discussed. The article also presents data on the prevalence of this adverse event, its dependence on the dosage and duration of statin use, and benefit-risk profile. The populations of patients with the highest risk for diabetes mellitus associated with statins use are listed.

Key words: diabetes mellitus, statins, cardiovascular risk, rosuvastatin.

For citation: Ostroumova O.D. Statins and diabetes mellitus: cardiologist's point of view. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 38–44. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.38-44

Применение статинов у больных сахарным диабетом

Сахарный диабет (СД) – наиболее быстро распространяющееся заболевание: согласно прогнозам, число больных СД в 2030 г. достигнет 550 млн [1]. Несмотря на значительные успехи в лечении, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности у пациентов с СД 2-го типа (СД 2). Было подсчитано, что потерянные годы жизни для 50-летнего человека с СД в среднем составляют 6 лет и около 60% – это результат ССЗ [2]. СД сам по себе увеличивает риск ССЗ в среднем примерно в 2 раза, у женщин в большей степени по сравнению с мужчинами [3]. Артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и абдоминальное ожирение обычно сочетаются с СД 2 и еще больше повышают риск развития ССЗ [4, 5]. СД увеличивает летальность при ишемической болезни сердца, острым коронарном синдроме, несмотря на современные методы лечения [6].

Диабетическая дислипидемия представляет собой сочетание нарушений содержания в плазме липидов и липопротеидов, которые взаимосвязаны на уровне метаболизма, включая повышение уровня триглицеридов натощак и после приема пищи, а также низкий уровень холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [7]. Гипертриглицеридемия и/или низкий уровень ХС ЛПВП встречаются примерно у 1/2 больных СД [8]. Увеличение концентрации крупных частиц липопротеидов очень низ-

кой плотности (ЛПОНП) при СД 2 запускает каскад метаболических нарушений, приводящих к увеличению в циркулирующей крови остатков хиломикрон и ЛПОНП, мелких и плотных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и мелких частиц ЛПВП, которые функционально неполноценны [9]. Описанные аномалии не являются изолированными нарушениями, они тесно связаны друг с другом. Также у больных СД 2 повышен уровень аполипопротеина С3 [10]. Все вместе эти компоненты составляют атерогенную липидную триаду, которая также характеризуется увеличением концентрации аполипопротеина В (АпоВ) в связи с повышенным содержанием частиц, в формировании которых он участвует [7]. Важен тот факт, что богатые триглицеридами липопротеиды (включая хиломикроны) и их остатки несут по одной молекуле АпоВ, как и частицы ЛПНП. Исходя из изложенного становится понятным, что *злокачественный характер диабетической дислипидемии не всегда удается выявить при проведении рутинного анализа липидов, так как уровень ХС ЛПНП часто остается в нормальных пределах.*

Ключевые положения Европейских рекомендаций по диагностике и лечению дислипидемий (2016 г.) [7]

1. Всем больным СД 1 с наличием микроальбуминурии и/или болезни почек рекомендуется снижение уровня ХС ЛПНП (минимум на 50%) назначением статинов в

Рис. 1. Влияние статинов на риск ССЗ у пациентов с СД.

- Метаанализ 14 исследований статинотерапии с участием 18 686 пациентов с СД (1466 – с СД 1 и 17 220 – с СД 2)
- Средний период наблюдения составил 4,3 года
- У пациентов с СД терапия статинами приводит к существенному снижению риска ССО:



Рис. 2. Терапия статинами играет ключевую роль в снижении риска ССЗ у больных СД.

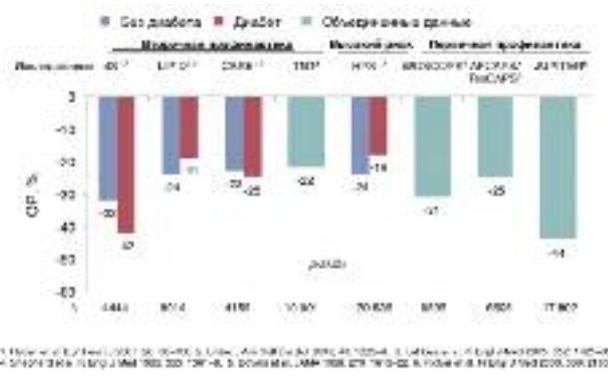
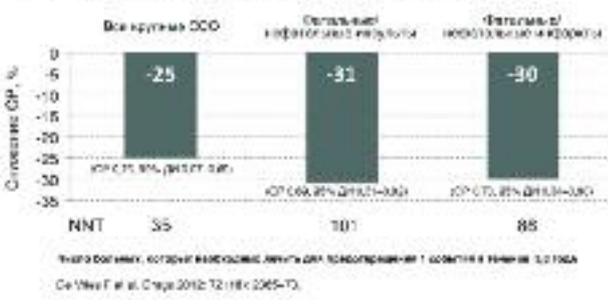


