



# Статины и углеводный обмен

О.М. Драпкина, Б.Б. Гегенава

Адрес для переписки: Оксана Михайловна Драпкина, drapkina@yandex.ru

*В статье рассматриваются последствия приема статинов в аспекте влияния на углеводный обмен, сравниваются эффекты различных статинов на показатели углеводного обмена, дается возможное объяснение этих эффектов.*

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, розувастатин, аторвастатин, симвастатин, правастатин, питавастатин

## Эпидемиология сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета типа 2

Патология сердечно-сосудистой системы является причиной около 30% летальных исходов во всем мире [1].

После пика смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, достигнутого в 1968 г., их число к настоящему времени значительно снизилось [2]. Основываясь на статистических данных [3–6], E.S. Ford и соавт. установили, что снижение на 47% смертей от ишемической болезни сердца (ИБС) в США с 1980 по 2000 г. было связано с достижениями в области методов лечения, включая терапию острого коронарного синдрома и сердечной недостаточности, приблизительно на 44% – с уменьшением таких факторов риска, как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, курение. Однако положительные резуль-

таты были уравновешены возросшей частотой сахарного диабета (СД) типа 2 и экзогенно-конституционального ожирения [7].

В отличие от США эпидемия сердечно-сосудистых патологий в мире продолжает стремительно распространяться. Смертность от них в развивающихся странах в два раза выше, чем в развитых [1]. При этом в государствах с низким и средним доходом на душу населения распространенность факторов сердечно-сосудистого риска, особенно курения и ожирения, увеличивается [8].

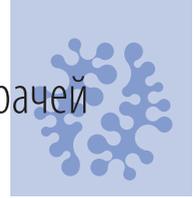
Влияние СД на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний хорошо изучено. Еще в Framingham Heart Study доказано, что частота сердечно-сосудистой патологии среди мужчин с СД в два раза выше, чем у мужчин без СД. Среди женщин это соотношение увеличивается – 3:1 [9]. По данным Copenhagen

City Heart Study, риск развития инфаркта миокарда среди пациентов с СД в два-три раза выше, чем у пациентов без СД, вне зависимости от наличия других факторов сердечно-сосудистого риска (например, артериальной гипертензии) [10].

Необходимо отметить, что современные данные об эпидемиологии СД и его связи с развитием сердечно-сосудистых заболеваний получены в ходе исследований, проведенных в странах с населением преимущественно европеоидной расы. Однако в последнее время появились работы, охватывающие разные этнические и расовые группы.

H. King и соавт. на основании базы данных Всемирной организации здравоохранения, а также демографических прогнозов Организации Объединенных Наций проанализировали распространенность СД в мире. Установлено, что распространенность СД на душу населения ниже в развивающихся странах, чем в развитых, и данная ситуация будет сохраняться как минимум до 2025 г. В то же время если в 1995 г. число больных СД в развивающихся странах составляло 62%, то в 2025 г. оно увеличится до 75% [11].

В исследовании INTERHEART, включавшем пациентов из 52 стран,



оценивалась связь между инфарктом миокарда и множеством факторов риска, включая СД, географический регион, этническое происхождение, пол, возраст и т.д. Диабет оказался одним из девяти факторов, которые оказывали значительное влияние на частоту развития инфаркта миокарда во всех возрастных, половых, расовых группах [12].

СД непосредственно связан с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти и развития сердечно-сосудистых патологий, таких как ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность [13] и фибрилляция предсердий [14].

Связь между уровнем гликемии и диастолической дисфункцией миокарда, фибрилляцией предсердий по-прежнему остается предметом дискуссий. Связь между гипергликемией и атеросклеротическим поражением сосудов, наоборот, является центральным объектом фундаментальной науки, эпидемиологических и клинических исследований [15].

### Патогенез сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете типа 2

Одна из основных причин макрососудистых осложнений у больных СД – атеросклероз, который приводит к сужению просвета коронарных, а также периферических артерий [16].

Метаболические изменения (хроническая гипергликемия, дислипидемия и инсулинорезистентность), сопровождающие СД, способствуют поражению артериальной стенки. Нарушаются функции нескольких типов клеток, включая клетки эндотелия, гладкомышечных клеток, тромбоцитов. Как следствие, образуются атеросклеротические бляшки [17].

Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов синтезируют ряд важных биоактивных веществ, таких как оксид азота (NO) и реактивные формы кислорода, простагландины, эндотелин и ангиотензин II. Последние регулируют

функцию и строение кровеносных сосудов.

Оксид азота обладает мощным сосудорасширяющим эффектом и является ключевым звеном сосудосуживающей функции эндотелия. Кроме того, он подавляет активацию тромбоцитов, ограничивает воспаление за счет снижения адгезии лейкоцитов к эндотелию и их миграцию в сосудистую стенку, уменьшает пролиферацию и миграцию сосудистых гладкомышечных клеток [18–20]. Таким образом оксид азота препятствует атерогенезу.

При СД ухудшается эндотелий-зависимая (NO-опосредованная) вазодилатация [21, 22]. Известно несколько механизмов снижения выработки оксида азота эндотелием кровеносных сосудов.

В результате гипергликемии блокируется активация эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и повышается продукция активных форм кислорода (особенно супероксидного аниона (O<sub>2</sub><sup>-</sup>)) в гладкомышечных клетках и клетках эндотелия, что в свою очередь снижает выработку оксида азота и его активность [23]. Супероксидный анион соединяется с оксидом азота. В результате образуется токсичный ион пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>), который разрушает eNOS, окисляя его кофактор – тетрагидриобиптерин [24]. Инсулинорезистентность также способствует снижению выработки оксида азота. Она приводит к чрезмерному высвобождению свободных жирных кислот из жировой ткани [25]. Свободные жирные кислоты активируют сигнальный фермент – протеинкиназу C, подавляют фосфатидилинозитол-3-киназу, а также стимулируют выработку реактивных форм кислорода, что в совокупности нарушает продукцию оксида азота либо снижает его активность.

Помимо усиления атерогенеза при СД повышается нестабильность бляшек. С одной стороны, увеличивается выработка эндотелиальными клетками цитокинов, которые в свою очередь снижают

Помимо усиления атерогенеза при СД повышается нестабильность бляшек. С одной стороны, увеличивается выработка эндотелиальными клетками цитокинов, которые в свою очередь снижают синтез коллагена *de novo* гладкомышечными клетками. С другой – повышается продукция матриксной металлопротеиназы, разрушающей коллаген. В результате снижения синтеза и повышения распада коллагена увеличивается риск разрыва бляшки и, как следствие, тромбообразования

синтез коллагена *de novo* гладкомышечными клетками [26]. С другой – повышается продукция матриксной металлопротеиназы, разрушающей коллаген. В результате снижения синтеза и повышения распада коллагена увеличивается риск разрыва бляшки и, как следствие, тромбообразования.

При СД увеличивается синтез вазоконстрикторов, в первую очередь эндотелина 1. Эндотелин 1 активирует рецепторы эндотелина А, вызывающие вазодилатацию. Эндотелин 1 также способствует повышению реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах, стимулирует ренин-ангиотензиновую систему и влияет на гипертрофию гладкомышечных клеток кровеносных сосудов [27].

Роль других вазоактивных веществ, таких как простаноиды и ангиотензин II, в развитии патологических процессов, происходящих при СД, продолжает изучаться [28, 29].

### Механизм действия статинов

Сказанное выше позволяет утверждать, что прием статинов при СД – это необходимость. Отказ от них может значительно ухудшить общий прогноз.

Статины действуют посредством конкурентного ингибирования



3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермента А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Поскольку статины подобны ГМГ-КоА на молекулярном уровне, они занимают его место в ферменте, подавляя способность продуцировать мевалонат. Мевалонат – следующий участник в цепи реакций, приводящих к синтезу холестерина, а также ряда других соединений [30]. Снижение выработки мевалоната становится одной из причин уменьшения уровня холестерина в крови.

Некоторые так называемые естественные статины (симвастатин, правастатин и ловастатин) синтезируются с помощью плесневых грибов *Penicillium* и *Aspergillus* в качестве вторичных метаболитов. Скорее всего, в природных условиях синтезируемые статины помогают вышеуказанным организмам в конкурентной борьбе с бактериями и другими грибами: ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу, они мешают их нормальной жизнедеятельности [31].

В организме статины блокируют каскад биосинтеза холестерина в печени [32]. Это имеет большое значение, поскольку большая часть циркулирующего в организме холестерина имеет эндогенное происхождение и лишь незначительная – поступает с пищей. Когда снижается количество синтезируемого в печени холестерина, снижается и его общий уровень в крови.

Считается, что биосинтез холестерина происходит в основном в ночное время [33]. Именно поэтому статины с коротким периодом полураспада обычно принимаются на ночь. Эффективность такого режима применения подтверждают и данные ряда исследований: снижение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина было более выражено в случае приема симвастатина на ночь по сравнению с утренним приемом [34, 35]. Подобный эффект не наблюдался при приеме статина длительного действия – аторвастатина [36].