Рис. 3. Статины в первичной профилактике у пациентов с СД.

- Метаанализ применения статинов только у пациентами с СД без ССЗ
- Включено 4 исследования, 10 187 пациентов, средний период наблюдения – 3,8 года
- Терапия статинами приводит к существенному снижению риска ССЗ:



качестве средства выбора (в некоторых случаях показана комбинированная терапия) независимо от исходной концентрации ХС ЛПНП. (Класс рекомендаций, I уровень доказанности С.)

- У пациентов с СД 2 и ССЗ или хронической болезнью почек, а также у пациентов в возрасте старше 40 лет без ССЗ, но с наличием одного и более других факторов риска (ФР) или с признаками поражения органов-мишеней рекомендуемый уровень ХС ЛПНП составляет менее 1,8 ммоль/л (<70 мг/дл); дополнительными целями терапии являются уровни ХС неЛПВП (ХС, не связанный ЛПВП) менее 2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) и АпоВ<80 мг/дл. (Класс рекомендаций I, уровень доказанности В.)
- У пациентов с СД 2 без дополнительных ФР основной целью терапии является достижение уровня ХС

ЛПНП<2,6 ммоль/л (100 мг/дл). Дополнительными целями лечения является достижение уровня ХС неЛПВП <3,4 ммоль/л (130 мг/дл) и уровня АпоВ<100 мг/дл. (Класс рекомендаций I, уровень доказанности В.)

Итак, кому из пациентов с СД необходимо назначение статинов?

1. Всем больным СД 1 с наличием микроальбуминурии и/или болезни почек.
2. Пациентам любого возраста с СД 2 и наличием ССЗ или хронической болезни почек.
3. Пациентам с СД 2 в возрасте старше 40 лет без ССЗ, но с наличием других ФР (курение, дислипидемия и др.) или с признаками поражения органов-мишеней [7].

Данные рекомендации основаны на результатах большого количества исследований и нескольких метаанализов. Так, метаанализ 14 исследований статинотерапии с участием 18 686 пациентов с СД (1466 – с СД 1 и 17 220 – с СД 2), средний период наблюдения – 4,3 года, убедительно показал, что у пациентов с СД терапия статинами приводит к существенному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений – ССО (рис. 1) [11]. Терапия статинами играет ключевую роль в снижении риска ССЗ у больных СД в рамках как первичной, так и вторичной профилактики (рис. 2) [12–17]. Так, специальный метаанализ применения статинов только у пациентов с СД без ССЗ (4 исследования, 10 187 пациентов, средний период наблюдения – 3,8 года) продемонстрировал, что терапия статинами приводит к существенному снижению риска ССЗ, в том числе фатальных/нефатальных инфарктов миокарда (ИМ), фатальных/нефатальных инсультов (рис. 3) [18].

Какой статин выбрать? Хотя европейские [7] и российские [19] рекомендации не указывают на выбор конкретного статина при лечении пациентов с СД, очевидно, что этот выбор – важный вопрос для практикующего врача. Безусловно, определяющим является эффективность снижения ХС ЛПНП, поскольку рекомендованные целевые уровни этого показателя для больных СД очень низкие и достигнуть их в реальной практике очень сложно. В связи с этим возможно обсуждать только так называемую высокоинтенсивную статинотерапию, т.е. выбор препарата по сути сводится к выбору – аторвастатин или розувастатин? Имеется ряд публикаций, в которых сравнивали эффективность двух этих статинов в разных дозах между собой у больных СД [20–23].