В то же время в исследованиях с участием животных при снижении уровня холестерина в крови наблюдается компенсаторное увеличение рецепторов ЛПНП в клетках печени [37]. Достигается это с помощью протеаз, расщепляющих мембраносвязанный SREBP (Sterol Regulatory Element-Binding Protein – белок, связывающий стероидный регуляторный элемент). Последний мигрирует к ядру и стимулирует продукцию ряда белков, в том числе рецепторов ЛПНП. Синтезированные рецепторы ЛПНП мигрируют к мембране гепатоцита, где отвечают за связывание ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности. В печени они трансформируются в желчные соли, которые в дальнейшем выводятся из организма. Статины препятствуют продукции не только холестерина, но и специфических пренилированных белков.

S.R. Spindler и соавт. показали, что терапия статинами увеличивает продолжительность жизни и улучшает сердечную функцию у дрозофил за счет подавления специфического пренилирования белков. Был сделан вывод: снижение пренилирования может улучшить сердечную функцию и продолжительность жизни у высших многоклеточных. Этим объясняется плейотропное (не связанное с обменом холестерина) воздействие статинов на сердечно-сосудистую систему [38], в частности улучшение эндотелиальной функции [39].

### **Влияние разных статинов на показатели углеводного обмена**

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – наиболее широко назначаемые препараты пациентам с сердечно-сосудистой патологией [40]. Несмотря на то что большинство больных достаточно хорошо переносят статины, получены данные о неожиданных побочных эффектах этой группы препаратов [41], в частности увеличение частоты случаев впервые диагностированного СД типа 2 [42].

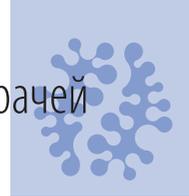
Клинические исследования демонстрируют противоречивые результаты относительно уровня гликемии и частоты развития СД у пациентов, получавших статины [43]. В связи с этим следует быть осторожными в интерпретации этих данных [44].

Большинство анализируемых работ изначально не ставили цели выявить СД типа 2, следовательно, не было достаточной статистической мощности, чтобы оценить полученный результат. Кроме того, различалась выборка пациентов в исследованиях, а значит, факторы риска развития заболевания.

Тем не менее полученных данных достаточно, чтобы предположить: разные статины оказывают разное влияние на углеводный обмен и не всегда это влияние отрицательно [45].

### **Аторвастатин**

В ряде исследований зафиксирована достоверная прямая связь между дозой аторвастатина (10, 20, 40 и 80 мг) и уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c), а также обратная связь с чувствительностью тканей к инсулину [46, 47]. В исследованиях IDEAL и ASCOT-LLA зафиксировано незначительное увеличение относительных шансов (ОШ) развития СД у пациентов, получавших аторвастатин [48–50]. Анализ статистических данных клинических исследований SPARCL подтвердил, что частота диагностирования СД типа 2 выше у пациентов, получавших 80 мг/сут аторвастатина, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (ОШ 1,37 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,08–1,75) [51]. В исследовании TNT отмечена зависимость частоты впервые выявленного СД типа 2 от дозы получаемого препарата. Так, у больных, принимавших 80 мг/сут аторвастатина, данный показатель незначительно, но все же был выше, чем у больных, принимавших 10 мг/сут [51].



### Розувастатин

В исследовании JUPITER при сравнении двух групп пациентов, получавших 20 мг розувастатина и плацебо, в первой группе зафиксировано статистически значимое увеличение количества сообщений о впервые выявленном СД типа 2 ( $p = 0,01$ ) [52]. Результаты исследования CORONA свидетельствуют о недостоверности риска развития диабета при приеме розувастатина (ОШ 1,15 (95% ДИ 0,91–1,44)) [53].

### Симвастатин

В исследовании HPS прием симвастатина в дозе 40 мг/сут ассоциировался с незначительной тенденцией к увеличению частоты развития СД (ОШ 1,14 (95% ДИ 0,98–1,33)) [54]. Согласно данным исследования SEARCH, риск развития заболевания при приеме симвастатина в дозе 80 мг/сут незначительно превышал аналогичный риск при приеме препарата в дозе 20 мг/сут (ОШ 1,07 (95% ДИ 0,95–1,19)) [55]. Изучалось также влияние симвастатина на чувствительность тканей к инсулину. Последняя уменьшалась при увеличении дозы препарата (10, 20, 40 и 80 мг) по сравнению с плацебо [56].