Так, в исследовании ANDROMEDA (A raNdomezed, Double-blind study to compare Rosuvastatin [10 & 20 mg] and atorvastatin [10 & 20 mg] in patiEnts with type II DiAbetes) [20] у пациентов с СД 2 сравнили эффективность низких доз розувастатина и аторвастатина (10 и 20 мг) в снижении уровня ХС ЛПНП и С-реактивного белка (СРБ). Период наблюдения составил 16 нед. Как критерий эффективности использовался процент достижения целевых уровней этих показателей (ХС ЛПНП<70 мг/дл и СРБ<2 мг/л через 8 и 16 нед лечения). Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что в группе розувастатина целевые значения ХС ЛПНП и СРБ были достигнуты у статистически значимо (p<0,001) большего числа пациентов, чем в группе аторвастатина (44 и 23% – через 8 нед, 58 и 37% – через 16 нед соответственно для группы розувастатина и аторвастатина).

Исследование CORALL (a randomized, open-label, parallel group, multicentre, phase IIIb study to COmpare the effect of RSV with Atorvastatin on apoB/apoA1 ratio in patients with type 2 diabetes mellitus and dyslipidaemia) [21] было выполнено в Нидерландах и так же, как исследование ANDROMEDA, имело целью сравнить эффективность розувастатина и аторвастатина в лечении пациентов с СД 2. Однако в CORALL допускалась титрация доз обоих статинов до максимально рекомендованных: розувастатин назначали в дозах 10, 20 или 40 мг, аторвастатин – 20, 40 или 80 мг. Стартовые дози-

ровки составили 10 мг для розувастатина и 20 мг для аторвастатина, титрация дозы при необходимости проводилась 1 раз в 6 нед. Общий период наблюдения составил 24 нед. Согласно полученным результатам, розувастатин превосходил аторвастатин в снижении концентрации ХС ЛПНП, а также отношения ApoB/ApoA1 по всему спектру дозировок. Целевые значения ХС ЛПНП (<2,6 ммоль/л) были достигнуты у 82, 84 и 92% больных СД 2, получавших розувастатин в дозах 10, 20 и 40 мг/сут соответственно, и у 73, 79 и 81% пациентов, получавших 20, 40 и 80 мг/сут аторвастатина соответственно. Терапия обоими исследуемыми статинами хорошо переносилась пациентами.

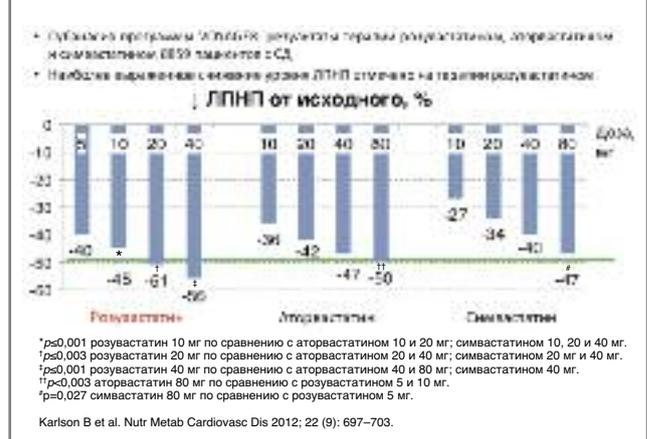
Сходные результаты получены и в шведском рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах URANUS (Use of Rosuvastatin versus Atorvastatin in type 2 diabetes mellit US patients) [22]. В нем приняли участие 465 пациентов с СД 2, которые были рандомизированы в группы розувастатина и аторвастатина. Стартовые дозы обоих статинов составили 10 мг/сут. При необходимости в дальнейшем проводилась титрация доз: розувастатина – до 40 мг, аторвастатина – до 80 мг. Авторы также выявили, что розувастатин статистически значимо ($p < 0,0001$) превосходил аторвастатин в снижении уровня ХС ЛПНП как на фоне приема стартовой дозы (4 нед), так и в период титрования (12 нед). Целевые уровни ХС ЛПНП на фоне применения розувастатина в дозе 10 мг были достигнуты у 81% больных, тогда как на фоне лечения аторвастатином в дозе 10 мг – лишь у 65% (различия между группами были статистически значимы; $p < 0,0001$). Превосходство розувастатина сохранилось и к концу 16-й недели (конец периода наблюдения) – 94 и 88% соответственно в группах розувастатина и аторвастатина; $p < 0,05$.