### Правастатин

Неожиданный эффект правастатина был обнаружен в исследовании WOSCOPS: в отличие от перечисленных выше статинов он снижал риск развития СД типа 2 на 30% (ОШ 0,70 (95% ДИ 0,50–0,99)) [57]. Недостатком данной работы были нестандартные критерии диагностирования СД – гликемия натощак  $> 126$  мг/дл (7 ммоль/л). При использовании более строгих критериев оказалось, что положительный эффект правастатина преувеличен [58]. Отличие данного исследования от других подобных исследований было то, что не учитывались данные пациенток, а также низкий индекс массы тела участников – в среднем 25,9 кг/м<sup>2</sup> (против 27 кг/м<sup>2</sup>) [52, 53]. Значимого эффекта (ни отрицательного, ни положительного)

правастатина на риск развития СД не выявлено и в работе LIPID (ОШ 0,95 (95% ДИ 0,77–1,16)) [59]. Однако противоположные результаты получены в исследовании PROSPER: у пожилых пациентов на фоне приема правастатина частота развития СД выросла на 32% (ОШ 1,32 (95% ДИ 1,03–1,69)), особенно среди лиц с метаболическим синдромом [60]. На сегодняшний день это единственное объемное исследование, указывающее на значительный отрицательный эффект правастатина.

Другие работы не фиксировали отрицательного эффекта правастатина в отношении риска развития СД и/или ухудшения показателей углеводного обмена. Основываясь на полученных результатах, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в феврале 2012 г. обязало добавить информацию о риске развития СД типа 2 в аннотации ко всем ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы, представленным на американском рынке, за исключением правастатина [61, 62].

### Питавастатин

Питавастатин является относительно новым и недостаточно изученным препаратом (открыт и зарегистрирован в Японии в 2003 г., допущен к обороту в США в 2009 г., в Великобритании в 2010 г.). Тем не менее многочисленные исследования указывают на нейтральный, в отдельных случаях даже положительный эффект препарата на углеводный обмен. Исследование долговременной эффективности и переносимости питавастатина по сравнению с аторвастатином у пациентов с СД типа 2 не выявило существенных различий в их влиянии на уровень ЛПНП, однако в отличие от аторвастатина питавастатин не оказывал значимого эффекта на уровень гликемии натощак [63].

В ретроспективном анализе при сравнении эффекта трехмесячного курса аторвастатина 10 мг/сут,

Питавастатин является относительно новым и недостаточно изученным препаратом (открыт и зарегистрирован в Японии в 2003 г., допущен к обороту в США в 2009 г., в Великобритании в 2010 г.). Тем не менее многочисленные исследования указывают на нейтральный, в отдельных случаях даже положительный эффект препарата на углеводный обмен

правастатина 10 мг/сут и питавастатина 2 мг/сут на показатели углеводного обмена у больных СД показано, что только аторвастатин значительно ухудшает уровень гликемии натощак и HbA<sub>1c</sub>. В отношении двух других статинов подобных эффектов не наблюдалось [64].

При изучении эффективности и безопасности Ливало (исследование LIVES) пациенты с гиперхолестеринемией получали питавастатин в дозе 1, 2 или 4 мг/сут на протяжении пяти лет. Установлено, что питавастатин способствовал значительному снижению уровня HbA<sub>1c</sub> у больных СД [65].

В одном из последних исследований пациенты старше 65 лет с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией получали питавастатин (1, 2 или 4 мг) или правастатин (10, 20 или 40 мг). Существенных различий в динамике уровня гликемии натощак после 12 недель терапии между группами не выявлено [66]. Влияние на показатели уровня глюкозы натощак у пациентов с метаболическим синдромом и множественными факторами риска развития СД типа 2 не зафиксировано и при приеме питавастатина и правастатина в течение шести месяцев [67].

В 12-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании INTREPID 252 ВИЧ-инфици-



рованных пациента получали 4 мг питава-статина или 40 мг правастатина. В обеих группах не отмечено значимого влияния терапии на уровень гликемии натощак и/или HbA1c. Однако в группе получавших питава-статин снижение ЛПНП оказалось более выраженным [68].

Аналогичные результаты получены и в исследовании PREVAII US, в котором сравнивалась эффективность приема 4 мг питава-статина и 40 мг правастатина у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией [69].

Следовательно, значимая разница между правастатином и питава-статином в отношении влияния на показатели углеводного обмена отсутствует.

При сравнении других статинов с питава-статином преимущество последнего оказалось явным. Так, в ходе 12-недельного мультицентрового двойного слепого рандомизированного исследования, включавшего пациентов с СД типа 2 и дислипидемией, в группе, получавшей 4 мг питава-статина, изменений показателей углеводного обмена зафиксировано не было. В то же время в группе, получавшей 20 мг аторва-статина, выявлено достоверное ухудшение гликемии натощак [70].