Наконец, особого внимания заслуживают результаты метаанализа VOYAGER (An individual patient data meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin – Метаанализ данных по терапии статинами по индивидуальным пациентам в группах риска: эффекты розувастатина, аторвастатина и симва-статина) [23]. В этот метаанализ включены индивидуальные данные 32 258 пациентов из 37 рандомизированных исследований, в которых сравнивались липидснижающие эффекты розувастатина с эффектами аторвастатина и симва-статина. Среди этих пациентов были почти 9 тыс. пациентов с СД. Специальный субанализ программы VOYAGER посвящен анализу результатов терапии розувастатином, аторвастатином и симвастатином 8859 пациентов с СД [23]. Согласно полученным результатам (рис. 4), наиболее выраженное снижение уровня ЛПНП отмечено на терапии розувастатином. Процент больных, у которых удалось достигнуть снижения ЛПНП на 50% и более от исходного уровня, составил 42 и 63% в группе аторвастатина (для дозы 40 и 80 мг соответственно), 62 и 79% – в группе розувастатина (для дозы 20 и 40 мг соответственно).

Если на фоне применения высоких доз статинов целевой уровень ЛПНП у больных СД не достигнут, какие препараты рекомендованы в составе комбинированной терапии? Согласно российским рекомендациям [19], «при отсутствии ожидаемого эффекта показана комбинированная терапия с эзетимибом или фенофибратом».

Возможно ли ухудшение гликемического контроля у пациентов с СД 2 на фоне терапии статинами? Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) указывает на возможный риск ухудшения гликемического контроля у пациентов с СД 2 на фоне терапии статинами [24]. Хотя согласно результатам метаанализа 26 рандомизированных клинических исследований – РККИ (3232 пациента, период наблюдения от 4 нед до 4 лет) [25], посвященных сравнению эффективности терапии статинами с таковой плацебо или обычной практикой в отно-

Рис. 4. Эффективность различных дозировок статинов в снижении ЛПНП у пациентов с СД.



шении параметров контроля гликемии, в целом не обнаружено значимого влияния терапии статинами на уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) или концентрацию глюкозы плазмы натощак. При этом терапия аторвастатином ассоциировалась с умеренным повышением уровня HbA_{1c} (средневзвешенные различия – 0,20%; 95% доверительный интервал – ДИ 0,08–0,31), тогда как терапия симвастатином, напротив, ассоциировалась с умеренным снижением уровня HbA_{1c} (-0,26%; 95% ДИ -0,48--0,04). Не установлено значимого влияния терапии ловастатином, розувастатином и церивастатином на уровень HbA_{1c} . Даже если на фоне терапии статинами у больных СД будет незначительное увеличение уровня HbA_{1c} , этот факт можно считать клинически незначимым, поскольку, как хорошо известно, эндокринологам на протяжении всей жизни пациентов с СД приходится заниматься коррекцией углеводного обмена, поэтому возможное некоторое его ухудшение на фоне применения статинов не представляется чем-то удручающим при наличии значительного положительного эффекта, способствующего предотвращению фатальных сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, применение статинов для лечения больных СД на сегодняшний день не вызывает сомнений. При этом очень важно достигать целевых уровней ХС ЛПНП, поскольку только при этом условии значительно улучшается риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При выборе конкретного препарата необходимо ориентироваться на соотношение эффективность/безопасность (в том числе в плане влияния на метаболизм углеводов). В ряде исследований отмечена высокая эффективность розувастатина, при этом важно выбирать оригинальный препарат. Ведь доказательства эффективности и безопасности получены в клинических исследованиях именно оригинального розувастатина, препарата Крестор®.

Статины и риск развития СД

Несмотря на значительную пользу терапии статинами в снижении сердечно-сосудистого риска, их применение может повышать риск развития СД, что стало активно обсуждаться в медицинской литературе фактически сразу после окончания исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [17], и этот негативный эффект стал приписываться исключительно розувастатину. Участниками исследования JUPITER [17] стали 17 603 человека без ССЗ и СД. Они были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа получала 20 мг розувастатина 1 раз в сутки, 2-я – плацебо. Период наблюдения составил 5 лет, в течение которых учитывались достижение первичных конечных точек (ИМ, ишемический инсульт, обращения в клинику по поводу нестабильной стенокардии, артериальная реваскуля-

ризация, кардиоваскулярная смерть), а также вторичных параметров, таких как венозная тромбоэмболия, СД, общая смертность. Принимали во внимание также изначальное наличие основных ФР развития СД: метаболического синдрома, гипергликемии натощак, индекса массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², уровня HbA_{1c} > 6%.

В 2008 г. анализ результатов исследования JUPITER показал хотя и небольшое, но, к сожалению, статистически значимое увеличение частоты новых случаев СД в группе розувастатина 20 мг по сравнению с группой плацебо [17, 26]. Впоследствии были проанализированы данные других РКИ с использованием статинов для оценки их потенциального влияния на риск развития СД. В результате в 2012 г. FDA приняло решение дополнить инструкции по применению всех статинов информацией о повышении уровней HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак на фоне терапии статинами [24].

Диабетогенный эффект статинов вызывает много дискуссий и продолжает активно изучаться. Поэтому необходимо отметить несколько ключевых положений, актуальных на сегодняшний день:

1. Диабетогенный эффект статинов является класс-эффектом.
2. Диабетогенный эффект статинов является дозозависимым эффектом.
3. Повышенный риск развития СД 2 имеет место не у всех пациентов. Наибольшему риску СД, ассоциированному с терапией статинами, подвержены особые группы пациентов – женщины, пожилые, азиаты, имеющие повышенный уровень глюкозы плазмы и триглицеридов натощак, ИМТ > 30 кг/м².
4. Терапия статинами ассоциирована хоть и со статистически значимым, но с умеренным повышением риска развития новых случаев СД. Согласно детальному анализу исследования JUPITER [17], чтобы развился 1 случай СД 2, надо пролечить 167 пациентов 20 мг розувастатина в течение 5 (!) лет.
5. Снижение риска развития ССО на фоне терапии статинами существенно перевешивает риск возникновения СД 2.

Диабетогенный эффект статинов является класс-эффектом. N.Sattar и соавт. [27] представили результаты метаанализа (13 РКИ, 91 140 пациентов без СД на момент включения в исследование) с использованием статинов либо vs плацебо, либо vs обычная клиническая практика. За период наблюдения (в среднем 4 года) у пациентов, получавших статины, было зарегистрировано на 174 новых случая СД больше (2226 и 2052 соответственно). Таким образом, взвешенный относительный риск (ОР) развития СД составил 1,09 (95% ДИ 1,02–1,17) при отсутствии гетерогенности между исследованиями (I²=11,2%). При этом значимых различий между изученными статинами (аторвастатин 10 мг/сут, ловастатин 20–40 мг/сут, правастатин 10–40 мг/сут, розувастатин 10–20 мг/сут, симвастатин 20–40 мг/сут) в отношении диабетогенного потенциала выявлено не было.

Диабетогенный эффект статинов является дозозависимым эффектом [28–30]. Взаимосвязь интенсивного режима терапии статинами (аторвастатин 80 мг или симвастатин 80 мг) по сравнению с обычным режимом (аторвастатин 10 или 20 мг, правастатин 40 мг, симвастатин 20 или 40 мг) и риском развития СД проанализирована в метаанализе 5 РКИ с участием 32 752 пациентов, исходно не имевших СД [28]. СД чаще развивался у пациентов, получавших более высокие дозы статинов, по сравнению с обычными – 1449 (8,8%) и 1300 (8,0%). Взвешенный ОР развития СД составил 1,12 (95% ДИ 1,04–1,22), при этом гетерогенность между исследованиями отсутствовала (I²=0%). Этот метаанализ четко продемонстрировал дозозависимость связи между риском развития СД и терапией

статином [6]. Число пациентов, которых необходимо лечить высокими дозами статинов в течение 1 года для развития одного случая СД, составило 498 [29].