В другом аналогичном исследовании, в ходе которого сравнивали эффекты питава-статина в дозе 4 мг и симва-статина в дозе 40 мг у пациентов с гиперлипидемией и двумя и более факторами риска развития коронарной недостаточности, прием питава-статина не ассоциировался с ухудшением показателей углеводного обмена ни к 12-й неделе терапии (-0,03 мг/дл (0,0016 ммоль/л),  $p = 0,963$ ), ни к 56-й (2,2 мг/дл (0,12 ммоль/л),  $p = 0,060$ ). На фоне приема симва-статина гликемия натощак к 12-й неделе терапии не увеличилась (-1,40 мг/дл (0,78 ммоль/л),  $p = 0,209$ ), однако к 56-й неделе зафиксировано значительное повышение указанного показателя - 7,5 мг/дл (0,42 ммоль/л),  $p = 0,0001$  [71].

Большая часть данных о положительном влиянии питава-статина на параметры гликемии была получена из относительно небольших ретроспективных и/или одноцентровых исследований. Поэтому для их подтверждения было проведено открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование J-PREDICT, в котором изучалась связь между приемом питава-статина и развитием СД типа 2. Пациенты с нарушением толерантности к глюкозе ( $n = 1269$ ) были рандомизированы на две группы. Пациентам первой группы было рекомендовано изменить образ жизни (устранение факторов риска развития СД типа 2) и принимать 1–2 мг питава-статина, второй группы – только первое. Предварительные результаты исследования свидетельствуют, что прием питава-статина в сочетании с изменением образа жизни ассоциируется с более низким риском развития СД типа 2 [72].

### **Возможные причины влияния статинов на показатели углеводного обмена**

Большинство липофильных лекарственных метаболизируется в печени посредством семейства цитохрома (Cytochrome – CYP) P450. Статины не являются исключением. Симва-статин и аторва-статин утилизируются посредством CYP3A4, флува-статин – CYP2C9. Несмотря на то что питава-статин является липофильным препаратом, только небольшая его часть метаболизируется CYP. Питава-статин подвергается быстрой глюкуронизации ферментами, после чего приобретает неактивную лактонную форму – в результате отщепления глюкуроновой кислоты [73–75]. Метаболизм питава-статина посредством CYP2C9 настолько незначителен, что им можно пренебречь [75]. Употребление грейпфрутового сока (ингибитора CYP3A4) при приеме 4 мг питава-статина и 20 мг аторва-статина (липофильного статина) приводит к повышению показате-

ля «концентрация – время»: для аторва-статина – на 83%, питава-статина – на 13% [76].

Показано также, что в отличие от других липофильных статинов питава-статин не ингибирует метаболизм других веществ посредством CYP [77].

Таким образом, метаболические эффекты питава-статина аналогичны таковым у гидрофильных статинов (правастатина и розува-статина) [78].

Достаточно распространено мнение, что различия в эффектах ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на параметры углеводного обмена обусловлены именно различиями метаболизма гидро- и липофильных статинов. Следовательно, гидрофильные статины более предпочтительны, чем липофильные. Это подтверждает и отсутствие убедительных данных о нарушении углеводного обмена на фоне приема гидрофильного правастатина и гидрофилоподобного питава-статина. Однако такой результат не наблюдается при применении розува-статина, который является гидрофильным препаратом [79]. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

### **Заключение**

Существенные преимущества применения статинов у пациентов с сердечно-сосудистым риском делают их препаратами номер один в комплексном лечении больных СД. Результаты исследований показывают, что при выборе гипополипидемической терапии предпочтение следует отдавать правастатину и питава-статину. Оба препарата гарантированно не ухудшают показатели глюкозы крови и/или HbA1c. Однако в России правастатин широко не применяется, а питава-статин не зарегистрирован.

Учитывая, что польза от приема статинов превышает потенциальный риск ухудшения параметров углеводного обмена, применение доступных для нашей страны статинов обязательно у пациентов с СД. ❁