В 2011 г. D.Waters и соавт. [30] изучали риск развития СД среди пациентов, получавших аторвастатин, на основании результатов трех крупных исследований: TNT – Treating to New Targets (аторвастатин 80 мг/сут vs аторвастатин 10 мг/сут) у пациентов с ишемической болезнью сердца; IDEAL – Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (аторвастатин 80 мг/сут vs симвастатин 20 мг/сут) у пациентов, перенесших ИМ; SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (аторвастатин vs плацебо) у пациентов с недавно перенесенным мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой. В соответствии с данными анализа прием аторвастатина в дозе 80 мг/сут сопровождался статистически значимым повышенным риском развития СД по сравнению с группой плацебо в исследовании SPARCL (новые случаи СД 8,71 и 6,06% в группах аторвастатина 80 мг и плацебо соответственно; скорректированный риск: 95% ДИ 1,37 (1,08–1,75); $p=0,011$). В двух других исследованиях также прослеживалась тенденция к увеличению количества случаев впервые выявленного СД на фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут по сравнению с приемом аторвастатина или симвастатина в более низких дозах). Так, в исследовании IDEAL новые случаи СД зарегистрированы в 6,40 и 5,59% в группах аторвастатина 80 мг и симвастатина 20 мг соответственно; скорректированный риск: 95% ДИ 1,19 (0,98–1,43); $p=0,075$. А в исследовании TNT новые случаи СД были отмечены в 9,24% в группе аторвастатина 80 мг по сравнению с 8,11% в группе аторвастатина 10 мг; скорректированный риск: 95% ДИ 1,10 (0,94–1,29); $p=0,226$ [30].

Таким образом, полученные результаты показывают, что риск развития СД на фоне лечения статинами увеличивается при приеме препаратов в более высокой дозе, а также при терапии более мощными статинами.

Наибольшему риску СД, ассоциированному с терапией статинами, подвержены особые группы пациентов [29, 31]. Для оценки индивидуального риска развития СД, ассоциированного с терапией статинами, необходимо учитывать следующие факторы [29–33]:

- 1) глюкоза плазмы натощак более 5,6 ммоль/л (>100 мг/дл);
- 2) триглицериды плазмы натощак более 1,7 ммоль/л (>150 мг/дл);
- 3) ИМТ > 30 кг/м²;
- 4) АГ;
- 5) женский пол, синдром поликистозных яичников;
- 6) пожилой возраст (особенно при терапии высокими дозами статинов);
- 7) принадлежность к азиатской расе;
- 8) семейный анамнез СД 2;
- 9) длительность терапии статинами;
- 10) сопутствующая терапия диабетогенными препаратами.

Множественный регрессионный анализ трех исследований в целом и по отдельности, выполненный D.Waters и соавт. [30], выявил факторы, существенно повышающие риск развития СД: глюкоза плазмы натощак более 5,6 ммоль/л (>100 мг/дл), триглицериды натощак более 1,7 ммоль/л (>150 мг/дл), ИМТ > 30 кг/м², АГ. О более высоком риске развития СД на фоне терапии статинами у пожилых пациентов свидетельствуют результаты метаанализа N.Sattar и соавт. [27]. Результаты post-hoc-анализа исследования JUPITER показали, что риск развития новых случаев СД, ассоциированного с терапией статинами, у женщин был существенно выше, чем у мужчин (50%; $p=0,008$ и 13%; $p=0,29$ соответственно) [32]. В проспективном контролируемом исследовании терапия аторвастатином приводила к значительному увеличению инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников [33].

Риск новых случаев СД в зависимости от количества ФР [30]						
Количество ФР*	Исследование TNT(n=7595)		Исследование IDEAL (n=7461)		Исследование SPARCL (n=3803)	
	частота, n (%)	ОР (95% ДИ)	частота, n (%)	ОР (95% ДИ)	частота, n (%)	ОР (95% ДИ)
0	22/1505 (1,46)	1,0	31/1996 (1,55)	1,0	16/776 (2,06)	1,0
1	117/2576 (4,54)	3,19 (2,02–5,02)	120/2748 (4,37)	2,89 (1,95–4,29)	61/1354 (4,51)	2,23 (1,31–3,95)
2	206/2082 (9,89)	7,15 (4,60–11,09)	146/1802 (8,1)	5,48 (3,72–8,08)	91/1085 (8,39)	4,28 (2,52–7,28)
3	218/1112 (19,6)	14,91 (9,62–23,1)	116/778 (14,9)	10,54 (7,09–15,7)	76/480 (15,8)	8,58 (5,0–14,71)
4	96/320 (30,0)	25,40 (16,0–40,4)	34/137 (24,8)	18,78 (11,5–30,6)	37/108 (34,3)	2016 (11,2–36,3)
Всего	659/7595 (8,68)		447/7461 (5,99)		281/3803 (7,39)	

*ФР развития СД: глюкоза плазмы натощак более 5,6 ммоль/л (>100 мг/дл), триглицериды натощак более 1,7 ммоль/л (>150 мг/дл), ИМТ>30 кг/м², АГ.
Примечание. ОР (95% ДИ) развития СД в группе пациентов с наличием ФР СД по сравнению с их отсутствием. Достоверность всех различий с группой пациентов без ФР, p<0,0001.

Подгрупповой анализ исследования Women's Health Initiative с участием 153 840 женщин в постменопаузе, основанный на оценке расовой/этнической принадлежности, выявил увеличение риска СД у женщин азиатской расы на 78% (ОР 1,78, 95% ДИ 1,32–2,40), у женщин белой расы – на 49% (ОР 1,49, 95% ДИ 1,38–1,62) [34]. Это позволяет предполагать, что азиаты в большей степени подвержены риску развития СД, ассоциированного с терапией статинами.

Риск развития СД на фоне терапии статинами возрастает по мере увеличения количества ФР, имеющихся у пациента [30]. Эти данные получены в исследовании D.Waters и соавт. (см. таблицу) [30].

Также был выполнен post-hoc-анализ исследования JUPITER для оценки соотношения польза (от снижения риска ССО)/риск (развития новых случаев СД) [35]. У пациентов с одним и более ФР развития СД терапия розувастатином по сравнению с таковой плацебо способствовала повышению риска СД на 28% (p=0,01). У пациентов без ФР развития СД терапия розувастатином не приводила к повышению риска СД (p=0,99) [35, 36].

Результаты метаанализов РКИ свидетельствуют, что **терапия статинами ассоциирована хотя и со статистически значимым, но с умеренным повышением риска развития новых случаев СД** – на 10–12%, причем этот риск несколько выше при использовании интенсивных режимов статинотерапии [29]. Если более детально проанализировать результаты исследования JUPITER [17, 32, 35], то в нем было зафиксировано всего 270 новых случаев СД 2 на терапии розувастатином 20 мг против 216 – в группе плацебо: повышение ОР на 25% при 95% ДИ 1,05–1,49 (новые случаи: 3% розувастатин 20 мг против 2,4% плацебо и HbA_{1c} 5,9% против 5,8%), а время до появления СД 2 составило 84,3 нед на фоне приема статина против 89,7 нед – на плацебо: ускорение на 5,4 нед (!). В то же время для того, чтобы развился 1 случай СД 2, надо пролечить 167 пациентов 20 мг розувастатина в течение 5 (!) лет (показатель Number Need to Harm – NNH=1/[(216/8864)-(270/8857)]=1/(0,024-0,03)=1/0,006=166,6).

Снижение риска развития ССО на фоне терапии статинами существенно перевешивает риск возникновения СД 2. Ряд расчетных данных свидетельствует о том, что польза назначения статинов существенно превышает риск СД: несколько предотвращенных ССО на 1 новый случай СД, ассоциированного с терапией статинами или интенсификацией терапии статинами [29]. Стадины снижают риск ИМ, инсульта, коронарной реваскуляризации и сердечно-сосудистой смерти на 25–30% [29]. Это снижение риска ССО выражено в большей степени при терапии более высокими дозами статинов. При этом терапия статинами ассоциирована с умеренным повышением риска развития новых случаев СД на 10–12%, причем этот риск

несколько выше при использовании интенсивных режимов статинотерапии [29].

Как было упомянуто, по результатам специального post-hoc-анализа исследования JUPITER – оценка соотношения польза (снижение риска ССО)/риск (развитие новых случаев СД) [35], у пациентов с одним и более ФР развития СД терапия розувастатином по сравнению с плацебо способствовала снижению риска первичной конечной точки на 39% (p=0,0001) и повышению риска СД на 28% (p=0,01). То есть на 54 новых случая СД приходилось 134 предотвращенных сердечно-сосудистых события. У пациентов же без ФР развития СД терапия розувастатином ассоциировалась со снижением риска первичной конечной точки на 52% (p=0,0001) без повышения риска СД (p=0,99) [29, 35, 36].

Анализ, ограниченный только пациентами, у которых за период наблюдения развился СД, показал снижение сердечно-сосудистого риска на фоне терапии розувастатином по сравнению с плацебо (ОР 0,63, 95% ДИ 0,25–1,60), сопоставимое с таковым в целом в исследовании (ОР 0,56, 95% ДИ 0,46–0,69) [6]. Абсолютная польза от снижения риска ССО на терапии розувастатином превышала риск развития новых случаев СД у пациентов с ФР развития СД и без таковых [29].