## Литература

1. *Gaziano T.A.* Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management // *Circulation*. 2005. Vol. 112. № 23. P. 3547–3553.
2. *Rosamond W., Flegal K., Friday G. et al.* Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. 2007. Vol. 115. № 5. P. e69–e171.
3. *Capewell S., Morrison C.E., McMurray J.J.* Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994 // *Heart*. 1999. Vol. 81. № 4. P. 380–386.
4. *Unal B., Critchley J.A., Capewell S.* Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981–2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention // *BMJ*. 2005. Vol. 331. № 7517. P. 614–617.
5. *Capewell S., Beaglehole R., Seddon M., McMurray J.* Explanation for the decline in coronary heart disease mortality rates in Auckland, New Zealand, between 1982 and 1993 // *Circulation*. 2000. Vol. 102. № 13. P. 1511–1516.
6. *Critchley J., Liu J., Zhao D. et al.* Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999 // *Circulation*. 2004. Vol. 110. № 10. P. 1236–1244.
7. *Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B. et al.* Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000 // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 23. P. 2388–2398.
8. *Fuster V., Voute J., Hunn M., Smith S.C.* Low priority of cardiovascular and chronic diseases on the global health agenda: a cause for concern // *Circulation*. 2007. Vol. 116. № 17. P. 1966–1970.
9. *Kannel W.B., McGee D.L.* Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study // *Circulation*. 1979. Vol. 59. № 1. P. 8–13.
10. *Schnohr P., Lange P., Scharling H., Jensen J.S.* Long-term physical activity in leisure time and mortality from coronary heart disease, stroke, respiratory diseases, and cancer. The Copenhagen City Heart Study // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2006. Vol. 13. № 2. P. 173–179.
11. *King H., Aubert R.E., Herman W.H.* Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections // *Diabetes Care*. 1998. Vol. 21. № 9. P. 1414–1431.
12. *Yusuf P.S., Hawken S., Ôunpuu S. et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*. 2004. Vol. 364. № 9438. P. 937–952.
13. *Poulsen M.K., Henriksen J.E., Dahl J. et al.* Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus prevalence and association with myocardial and vascular disease // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2010. Vol. 3. № 1. P. 24–31.
14. *Huxley R.R., Filion K.B., Konety S., Alonso A.* Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* 2011. Vol. 108. № 1. P. 56–62.
15. *Chiha M., Njeim M., Chedrawy E.G.* Diabetes and coronary heart disease: a risk factor for the global epidemic // *Int. J. Hypertens.* 2012. Vol. 2012. Art. ID 697240.
16. *Драпкина О.М., Гегенава Б.Б.* Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013. Т. 9. № 1.
17. *Драпкина О.М.* Фибрилляция предсердий и фиброз миокарда. Когда нужны статины? // *Российские медицинские вести*. 2012. Т. 17. № 2. С. 17–25.
18. *Verma S., Anderson T.J.* The ten most commonly asked questions about endothelial function in cardiology // *Cardiol. Rev.* 2001. Vol. 9. № 5. P. 250–252.
19. *Sarkar R., Meinberg E.G., Stanley J.C. et al.* Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells // *Circ. Res.* 1996. Vol. 78. № 2. P. 225–230.
20. *Kubes P., Suzuki M., Granger D.N.* Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991. Vol. 88. № 11. P. 4651–4655.
21. *Williams S.B., Cusco J.A., Roddy M.A. et al.* Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996. Vol. 27. № 3. P. 567–574.
22. *Johnstone M.T., Creager S.J., Scales K.M. et al.* Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *Circulation*. 1993. Vol. 88. № 6. P. 2510–2516.
23. *De Vriese A.S., Verbeuren T.J., van de Voorde J. et al.* Endothelial dysfunction in diabetes // *Br. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 130. № 5. P. 963–974.
24. *Milstien S., Katusic Z.* Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: implications for vascular endothelial function // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999. Vol. 263. № 3. P. 681–684.
25. *Hennes M.M., O’Shaughnessy I.M., Kelly T.M. et al.* Insulin-resistant lipolysis in abdominally obese hypertensive individuals. Role of the renin-angiotensin system // *Hypertension*. 1996. Vol. 28. № 1. P. 120–126.
26. *Hussain M.J., Peakman M., Gallati H. et al.* Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM // *Diabetologia*. 1996. Vol. 39. № 1. P. 60–69.
27. *Hopfner R.L., Gopalakrishnan V.* Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications // *Diabetologia*. 1999. Vol. 42. № 12. P. 1383–1394.
28. *Christlieb A.R., Janka H.U., Kraus B. et al.* Vascular reactivity to angiotensin II and to norepinephrine in diabetic subjects // *Diabetes*. 1976. Vol. 25. № 4. P. 268–274.
29. *Tesfamariam B., Brown M.L., Deykin D., Cohen R.A.* Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta // *J. Clin. Invest.* 1990. Vol. 85. № 3. P. 929–932.
30. *Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Палаткина Л.О., Ивашкин В.Т.* Статины при лечении хронической сердечной недостаточности: за гранью гипополипидемических свойств // *Артериальная гипертензия*. 2012. Т. 18. № 1. С. 11–17.
31. *Endo A.* The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors // *J. Lipid Res.* 1992. Vol. 33. № 11. P. 1569–1582.



32. Драпкина О., Палаткина Л., Зятенкова Е. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов // Врач. 2012. № 9. С. 5–9.
33. Miettinen T.A. Diurnal variation of cholesterol precursors squalene and methyl sterols in human plasma lipoproteins // J. Lipid Res. 1982. Vol. 23. № 3. P. 466–473.
34. Saito Y., Yoshida S., Nakaya N. et al. Comparison between morning and evening doses of simvastatin in hyperlipidemic subjects. A double-blind comparative study // Arterioscler. Thromb. 1991. Vol. 11. № 4. P. 816–826.
35. Wallace A., Chinn D., Rubin G. Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial // Br. Med. J. 2003. Vol. 327. № 7418. P. 788.
36. Cilla D.D., Gibson D.M., Whitfield L.R., Sedman A.J. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening // J. Clin. Pharmacol. 1996. Vol. 36. № 7. P. 604–609.
37. Ma P.T., Gil G., Südhof T.C. et al. Mevinolin, an inhibitor of cholesterol synthesis, induces mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of hamsters and rabbits // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1986. Vol. 83. № 21. P. 8370–8374.
38. Spindler S.R., Li R., Dhahbi J.M. et al. Statin treatment increases lifespan and improves cardiac health in *Drosophila* by decreasing specific protein prenylation // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 6. P. e39581.
39. Lahera V., Goicoechea M., de Vinuesa S.G. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation in atherosclerosis: beneficial effects of statins // Curr. Med. Chem. 2007. Vol. 14. № 2. P. 243–248.
40. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9753. P. 1670–1681.
41. Драпкина О.М. Статины и риск развития сахарного диабета // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. Т. 9. № 4. С. 444–448.
42. Carter A.A., Gomes T., Camacho X. et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study // BMJ. 2013. Vol. 346. P. f2610.
43. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Шентулина А.Ф. Статины и сахарный диабет: риск и польза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11. № 6. С. 85–91.
44. O'Keefe J.H., DiNicolantonio J.J., Lavie C.J., Bell D.S.H. The influence of statins on glucose tolerance and incipient diabetes // US Endocrinol. 2014. Vol. 10. № 1. P. 68–74.
45. Драпкина О.М. К вопросу о безопасности статинов. Обзор данных // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. Т. 9. № 2. С. 143–149.
46. Koh K.K., Quon M.J., Han S.H. et al. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 55. P. 1209–1216.
47. Koh K.K., Sakuma I., Quon M.J. Differential metabolic effects of distinct statins // Atherosclerosis. 2011. Vol. 215. № 1. P. 1–8.
48. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial // JAMA. 2005. Vol. 294. № 19. P. 2437–2445.
49. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. 2003. Vol. 361. № 9364. P. 1149–1158.
50. Waters D.D., Ho J.E., DeMicco D.A. et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 57. № 14. P. 1535–1545.
51. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 21. P. 2195–2207.
52. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 22. P. 2248–2261.
53. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial // Lancet. 2002. Vol. 360. № 9346. P. 1623–1630.
54. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J., Bowman L. et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomized trial // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9753. P. 1658–1669.
55. Gumprecht J., Gosho M., Budinski D. Hounslow N. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20–40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 11. P. 1047–1055.
56. Koh K.K., Quon M.J., Han S.H. et al. Simvastatin improves flow-mediated dilation but reduces adiponectin levels and insulin sensitivity in hypercholesterolemic patients // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 4. P. 776–782.
57. Freeman D.J., Norrie J., Sattar N. et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study // Circulation. 2001. Vol. 103. № 3. P. 357–362.
58. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9716. P. 735–742.
59. Collins R., Armitage J., Parish S. et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial // Lancet. 2003. Vol. 361. № 9374. P. 2005–2016.
60. Keech A., Colquhoun D., Best J. et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 10. P. 2713–2721.
61. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: important safety label changes to cholesterol-



- lowering statin drugs, 2012 // [www.fda.gov/Drugs/Drug-Safety/ucm293101.htm](http://www.fda.gov/Drugs/Drug-Safety/ucm293101.htm).
62. Center for Drug Evaluation and Research. Approval package for: application number 019898Orig1s062, 2012 // [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/019898s062.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/019898s062.pdf).
  63. Teramoto T.U., Urashima M., Shimano H. et al. A large-scale survey on cardio-cerebrovascular events during pitavastatin (LIVALO tablet) therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia // *Jpn. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 39. P. 789–803.
  64. Kryzhanovskiy V., Gumprecht J., Zhu B. et al. Atorvastatin but not pitavastatin significantly increase plasma glucose in patients with type 2 diabetes and combined dyslipidemia // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 57. P. E575.
  65. Sponseller C., Stemmer S., Zhu B. et al. Neutral effects of pitavastatin and pravastatin on fasting plasma glucose over 12 weeks in elderly patients with primary hyperlipidemia or mixed dyslipidemia // 7<sup>th</sup> World Congress on Prevention of Diabetes and its Complications, 2012. Poster.
  66. Hounslow N., Robillard P., Suzuki M. et al. Pitavastatin is without effect on glycaemic parameters in metabolic syndrome // 7<sup>th</sup> World Congress on Prevention of Diabetes and its Complications, 2012. Abstr. 7161542.
  67. Sponseller C., Gumprecht J., Zhu B. et al. Atorvastatin, but not pitavastatin, significantly increases fasting plasma glucose in patients with type 2 diabetes and combined dyslipidemia // 60<sup>th</sup> Annual Scientific Sessions American College of Cardiology, 2011. Poster.
  68. Aberg J., Sponseller C., Kryzhanovskiy V.A. et al. Neutral effects of pitavastatin 4 mg and pravastatin 40 mg on blood glucose and HbA1c levels over 12 weeks: prespecified safety analysis from the INTREPID (HIV-infected patients and TREATment with Pitavastatin versus pravastatin for Dyslipidemia) Phase 4 Trial // Endocrine Society Annual Meeting, 2013. Poster.
  69. Kryzhanovskiy V., Morgan R.E., Sponseller C.A. et al. Pitavastatin 4 mg provides significantly greater reduction in LDL-C compared to pravastatin 40 mg with neutral effects on glucose metabolism: prespecified safety analysis from the short-term phase 4 PREVAIL US trial in patients with primary hyperlipidemia or mixed dyslipidemia // 61<sup>st</sup> Annual Scientific Sessions American College of Cardiology, 2012. Poster.
  70. Kryzhanovskiy V., Eriksson M., Hounslow N. et al. Short-term and long-term effects of pitavastatin and simvastatin on fasting plasma glucose in patients with primary hyperlipidemia or mixed dyslipidemia and  $\geq 2$  risk factors for coronary heart disease // 61<sup>st</sup> Annual Scientific Sessions American College of Cardiology, 2012. Poster.
  71. Odawara M., Yamazaki T., Kishimoto J. et al. Effect of pitavastatin on the incidence of diabetes in Japanese individuals with impaired glucose tolerance // 49<sup>th</sup> Annual Meeting European Association for the Study of Diabetes, 2013. Present. 128.
  72. Coleman C.I., Reinhart K., Kluger J., White C.M. The effect of statins on the development of new-onset type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. Vol. 24. № 5. P. 1359–1362.
  73. Fujino H., Yamada I., Shimada S. et al. Metabolic fate of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase: human UDP-glucuronosyltransferase enzymes involved in lactonization // *Xenobiotica.* 2003. Vol. 33. № 1. P. 27–41.
  74. Fujino H., Yamada I., Kojima I. et al. Studies on the metabolic fate of NK-104, a new inhibitor of HMG-CoA reductase (5): in vitro metabolism and plasma protein binding in animals and humans // *Xenobio. Metabol. Dispos.* 1999. Vol. 14. P. 415–425.
  75. Nakaya N., Tateno M., Nakamura T. et al. Pharmacokinetics of repeated dose NK-104 (pitavastatin) in healthy elderly and non-elderly volunteers // *J. Clin. Therap. Med.* 2001. Vol. 17. № 6. P. 957–970.
  76. Ando H., Tsuruoka S., Yanagihara H. et al. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of pitavastatin and atorvastatin // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005. Vol. 60. № 5. P. 494–497.
  77. Sakaeda T., Fujino H., Komoto C. et al. Effects of acid and lactone forms of eight HMG-CoA reductase inhibitors on CYP-mediated metabolism and MDR1-mediated transport // *Pharm. Res.* 2006. Vol. 23. № 3. P. 506–512.
  78. Alagona P.Jr. Pitavastatin: evidence for its place in treatment of hypercholesterolemia // *Core Evid.* 2010. Vol. 5. P. 91–105.
  79. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Зятенкова Е.В. и др. Розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: влияние на микроциркуляцию и свойства пульсовой волны // *Лечащий врач.* 2013. № 3. С. 1–4.

## Statins and Carbohydrate Turnover

O.M. Drapkina, B.B. Gegenava

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Oksana Mikhaylovna Drapkina, drapkina@yandex.ru

*Consequences of administering statins affecting carbohydrate turnover are discussed in the paper including comparison of effects from various statins on parameters of carbohydrate turnover as well as potential explanations underlying such effects.*

**Key words:** cardiovascular pathology, diabetes mellitus, rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin

Эндокринология