По данным метаанализа [28], число пациентов, которых необходимо лечить высокими дозами статинов в течение 1 года для развития 1 случая СД, составило 498, а число пациентов, которых необходимо лечить в течение 1 года для предотвращения 1 ССО, составило 155. Таким образом, если 498 пациентов в течение 1 года лечить статинами в высоких дозах по сравнению с терапией обычными дозами, то удастся предотвратить 3,2 ССО, при этом СД разовьется только в 1 случае [29].

Заключение

Подводя итоги, хочется закончить цитатой из Европейских рекомендаций по диагностике и лечению дислипидемий (2016 г.) [7]: «В последних исследованиях отмечена неотчетливая тенденция к появлению новых случаев СД 2 у пациентов, получающих статины. Однако это обстоятельство не должно повлиять на решение о необходимости проведения терапии, так как положительное влияние статинов на снижение риска развития ССЗ существенно перевешивает это негативное последствие терапии статинами».

Литература/References

- Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrin* 2014; 2: 56–64.
- Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364: 829–41.

3. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013; 56: 686–95.
4. Liu J, Grundy SM, Wang W et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007; 153: 552–8.
5. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012; 126: 1301–13.
6. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007; 298: 765–75.
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37 (39): 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
8. Scott R, O'Brien R, Fulcher G et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32: 493–8.
9. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very lowdensity lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1225–36.
10. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015; 239: 483–95.
11. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371 (9607): 117–25. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X
12. Rydén L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28 (1): 88–136.
13. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (7): 1225–8.
14. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352 (14): 1425–35.
15. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333 (20): 1301–7.
16. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA* 1998; 279 (20): 1615–22.
17. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359 (21): 2195–207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646
18. De Vries FM, Denig P, Pouwels KB et al. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs* 2012; 72 (18): 2365–73. DOI: 10.2165/11638240-000000000-00000
19. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3: 5–22. / Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii, VI peresmotr. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017; 3: 5–22. [in Russian]
20. 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.
21. Wolffenbuttel BHR, Franken AAM, Vincent HH on behalf of the DUTCH CORALL study group. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes – CORALL study. *J In Med* 2005; 257: 531–9.
22. Sorof J, Berne Ch, Siewert-Delle A et al on behalf of the URANUS study investigators. Effect of rosuvastatin or atorvastatin on urinary albumin excretion and renal function in type 2 diabetic patients. *Diab Res Clin Practice* 2006; 72: 81–7.
23. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ et al. A VOYAGER Meta-Analysis of the Impact of Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride Levels in Patients With Hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 2016; 117 (9): 1444–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.02.011
24. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: important safety label changes to cholesterol lowering statin drugs. Available at: www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm
25. Zhou Y, Yuan Y, Cai RR et al. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14 (12): 1575–84.
26. Astra Zeneca. Clinical briefing document – Endocrine and Metabolic Drugs Advisory Committee meeting for rosuvastatin (Crestor). Available at: www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committees/esmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm193831.pdf
27. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 75: 735–42.
28. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305 (24): 2556–64.
29. Кобалава Ж.Д., Виллелевалде С.В. Терапия статинами и риск развития сахарного диабета. Эффективная фармаколог. Эндокринология. Спецвып. 2015; 11: 33–9. / Kobalava Zh.D., Villeva'de S.V. Terapiia statinami i risk razvitiia sakharnogo diabeta. Effektivnaia farmakoter. Endokrinologiya. Spetsvyp. 2015; 11: 33–9. [in Russian]
30. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (14): 1535–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.047
31. Ruscica M, Macchi C, Morlotti B et al. Statin therapy and related risk of new-onset type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med* 2014; 25 (5): 401–6.
32. Mora S, Glynn RJ, Hsia J et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010; 121 (9): 1069–77.
33. Puurunen J, Piltonen T, Puukka K et al. Statin therapy worsens insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (12): 4798–807.
34. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012; 172 (2): 144–52.
35. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380 (9841): 565–71.
36. Yoon JS, Lee HW. Diabetogenic effect of statins: a double-edged sword? *Diabetes Metab J* 2013; 37 (6): 415–22.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», проф. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru